

CONFINIA CEPHALALGICA *et* NEUROLOGICA

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

Indexed in Scopus, EMBASE (Elsevier) and Bibliovigilance
www.cefalea.it

MATTIOLI 1885



Finito di stampare: giugno 2020



e riprendi il giusto ritmo.

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.¹

Approvato
PER 3 MESI
di trattamento¹

NUOVA
CONFEZIONE
30
compresse¹

Farmaco di Fascia C - RR, € 29,90

1. Circadin®. Elenco delle Caratteristiche del Prodotto.
Cod. 99000910 - Dep. Aifa in data 26/07/2019



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

Paolo Mazzarello (Pavia)

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 (Ribeiro Preto)

Francesco Maria Avato (Ferrara)

Giampaolo Azzoni (Pavia)

Giacinto Bagetta (Cosenza)

Umberto Balottin (Pavia)

Veronika Baltzer (Concepción)

Nelson Barrientos (Santiago del Cile)

Giorgio Bono (Pavia, Varese)

Carlos Bordini (Ribeiro Preto)

Mario Borghese (Cordoba)

Daniele Bosone (Pavia)

Claudio Buccelli (Napoli)

Marco Carotenuto (Napoli)

Alfredo Costa (Pavia)

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)

Josè Miguel Lainez (Valenza)

Giovanni Pietro Lombardo (Roma)

Raffaele Manni (Pavia)

Tali Eidiltz Markus (Tel Aviv)

Mario Medici (Montevideo)

Giuseppe Miceli (Pavia)

Dimos Mitsikostas (Atene)

Enrico Montanari (Parma)

Josè Pereira Monteiro (Oporto)

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 (Milano)

Carlo Ventura (Bologna)

Nathan Watenberg (Tel Aviv)

Alessandro Zanasi (Bologna)

Nicola Zerbinati (Pavia, Varese, Buenos Aires)

ASSOCIATE EDITORS

Francisco Aguilar (Città del Messico)

Natalia Arce Leal (Cordoba)

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)

Silvano Cristina (Pavia)

Martinez De Carnero Calzada Fernando (Roma)

Stefania de Matteo (Roma)

Cherubino Di Lorenzo (Roma)

Vittorio Di Piero (Roma)

Maria de Lourdes Figuerola (Buenos Aires)

Lourdes Alicia Diaz Fernandez (La Habana)

Roberto Fogari (Pavia)

Marta Matamala Gomez (Barcellona)

Rosario Iannacchero (Catanzaro)

Jera Kruja (Tirana)

Franco Lucchese (Roma)

Ion Moldovanu (Chisinau)

Sofia Natriashvili (Tbilisi, Vienna)

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 Sciriuicchio (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 (Varese)

SCIENTIFIC SECRETARY

Simonetta Adamanti (Parma)

Marta Allena (Pavia)

Sandro Blasi Esposito (San Paolo)

Sara Bottiroli (Pavia)

Valentina Cani (Pavia)

Matteo Chiappedi (Pavia)

Davide Maria Daccò (Pavia)

Roberto De Icco (Pavia)

Rui Duarte (Lisbona, Pavia)

Alex Espinoza (Santiago del Cile)

Federica Ferraroni (Parma)

Maria Carla Garbarino (Pavia)

Caterina Ricupero (Pavia, Ciudad Bolivar)

Salvatore Terrazzino (Novara)

Federica Vasapollo (Roma)

Michele Viana (Novara, Lugano, London)

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 connessioni tra le popolazioni non anglofone. Non a caso i titoli, gli abstracts e le parole chiave dei contributi sono pubblicati anche in lingua spagnola e/o portoghese. Supervisione linguistica a cura del Prof. Franco Lucchese, Sapienza Università di Roma.

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.confniacephalalgica.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 (SPELT) and dementia: a new approach. *J Clin Exp Neuropsychol* 1988; 3:313 (abstract)

All'indirizzo www.confniacephalalgica.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
Eugenio Nadotti
Foreign Rights
Nausicaa Cerioli

MARKETING E PUBBLICITÀ
Responsabile Area ECM
Simone Agnello
Project Manager
Natalie Cerioli
Massimo Radaelli
Responsabile Distribuzione
Massimiliano Franzoni

CONFINIA CEPHALALGICA et
NEUROLOGICA
Registrazione Tribunale di Milano
N. 254 del 18/04/1992
Periodicità quadrimestrale

I dati sono stati trattati elettronicamente e utilizzati dall'editore Mattioli 1885 spa per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico scientifico. Ai sensi dell'Art. 13 L. 675/96 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati o semplicemente opporsi all'utilizzo scrivendo a: Mattioli 1885 srl - Casa Editrice, Strada della Lodesana 649/sx, Loc. Vaio, 43036 Fidenza (PR) o a dpo@mattioli1885.com

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

INDICE

Volume 30 / n. 1

Aprile 2020

EDITORIALE

- 5 *Paolo Mazzarello*

DALLA RICERCA

- 7 *Roberto Fogari, Giuseppe Derosa, Angela D'Angelo, Alfredo Costa*
Evoluzione del sistema renina-angiotensina: dai cordati ai primati
- 19 *Elena Guaschino, Cristina Tassorelli, Roberto De Icco, Vito Bitetto, Gloria Vaghi, Giorgio Sandrini, Grazia Sances*
Le cefalee al tempo del COVID-19: revisione della recente letteratura e nuovo approccio gestionale dei pazienti cefalalgici
- 25 *Catarina Abreu, Hugo De Almeida, Sónia Brito-Costa, Franco Lucchese, Juan José Maldonado Briegas, Ana Isabel Sanchez Iglesias, Florencio Vicente Castro*
A importância do *brandy equity* no comportamento natural humano: um estudo com eyetracking

STORIA DELLA MEDICINA

- 39 *Valentina Cani, Paolo Mazzarello*
The historical roots of the Golgi Museum of the University of Pavia

CONVEGNI E SIMPOSI

- 48 *Santiago Gerardo Spadafora, Federico Gomez, Franco Lucchese, Giuseppe Nappi*
CONSENS-Latin American Consensus for the Internationalization in Postgraduate Education. Project evolution, communication objectives, web and social networks

ANASTATICA/ARTICOLI DA NON DIMENTICARE

- 58 *Tomaso Vecchi*
MENTE E CERVELLO. Integrare le conoscenze per comprendere il comportamento

IN MEMORIAM

- 68 *Enrico Alfonsi*
"In Memoriam" of Arrigo Moglia

- 70 Indice cumulativo 2019



CORSO DI FORMAZIONE TECNICO AMBIENTALE IN BIOSICUREZZA-SANIFICAZIONE

Il Corso di formazione per “**Tecnico ambientale in Biosicurezza-Sanificazione**”, è realizzato in collaborazione con St. George Campus e A.T.T.A. (Associazione Tossicologi e Tecnici Ambientali):

- **Coordinamento scientifico: Prof. Angelo Del Favero**, Docente universitario, già Direttore dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e di numerose Aziende sanitarie, ospedaliere ed universitarie.
- **Direttore del Corso: Prof. Massimo Radaelli**, Docente St. George Campus. Segretario accademico per l'Italia (area medica) International Mariinskaya Academy (Mosca). Direttore scientifico “ND, Natura docet: la Natura insegna”.

La didattica sarà erogata esclusivamente in rete, ai sensi del Decreto interministeriale 17 marzo 2003, secondo il modello di “lezione digitale” adottato dall'Università Unitelma Sapienza, tramite la piattaforma e-learning dell'Ateneo, con lezioni audio-video integrate dai documenti indicizzati, utilizzati dal Docente, audio-streaming/downloading MP3. Lo studente potrà seguire le lezioni sul proprio computer, sul tablet e sullo smartphone quando e dove vuole, 24h/24h. Il Corso ha la durata di 2 mesi per un totale di 100 ore complessive. Nelle attività sono comprese le lezioni, il tutoraggio, le esercitazioni o verifiche intermedie, lo studio individuale e il tirocinio. È prevista una verifica finale per la valutazione dell'apprendimento sui temi trattati, tramite la compilazione di un questionario. Il tirocinio formativo obbligatorio è di 24 ore e dovrà essere svolto presso laboratori attrezzati o presso le strutture con le quali l'Università ha definito o definirà nuove convenzioni.

Website: <https://www.unitelmasapienza.it/it/contenuti/fai-la-tua-scelta/area-delle-professioni/tecnico-ambientale-biosicurezza-sanificazione>

Per scaricare il bando: https://www.unitelmasapienza.it/sites/default/files/mediaroot/documenti/corsi_di_formazione/bando_tecnico_ambientale.pdf

Il “Tecnico Ambientale in Biosicurezza – Sanificazione” esegue gli interventi di prevenzione, sanificazione ed educazione per la salute della popolazione, in relazione agli aspetti tossicologici derivanti dall'inquinamento chimico e biologico, sotto la supervisione di figure di riferimento (Medici, Biologi, Chimici, Tossicologi Ambientali), consentendo ad Aziende pubbliche e private di contare su Personale qualificato per affrontare una tematica che, dopo la pandemia Covid-19, costituisce una esigenza strategica prioritaria ai fini di qualsiasi attività.

Iscrizioni: Aperte dal 15 luglio 2020.

Destinatari: Strutture del Sistema Sanitario Nazionale; Industrie di qualunque genere (chimiche, farmaceutiche, alimentari, cosmetiche etc.); ambulatori e poliambulatori; negozi e magazzini; alberghi; bar e ristoranti; palestre; centri sportivi; trasporti (stazioni ferroviarie, aeroporti, navi, taxi etc.); ambulanze; RSA; condomini; Università ed altri Enti di Ricerca pubblici e privati.

Durata: Il Corso ha la durata di 2 mesi per un totale di 100 ore complessive. Nelle attività sono comprese le lezioni, il tutoraggio, le esercitazioni o verifiche intermedie, lo studio individuale e il tirocinio. È prevista una verifica finale per la valutazione dell'apprendimento sui temi trattati, tramite la compilazione di un questionario. Il Corso non eroga Crediti Formativi Universitari.

Costo: La quota di iscrizione è fissata in € 1.500.

Editoriale

Paolo Mazzarello

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

Ogni essere umano dotato di coscienza è il centro di un mistero. Un “organo” affascinante racchiuso nella scatola cranica, il cervello di ognuno di noi, ha la proprietà di generare una singolare trasformazione: la materia in pensiero. Uno strano salto qualitativo che emerge dalla complessità dei rapporti fra i suoi componenti cellulari fondamentali. Neanche la fantasia degli alchimisti che cercavano affannosamente di trovare la “pietra filosofale”, tramite la quale ottenere l’oro da una qualsivoglia base materiale, aveva potuto concepire un fenomeno tanto singolare. Il loro sogno era destinato a fallire, ma non implicava un salto così concettualmente radicale, quale quello che si verifica ogni qualvolta ognuno di noi s’immerge in un atto di coscienza. In fondo cercavano di trasformare della materia in altra materia, qualitativamente diversa, ma pur sempre dotata delle stesse proprietà fondamentali: peso, estensione, impenetrabilità. Quello che opera il nostro cervello è invece qualcosa di completamente diverso, la capacità di percepire il mondo dall’*interno* e di elaborare su questa base dei *processi mentali* che pur essendo legati strettamente alla massa encefalica danno la sensazione (illusoria) di librarsi sopra di essa. Una trasformazione dipendente dalla particolare qualità dell’organizzazione sinaptica del sistema nervoso centrale che, raggiunto un certo livello di complessità, è in grado di generare la tuttora misteriosa metamorfosi da cui nasce il pensiero. Ogni essere umano è un’isola di coscienza che si sposta lungo il tempo e nello spazio testimoniando continuamente la singolarità della sua esistenza. Il cervello, dunque, è quella parte del

nostro corpo che ci rende davvero umani con il quale in buona parte coincidiamo ma è anche, proprio per questo e paradossalmente, la componente che ci è più aliena. Dunque vi sono nella vita umana poche avventure intellettuali paragonabili a quelle di chi ha la possibilità di avvicinarsi a questo mistero, attraverso una delle tante vie possibili della sua esplorazione. L’epoca contemporanea è particolarmente fortunata, in questa prospettiva, grazie agli sviluppi metodologici e ai progressi concettuali che hanno posto all’ordine del giorno di un problema scientifico, temi sui quali si era arrovelata la cultura fin dal tempo dei greci. La memoria, la percezione e, in buona parte, la coscienza e il pensiero, sono dunque entrati, negli ultimi quarant’anni, in una fase d’indagine completamente nuova, una dimensione scientifica del tutto impensabile fino a qualche decennio fa. Di tutte le angolazioni possibili questa rivista, fin dalle sue origini, ha privilegiato una componente, quella del dolore cefalico, ma da alcuni anni ha ormai esteso il campo dei suoi interessi al più ampio ambito delle discipline neurologiche e neuroscientifiche in una prospettiva culturale ampia e interdisciplinare che include la filosofia, l’etica, la storia, l’antropologia e, in generale, le scienze umane.

Motore di questo progressivo ampliamento scientifico e culturale è stato il fondatore della rivista, la sua anima sempre attiva, il Prof. Giuseppe Nappi, dal cui entusiasmo ognuno ha sempre tratto una grande ispirazione. Nell’accingermi ad assumere la direzione della rivista, a lui dunque il ringraziamento più sentito per quanto ha saputo trasmettere ai suoi colleghi e ai suoi

allievi in termini di entusiasmo, conoscenza e insegnamento. Mi preme poi ringraziare il mio predecessore nella direzione della rivista, il prof. Francesco Maria Avato che ha operato sulla scia della tradizione interculturale ampia lungo i cui binari *Confinia* si è mossa negli ultimi anni. Un sentito ringraziamento infine a Giorgio Sandrini, Cristina Tassorelli, Pier Giuseppe

Milanesi, Vincenzo Guidetti, Franco Lucchese e Silvia Molinari che hanno lavorato costantemente per tenere alto il livello della rivista e che, sono certo, continueranno a farlo.

Un grazie di cuore a tutti all'inizio di questa nuova avventura.

Evoluzione del sistema renina-angiotensina: dai cordati ai primati

Roberto Fogari¹, Giuseppe Derosa³, Angela D'Angelo³, Alfredo Costa^{1,2}

¹IRCCS Fondazione Mondino, Pavia; ²Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e Comportamento, Università degli Studi di Pavia; ³Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università degli Studi di Pavia

Riassunto. Nei vertebrati il mantenimento omeostatico del volume e dell'osmolarità dei liquidi intra ed extravascolari è assicurato quasi esclusivamente dal sistema renina-angiotensina (RAS). Esso lo realizza da un lato agendo a livello renale su escrezione/riassorbimento di acqua e sodio, dall'altro regolando a livello centrale il senso della sete ed infine tenendo sotto controllo lo stato di costrizione arteriolare e quindi della pressione arteriosa. L'analisi dello sviluppo filogenetico del RAS ha messo in luce come alcuni suoi componenti fossero già presenti, sia pure in forma isolata e tra loro non interconnessi, in alcuni invertebrati marini e nell'anfiosso (*Branchiostoma floridae*). Solo con la comparsa dei vertebrati di cui la lampreda è il più antico tuttora vivente, si formò un sistema strutturato ed organico. Questa rassegna fornisce alcune informazioni sullo sviluppo e sulle modificazioni strutturali e funzionali dei vari componenti del RAS (angiotensinogeno, renina, angiotensine, recettori) che hanno avuto luogo nei milioni di anni trascorsi dalla comparsa dei primi vertebrati a quella degli anfibi fino ad arrivare ai mammiferi ed ai primati.

Parole chiave: omeostasi, pressione arteriosa, filogenesi, renina, angiotensina, vertebrati

EVOLUTION OF THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM: FROM CHORDATES TO PRIMATES

Abstract. The renin-angiotensin system (RAS) is the most important physiological system controlling and maintaining the intra and extravascular volume and osmotic homeostasis in vertebrates. It works via the kidney control of water and salt excretion/reabsorption, via the central thirst control and finally via the regulation of arteriolar vasoconstriction and consequently of blood pressure. The phylogenetic analysis of RAS development shows that some of its components were already present in some marine invertebrates and in *Branchiostoma floridae*, but they were not interconnected. It was only with the first vertebrates that a structural system appeared, as is the case of lamprey. This review provides informations about the phylogenetic appearance and the main structural and functional modifications of the RAS components (angiotensinogen, renin, angiotensins and receptors) from the first vertebrates until amphibians, mammals and primates.

Key words: homeostasis, blood pressure, phylogenesis, renin, angiotensin, vertebrates

EVOLUCIÓN DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA: DE CORDADOS A PRIMATES

Resumen. El sistema renina-angiotensina (SRA) es el principal sistema responsable del control de la presión arterial y el mantenimiento de la homeostasis intra y extravascular en los vertebrados. Actúa a través del control renal de la excreción de agua y sodio, de la regulación de la sed y de la regulación del calibre arteriolar. El análisis filogenético del desarrollo del SRA muestra cómo sus componentes importantes están presentes en algunos invertebrados marinos y en el *Branchiostoma floridae*, aunque todavía no interconectados. Solo con los primeros organismos vertebrados apareció un sistema estructurado, como en el caso de la lamprea. Esta revisión proporciona información sobre el desarrollo y las modificaciones estructurales de diversos componentes de SRA (angiotensinógeno, renina, angiotensina, receptores) y sobre su función y regulación en primeros vertebrados, anfibio, mamíferos y primates.

Palabras clave: presión arterial, filogenia, renina, angiotensina, vertebrados

Introduzione

In tutti i primati, il sistema renina-angiotensina (RAS) è il principale regolatore del volume e dell'osmolarità del liquido extracellulare (il noto "*milieu interieur*" di Claude Bernard), nonché uno dei principali meccanismi di controllo della pressione arteriosa. Per quanto riguarda il primo punto, esso agisce sia a livello renale, sul riassorbimento del sodio, sia a livello centrale, sul senso della sete e sul rilascio di ormone antidiuretico. Il controllo della pressione arteriosa si esplica mediante un'azione diretta o simpato-mediata di costrizione e/o dilatazione dei vasi di resistenza. La molecola madre di tutto il sistema, è l'angiotensinogeno (ANG), proteina di 452 amminoacidi prodotta dal fegato ed appartenente alle serpine prive di attività antiproteasica. Come noto, l'ANG viene attaccato dalla renina, prodotta dalle cellule iuxtaglomerulari, che ne stacca il decapeptide angiotensina I (Ang I), la quale a seguito dell'azione di svariati enzimi, in primis degli enzimi di conversione ACE e ACE2, ma anche di catepsina G e alcune chinasi, dà origine a numerose angiotensine. Anzitutto l'angiotensina II, che stimola la produzione di aldosterone, ha effetto diretto sul riassorbimento renale del sodio, stimola nel cervello i recettori per la sete, aumenta il tono simpatico e vaso-costringe le arteriole di resistenza. Oltre ad essa, attraverso diversi passaggi enzimatici, si formano anche

altre angiotensine (Fig. 1) che possono o contrastare gli effetti dell'angiotensina II, com'è il caso dell'angiotensina 1-7, o potenziarli, o averne dei propri specifici come avviene per l'angiotensina III, l'angiotensina IV e l'alamandina. Quando il sistema viene stimolato o inibito, quello che ne segue in termini di effetti è il risultato della concentrazione relativa delle molte angiotensine prodotte e quindi delle loro azioni sui rispettivi recettori che sono parte integrante del sistema stesso (1) (Fig. 2). Nel complesso, quindi, il RAS costituisce un affascinante sistema perfetto, che, per semplificare, possiamo definire come formato da quattro elementi fondamentali: ANG, enzimi, angiotensine e recettori.

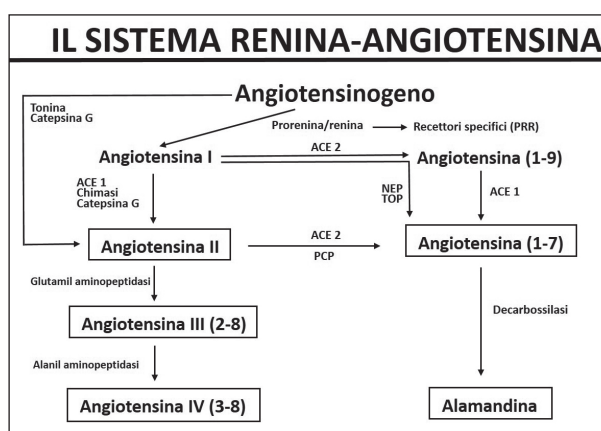


Figura 1. Sistema renina-angiotensina: meccanismi enzimatici di produzione delle varie angiotensine

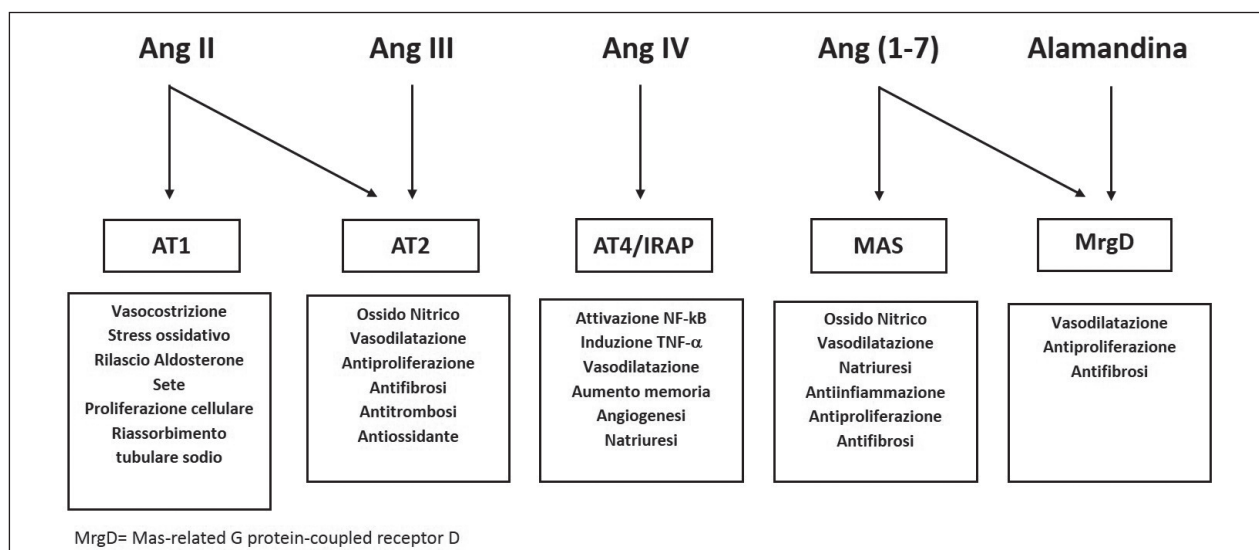


Figura 2. Azione delle angiotensine sugli specifici recettori e principali azioni biologiche

Su come questo sistema si sia formato e completato nel corso della filogenesi, è ora possibile avere, grazie ai progressi metodologici e genetici, una visione abbastanza completa. È noto che l'evoluzione non ha progetti finalistici, ma procede sostanzialmente attraverso mutazioni del tutto casuali ed attraverso la selezione naturale: ciò è avvenuto anche per il RAS, di cui oggi si cominciano a conoscere ed a ricostruire abbastanza completamente i cambiamenti e gli adattamenti evolutivi avvenuti nel corso dei millenni.

Aspetti filogenetici del RAS

L'inizio della storia del RAS si perde nella notte dei tempi, quando all'incirca 750 milioni di anni fa, nel Precambriano, in alcuni invertebrati, quali il moscerino della frutta ed alcuni vermi nematodi, comparvero in forma isolata alcuni di quelli che oggi sappiamo essere componenti essenziali del RAS e cioè i recettori della prorenina e gli omologhi di ACE e ACE2, in assenza però di tutti gli altri elementi, per cui in tali animali svolgono sicuramente altre funzioni (la regolazione del pH intracellulare la prorenina e la regolazione della fertilità gli omologhi dell'ACE) (2). Essi si aggregarono in maniera organica come oggi li conosciamo solo a seguito delle modificazioni evolutive puramente casuali che si verificarono nel corso di centinaia di milioni di anni successivi. È interessante come nell'anfiosso, uno dei primi cefalocordati, comparso circa 520 milioni di anni fa, siano presenti non solo i già citati componenti del RAS, ma anche, sia pur in una forma ancestrale, i recettori dell'angiotensina (3). Ciò rappresenta un forte elemento a sostegno dell'ipotesi che l'anfiosso possa essere il precursore del famoso "protovertebrato" di cui da più di un secolo si è ipotizzata l'esistenza. L'anfiosso, sottile animaletto affusolato lungo meno di 10 cm, che vive quasi sempre affondato nella sabbia dei fondali marini, è stato scoperto sul finire del 1700 e ha subito suscitato grande scalpore presso i biologi di tutto il mondo. Il suo corpo infatti affianca alle caratteristiche tipiche dei cordati primitivi, l'essere cioè completamente percorso dalla colonna dorsale, la presenza allo stato embrionale di caratteri che si svilupperanno appieno nei vertebrati e cioè la disposizione metamERICA di muscoli e nervi. Questo dato anatomico, assieme

alla presenza, sia pure in forma isolata, di ben quattro degli elementi che uniti ad altri formeranno il RAS dei vertebrati, fa sempre più ritenere che esso possa essere il precursore più o meno diretto del "protovertebrato primitivo" cioè di quella specie di araba fenice la cui esistenza è stata proposta e teorizzata da molti ricercatori anche se mai dimostrata (4). Il "protovertebrato" sarebbe un elemento chiave nella storia evolutiva dei vertebrati perché rappresenterebbe il passaggio dal mare all'acqua dolce (Fig. 3). Infatti i primi vertebrati, i ciclostomi, non sono comparsi nel mare, ma nell'acqua dolce dei laghi, delle lagune, delle paludi costiere e delle foci dei fiumi. Il passaggio dal mare fu verosimilmente compiuto da animali molto piccoli simili agli anfiossi che una volta penetrati nelle acque dolci riuscirono a sopravvivere all'insospitata del nuovo ambiente dovuta all'assenza di salinità. Ciò avvenne perché da un lato svilupparono un tipo di rivestimento del corpo non soggetto alle leggi osmotiche di membrana, dall'altro dei meccanismi atti a mantenere stabile il loro ambiente interno, caratterizzato, come è noto, da una concentrazione di cloruro di sodio simile a quella del mare. Senza tali meccanismi di adattamento non avrebbero potuto né sopravvivere, né evolversi. Il fatto quindi che il teatro della comparsa dell'evoluzione dei primi vertebrati sia stato l'acqua dolce ebbe notevoli conseguenze perché selezionò coloro che svilupparono un sistema in grado di mantenere stabile l'ambiente interno, sistema rappresentato dal RAS. Questo è

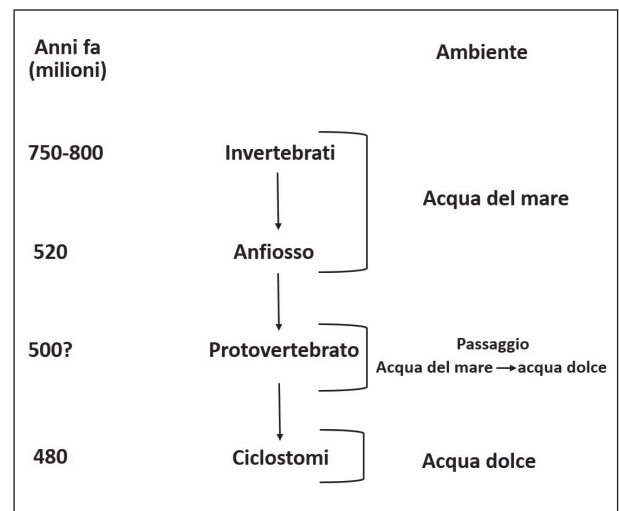


Figura 3. Progressione filogenetica nel passaggio dal mare all'acqua dolce

il punto chiave che permise l'evoluzione dei vertebrati così come oggi li conosciamo. Il RAS mise i vertebrati nella condizione di mantenere stabile la composizione del proprio ambiente interno a prescindere da quello esterno (acquatico o terrestre, secco od umido, fatto di acqua dolce o salata) permettendo anche a taluni di passare da un ambiente all'altro. Ciò si realizzò in quanto il RAS si evolvette in un sistema perfetto di controllo dell'assunzione ed escrezione sia di acqua che di sodio. In realtà, quando esso fece la sua comparsa nei primi ciclostomi, era tutt'altro che perfetto, ma solo un abbozzo di sistema piuttosto primitivo ed incompleto, la cui conoscenza ci permette però oggi di comprendere appieno i passaggi successivi.

Se infatti i più primitivi ciclostomi hanno lasciato solo reperti fossili, i successivi ci hanno lasciato anche il più antico vertebrato tuttora vivente (e quindi studiabile) cioè la lampreda. Essa è ben nota agli storiografi sia perché ne erano ghiotti gli antichi Romani, sia, e soprattutto, perché una scorpacciata di lamprede causò la morte di Enrico I d'Inghilterra. La lampreda fece la sua comparsa circa 480 milioni di anni fa nelle acque dolci, in particolare nei pressi delle foci dei fiumi, dei laghi e soprattutto negli acquitrini paludosi. Forse non è del tutto un caso che il primo tentativo di sistema sia comparso proprio nel primo organismo complesso vivente in acqua dolce, in un ambiente cioè diverso dall'acqua marina in cui tutti i suoi predecessori invertebrati vivevano e al quale quindi doveva adattarsi per difendere e conservare il suo "milieu interieur". Il RAS della lampreda viene definito "abbozzo" e "tentativo" di RAS in quanto ne possiede alcuni elementi, ma con numerose peculiarità: se da un lato infatti esso possiede il substrato fondamentale cioè l'ANG, dall'altro manca però dell'enzima principale, cioè la renina (mancanza cui sembrano in parte supplire altre aminopeptidasi in grado di produrre angiotensina I). L'ANG fa quindi la sua prima comparsa nella lampreda, ma ha caratteristiche particolari che lo differenziano nettamente da quello di tutti i viventi filogeneticamente successivi. Anzitutto l'ANG della lampreda è dotato di attività antiproteasica: esso è infatti anche inibitore della trombina (svolge cioè la funzione dell'antitrombina III dell'uomo). In effetti il gene dell'antitrombina III è assente nella lampreda, il che suggerisce che in essa l'ANG svolga la duplice funzione di serpina con

attività antiproteasica e di substrato per l'Ang I. Con i successivi eventi evolutivisti che portarono alla comparsa degli gnatostomi (pesci dotati di mandibola, praticamente tutti i pesci comparsi successivamente) attorno a 420 milioni di anni fa, l'ANG perde la sua funzione antiproteasica. Al tempo stesso negli gnatostomi compare il gene dell'antitrombina III per cui la funzione antiproteasica viene completamente acquisita dall'antitrombina III in tutti i pesci nonché in tutti i vertebrati successivi (5). La genetica inoltre ci ha evidenziato a livello molecolare un'altra caratteristica peculiare relativa all'ANG della lampreda: mentre in tutti i vertebrati filogeneticamente successivi a livello cromosomico il gene dell'ANG è affiancato da altri geni, sempre gli stessi e ben identificabili (sei da un lato e quattro dall'altro nei mammiferi e nei rettili, sei da un solo lato negli anfibi), nella lampreda il gene dell'ANG è presente da solo all'inizio della struttura genomica, senza alcun gene marcatore vicino (6) (Fig. 4). Ciò conferma che il gene dell'ANG è originato nella primissima fase dell'evoluzione dei vertebrati. Il secondo elemento caratterizzante il RAS della lampreda è l'assenza della renina, ovvero del principale enzima preposto a scindere l'Ang I dall'ANG. Dopo anni di

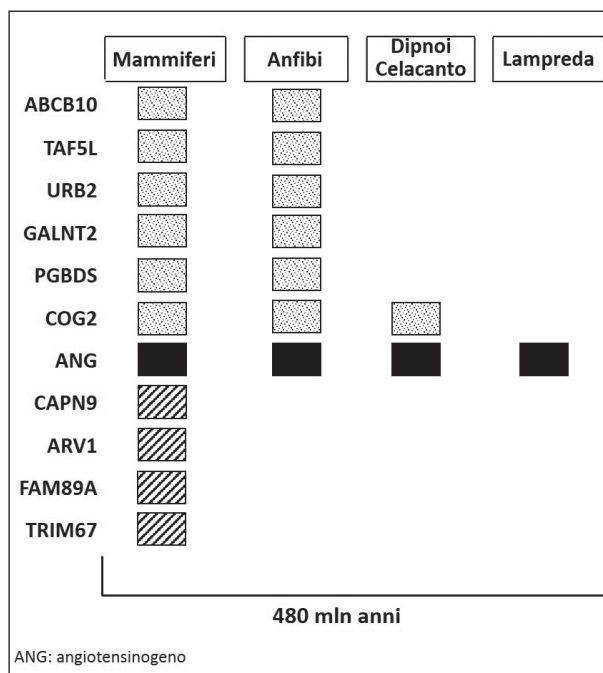


Figura 4. Varianti dell'organizzazione sintenica dei loci per l'angiotensinogeno nei vertebrati. ANG= Angiotensinogeno

studi e di ricerche, con risultati spesso contrastanti circa la sua esistenza o meno, la parola fine venne data dalla genetica che dimostrò che il gene della renina non è presente nel genoma della lampreda (7). In effetti, le cellule epiteliali granulose che sintetizzano la renina non furono mai trovate né nelle arterie e/o arteriole renali della lampreda né nelle loro vicinanze (8). Inoltre, anche la possibilità teorica che possa esistere un analogo della renina è stata praticamente esclusa in quanto l'altissima specificità che la renina possiede per l'ANG dipende esclusivamente dal fatto che nel residuo amminoacidico terminale dell'ANG vi sia tra gli amminoacidi 5 e 9 la sequenza [His⁶-Pro⁷-Phe⁸] (9), sequenza che esiste in tutti i vertebrati evolutivamente successivi alla lampreda, dai pesci fino ai mammiferi, ma non nell'ANG della lampreda stessa ove è sostituita dalla tripletta [Gln⁶-Pro⁷-Phe⁸]. Dato però che nella lampreda è stata trovata e dosata dell'Ang I (10), è evidente che essa debba venire staccata dall'ANG da qualche altro enzima: si attribuisce questa azione ad altre aspartato proteasi ed in particolare alla catepsina G. L'Ang I della lampreda è una sostanza completamente inerte, la cui sequenza amminoacidica è la seguente:

Asn-Arg-Val-Tyr-Val-Gln-Pro-Phe-Thr-Leu

Essa è molto simile a quella dei pesci ossei ed in particolare dei dipnoi. L'Ang I della lampreda viene sottoposta all'azione enzimatica dell'ACE, enzima di cui è stata evidenziata la presenza genomica nonché l'attività sia a livello sistemico sia a livello tissutale, nel cervello, nell'intestino e nei muscoli. L'ACE, sebbene trasformi regolarmente Ang I in Ang II, presenta però qualche differenza, peraltro non ancora chiarita, rispetto all'ACE degli altri vertebrati (11), in quanto la sua inibizione con qualsivoglia ACE inibitore risulta essere molto meno efficace (tra il 10 il 20% di quella degli altri vertebrati). Per quanto riguarda invece l'ACE2, esso non è mai stato identificato nella lampreda, né a livello genomico né a livello di attività. L'Ang II della lampreda, i cui livelli plasmatici sono anche misurabili dal 2011, si caratterizza per un'azione sul sistema cardiovascolare estremamente peculiare ed unica: essa infatti induce vasodilatazione, con conseguente abbassamento della pressione arteriosa (7), ha cioè un effetto esattamente opposto a quello che possiede in tutti i vertebrati successivi. Non è, a tutt'ora, chiarito se questo effetto sia dovuto a specifiche caratteristiche

strutturali dell'Ang II della lampreda oppure a peculiari caratteristiche del recettore per l'Ang II. Oggi si sa con certezza che esistono i recettori AT1, in quanto nel 2014 è stato clonato ed espresso il gene AT1 nel genoma della lampreda. Quando l'Ang II si combina con questo recettore esso si internalizza, ma il segnale usato è tuttora sconosciuto. Dato il tipo di risposta si ipotizza che gli AT1 della lampreda, a differenza di quelli di tutti gli altri vertebrati, utilizzino un secondo messaggero diverso dal Ca⁺⁺ (7).

Pesci

Seguendo la linea evolutiva che dai ciclostomi porta ai primati, dalla lampreda si passa alla grande famiglia dei pesci. I primi pesci che evolvettero dai ciclostomi furono i "placodermi" che, oltre ad avere un corpo ricoperto di placche ossee, possedevano una mandibola articolata e di conseguenza una bocca in grado di aprirsi, chiudersi e masticare. A parte questo, essi non rivestono alcun interesse in quanto già estinti nel Devoniano (420-360 milioni di anni fa). Dai placodermi si staccarono due diverse linee evolutive i cui rappresentanti sono ancora ampiamente presenti, quella dei pesci ossei e quella dei pesci cartilaginei. Questi ultimi sembra siano comparsi 450 milioni di anni fa e si svilupparono nello stesso habitat di acque dolci delle lamprede e dei placodermi fino alla fine del Devoniano, quando ebbero luogo imponenti e drammatici sconvolgimenti geologici che resero tale ambiente difficile alla vita. Essi allora migrarono verso il mare ove però dovettero affrontare il problema dell'alta concentrazione salina che, per le leggi osmotiche di membrana, faceva fuoriuscire l'acqua dal corpo. A questo punto la selezione naturale permise la sopravvivenza solo a coloro che riuscirono ad adattarsi al nuovo ambiente. Il modo però in cui ciò si realizzò è piuttosto particolare: i cartilaginei, infatti, affrontarono il problema riducendo drasticamente l'escrezione renale di urea e facendone così aumentare la concentrazione plasmatica e di conseguenza la sua osmolarità portata ad un livello pari a quello del mare (12). I pesci cartilaginei sono dotati di un RAS che, se anche progredito rispetto a quello della lampreda, è ancora piuttosto primitivo (12,13). La loro

Ang II è caratterizzata da una sequenza aminoacidica decisamente inusuale rispetto a quella di tutti gli altri vertebrati (Tab. I) ed il suo effetto è sì vasocostrittivo, ma si manifesta solo in loro stessi tramite degli strani recettori verosimilmente coevoluti con questa Angiotensina (14). Anche il ruolo del RAS sembra piuttosto limitato. Sulla pressione infatti non esercita alcun controllo omeostatico, ma si attiva solo in condizioni di emergenza, come per es. nelle emorragie. L'osmolarità dell'ambiente interno è regolata esclusivamente dall'urea, per cui il ruolo del RAS sembra confinato da un lato al controllo della sete, mediato dai recettori AT centrali (15), dall'altro a regolare il passaggio del sodio attraverso le branchie e la ghiandola rettale, mediato dai recettori AT periferici (14).

Lasciando da parte i pesci cartilaginei, che da un punto di vista evolutivo hanno il mero significato di una strada a fondo chiuso, è più interessante osservare cosa avviene nei pesci ossei che hanno fatto la loro comparsa circa 420 milioni di anni fa. Essi si distinguono in due sottoclassi, i sarcopterigi o pesci a pinne carnose e gli attinopterigi o pesci a pinne raggiate. Questi ultimi rappresentano praticamente tutti i pesci ossei che oggi conosciamo (Fig. 5). Entrambi si originarono nelle acque dolci, le stesse delle lamprede, ma ben presto gli attinopterigi, come avevano fatto in precedenza i cartilaginei, invasero il mare tanto è vero che pressoché tutti i loro discendenti di oggi sono marini, quindi anch'essi da un punto di vista evolutivo sono una strada a fondo chiuso. Come ironizzò Homer Smith "scegliendo il mare decisero di restare pesci per sempre" (4). Essi si adattarono al mare non come fecero i cartilaginei, ma usando il RAS.

Diverso è il discorso per i sarcopterigi, di cui un solo sottogruppo, oggi rappresentato dal Celacanto, scelse il mare, mentre l'altro ben più numeroso, rappresentato dai pesci polmonati o dipnoi, restò nelle acque dolci delle paludi, degli stagni e delle foci dei fiumi. Essi differiscono dagli attinopterigi per avere le pinne pettorali e pelviche sostenute da ossa, le quali in seguito evolveranno negli arti primitivi (16).

Le pozze d'acqua degli acquitrini in cui vivevano i dipnoi spesso si prosciugavano, soprattutto nei periodi di siccità: essi allora per respirare usavano un diverticolo della faringe come polmone. Oggi ne sopravvivono poche specie capaci di respirare sia con le branchie che con il loro primitivo polmone; sono considerati dei "fossili viventi" in quanto conservano le loro caratteristiche primordiali ed hanno permesso di meglio precisare le conoscenze sulla filogenesi dei vertebrati. Per quanto riguarda il RAS qui si assiste ad un

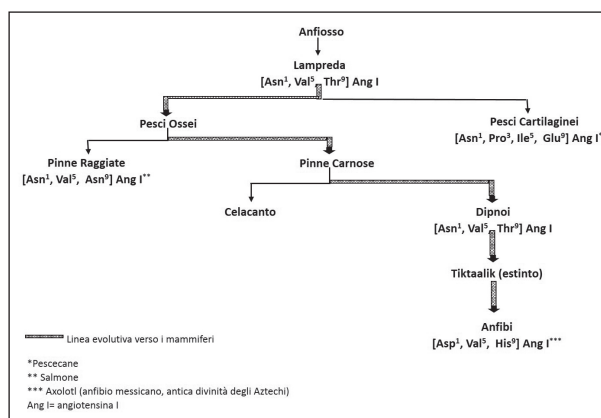


Figura 5. Via evolutiva che dalla lampreda ha portato agli anfibi e caratteristiche dell'angiotensina I in alcuni passaggi. Ang I= Angiotensina I

Tabella 1. Sequenza aminoacidica dell'angiotensina II attraverso diverse specie

	Sequenza aminoacidica							
	1	2	3	4	5	6	7	8
ELASMOBRANCHI								
Pescicane	Asn	Arg	Pro	Tyr	Ile	His	Pro	Phe
OSTEITTI								
Salmone	Asn	Arg	Val	Tyr	Val	His	Pro	Phe
ANFIBI								
Rana Toro	Asn	Arg	Val	Tyr	Val	His	Pro	Phe
MAMMIFERI								
Ratto, Uomo, Cane, Cavallo	Asp	Arg	Val	Tyr	Ile	His	Pro	Phe

Asn= Asparagina; Arg= Arginina; Pro= Prolina; Tyr= Tirosina; Ile= Isoleucina; His= Istidina; Phe= Fenilalanina; Val= Valina; Asp= Acido aspartico

imponente salto di qualità: esso diventa un vero sistema, ancorché imperfetto, ma tutti i suoi componenti più importanti sono ora presenti. L'ANG a seguito di una serie di mutazioni si è separato definitivamente dall'antitrombina III ed è diventato la serpina priva di attività antiproteasica che oggi conosciamo anche se con qualche diversità nella sequenza amminoacidica; è comunque da allora sempre presente la tripletta amminoacidica [His⁶-Pro⁷-Phe⁸] che dà la specificità per la renina. L'altro grande evento, verosimilmente il più importante, che ha luogo in tutti pesci, dipnoi compresi, è la comparsa nel rene delle cellule granulose che producono la renina (17). Queste ancora non costituiscono un vero e proprio apparato iuxtaglomerulare come lo conosciamo nei mammiferi, ma sono distribuite lungo la parte finale dell'arteria renale e lungo le sue principali diramazioni (18). Solo col progresso evolutivo si concentreranno nella zona glomerulare e a livello delle arteriole afferente ed efferente (Fig. 6). L'Ang I prodotta dalla renina ha una sequenza amminoacidica molto simile, ma non uguale a quella dei pesci a pinne raggiate mentre è fortissima la similitudine, almeno per quanto riguarda gli amminoacidi in posizione strategica, tra l'Ang I dei dipnoi e quella della lampreda, il che può rappresentare una conferma indiretta dei rapporti di discendenza tra i due (19) (Fig. 5). L'ACE è presente in tutti i dipnoi (20) e l'Ang II che si forma a seguito della sua azione aumenta sia la pressione arteriosa che la produzione di aldosterone in maniera dose dipendente. Sono pure presenti i recettori per l'Ang II con caratteristiche simili a quelle dei mammiferi (compreso il secondo

messaggero) anche se con qualche differenza riguardo alla sensibilità per gli AT1 antagonisti.

L'unico dei sarcopterigi che scelse il mare è il Celacanto. Esso è un enorme pesce di circa 80 Kg di peso che si pensava fosse estinto da milioni di anni; invece nel 1938 se ne pescò un esemplare e allora si scoprì che ancora esiste in alcune regioni tropicali. Il Celacanto, come i dipnoi, ha pinne carnose con ossa interne, ma a differenza di essi non respira aria, ma possiede solo un polmone ancestrale composto prevalentemente di grasso. Il sequenziamento del suo DNA, avvenuto nel 2013, ha dimostrato con assoluta certezza che non è lui il diretto antenato dei primi vertebrati usciti dall'acqua come era stato in precedenza ipotizzato (21). Il Celacanto è comunque per molti versi un essere misterioso: da un lato esso mantiene la sua osmolarità plasmatica pari a quella del mare utilizzando l'urea, come fanno gli elasmobranchi, dall'altro ha una ultrastruttura renale simile a quella della trota di acqua dolce, priva cioè del sistema di concentrazione (22) e infine ha una struttura epatica identica a quella dei mammiferi (23). Il Celacanto ha un RAS simile a quello dei dipnoi con renina prodotta da cellule granulose poste nello spessore delle arterie renali e con un ANG di cui è stata studiata a fondo la struttura chimica nonché quella del suo gene che non solo è stato identificato, ma è stata anche individuata la sua collocazione cromosomica (Fig. 4) (4). Anche gli enzimi di conversione sono stati studiati da un punto di vista genetico e si è visto che mentre il gene dell'ACE possiede lo stesso numero di esoni che hanno tutti gli altri vertebrati, quello dell'ACE2 è invece caratterizzato dall'averne uno in più (19 invece di 18) (24). L'approfondita conoscenza del RAS del Celacanto non ha però chiarito a cosa esso serva.

Da un lato infatti un suo eventuale ruolo sul controllo pressorio non è suffragato da alcun dato, dall'altro una sua eventuale funzione nella gestione dell'equilibrio osmotico non può che essere molto limitata, dato il ruolo fondamentale svolto dall'urea. La regolazione del bilancio sodico ha un'importanza molto minore; è possibile che il RAS eserciti una qualche forma di controllo sulla ghiandola rettale, adibita all'escrezione del sodio, di cui il Celacanto è dotato.

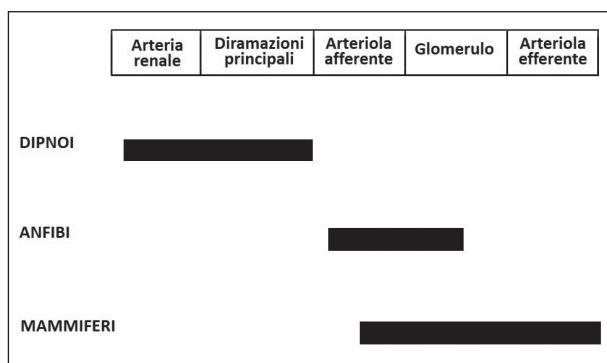


Figura 6. Distribuzione delle cellule granulose che producono renina lungo le arterie e arteriole renali nei vertebrati, col procedere della filogenesi

Tetrapodi

Dopo circa 50 milioni di anni dalla comparsa dei dipnoi in alcuni di essi, probabilmente quelli che vivevano più vicini alle zone costiere, al posto delle pinne anteriori e posteriori comparvero dei rudimentali arti, cosicché cominciarono a poter muoversi sulla terraferma. Ciò inizia 375 milioni di anni fa in un sottogruppo di dipnoi, i cosiddetti tetrapodiformi, il più antico dei quali fu denominato Tiktaalik e i cui reperti fossili, scoperti nel 2004 nell'Artico canadese, evidenziarono come fosse dotato di arti al posto delle pinne anteriori. Di questi "tetrapodi" ci restano solo residui fossili, ma è proprio da questa variante dei dipnoi che si evolvettero gli anfibi, i primi vertebrati che iniziarono la conquista della terra.

È opportuno precisare che i più antichi antenati degli anfibi che potremmo per semplicità riunire sotto il termine di "anfibo primitivo" oggi non esistono più, ma è da essi che discesero da un lato tutti gli anfibi oggi noti, dall'altro l'"amniote primitivo" da cui discesero i mammiferi. Questo avvenne più di 300 milioni di anni fa. Per quanto riguarda il RAS degli anfibi viventi, esso è ben conosciuto ed ampiamente studiato. Noi possiamo per traslazione ritenere che non sia molto dissimile da quello dell'anfibo primitivo. Il RAS degli anfibi si presenta anzitutto come completato rispetto a quello dei dipnoi in quanto qui compaiono anche i recettori per l'Ang 1-7. Esso è molto simile a quella dei mammiferi, anche se con alcune caratteristiche sue proprie. L'ANG degli anfibi, dosabile nel plasma fin dal 1971 (25), si caratterizza per livelli molto bassi, circa il 30% di quelli dei mammiferi. Il suo gene è localizzato sul cromosoma 1, come lo era nella lampreda e nei dipnoi e come lo sarà successivamente nei mammiferi. Quello che lo distingue sono i geni localizzati lateralmente ad esso, che un lato sono gli stessi sei presenti nei mammiferi (più di quelli dei più antichi predecessori), mentre dall'altro non è affiancato da alcuno dei geni presenti in tutti vertebrati successivi (Fig. 4). Per quanto riguarda la renina la sua attività è stata dimostrata fin dal 1985 sia nel plasma che nei reni (26) e nel 2012 è stato anche sequenziato il suo DNA. È interessante notare la localizzazione renale delle cellule granulose che la producono: esse, a differenza di quanto accade nei dipnoi, sono localizzate soprattutto a livello dell'ar-

teriola afferente fino ad interessare parzialmente il glomerulo, avvicinandosi quindi molto a quella che sarà la localizzazione definitiva nei mammiferi (27) (Fig. 6). Sull'Ang I agisce l'ACE che è ampiamente presente, ma negli anfibi è presente anche l'ACE2 (28), il che significa completamento del sistema con produzione anche di Ang 1-7, la quale peraltro può ora spiegare efficacemente la sua azione in quanto tra i recettori dell'angiotensina compare anche il suo recettore specifico, il MAS-1, il che rappresenta una novità assoluta nel campo evolutivo (29). Sono presenti ovviamente anche gli AT1 e AT2 (30). Negli anfibi il RAS è fondamentale nel controllo dell'osmo-regolazione col fine di mantenere l'omeostasi dell'ambiente interno nei passaggi da ambiente acquatico a secco e viceversa: ciò avviene regolando la formazione e l'escrezione di urina, la produzione di aldosterone e controllando la permeabilità osmotica all'acqua della pelle, in particolare di quella addominale, dove sembra rivestano particolare importanza l'Ang 1-7 e i recettori di tipo AT2 (31).

Come si è detto, dall'anfibo primitivo originarono due linee evolutive: da un lato quella degli anfibi che oggi conosciamo (rane, rospi, salamandre, etc) e di cui si è descritto il RAS, dall'altro quella degli amnioti. Si ritiene che lo sviluppo di questa seconda linea sia da mettersi in rapporto al fatto che a seguito degli imponenti cambiamenti geologici e climatici che caratterizzano l'inizio del Permiano, circa 300 milioni di anni fa, per molti degli anfibi primitivi l'ambiente divenne sfavorevole: alla scarsità di cibo per il clima troppo freddo si associò l'eccessiva aridità dei luoghi a seguito di riduzione delle paludi e degli stagni con conseguente difficoltà a depositare le uova, che deve avvenire in ambiente acquatico. In questo contesto la selezione naturale favorì quelle forme le cui uova erano in grado di sopravvivere e maturare anche fuori dalla acqua. Questo è un punto di svolta epocale nella storia evolutiva verso i mammiferi e l'uomo. Queste uova dovevano avere un guscio di protezione (di cui sono prive quelle degli anfibi) ed avere nel loro interno una riserva di liquido, racchiuso in un sacco membranaceo, l'amnio, nel quale fosse possibile lo sviluppo dell'embrione. Sono le uova amniotiche, di cui quella universalmente conosciuta è l'uovo di gallina. Il sistema amniotico, assieme ad altri annessi, è infatti tipico dei rettili (da cui gli uccelli provengono), ma è presente sia pur in

maniera molto modificata anche nei placentati dove, nell'utero, all'interno dell'amnio, ripieno di liquido amniotico, si sviluppa il feto. L'altra novità di quest'uovo è che esso sia nei rettili che nei più primitivi mammiferi ovipari, come l'ornitorinco, deve venire fecondato nella femmina prima di venire ricoperto dal guscio ed essere espulso. I più antichi esseri dotati di sistema amniotico devono essere comparsi prima che le linee evolutive dei rettili e dei mammiferi divergessero, ma di essi attualmente non esistono tracce. In ogni caso i rettili non sono da considerarsi come diretti antenati dei mammiferi, per cui il loro RAS non ha molto interesse nel divenire evolutivo verso i primati. Come illustrato in figura 7, dagli amnioti primordiali di circa 300 milioni di anni fa, attraverso classi di cui esistono ora solo testimonianze fossili, si arriva, all'incirca 170 milioni di anni fa, alla comparsa dei primi mammiferi di cui i più antichi (a parte l'ornitorinco) sono i marsupiali primitivi. L'unico di essi tuttora vivente è l'opossum comparso 70 milioni di anni fa, nel quale è stata dimostrata l'esistenza di un RAS completo, molto simile a quello umano, in cui la deplezione sodica incrementa la granulosità delle cellule iuxtaglomerulari, e conseguentemente la secrezione di renina (32). L'Ang II che così si forma fa aumentare la pressione arteriosa, la secrezione surrenalica di aldosterone ed ha anche un effetto dipsogenico (33) mediato dalla stimolazione

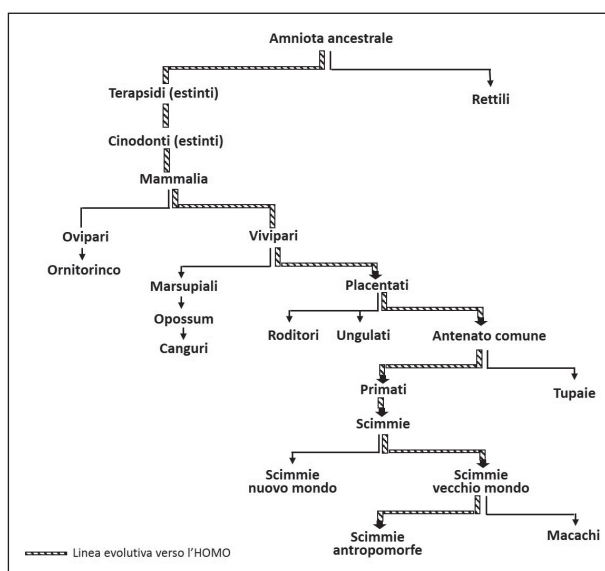


Figura 7. Le principali sequenze evolutive che dall'amniota ancestrale hanno portato ai primati

centrale di recettori per l'angiotensina, di cui l'opossum è molto ricco (34). Oltre che nel cervello essi sono stati identificati anche in numerosi altri tessuti (rene, tubo digerente, etc), e sono caratterizzati da una scarsa sensibilità agli Ang II antagonisti. Proprio per questo motivo sono stati studiati a fondo sia da un punto di vista genetico che strutturale e si è visto che sono lievemente diversi da quelli dei placentati per alcune differenze nella loro sequenza amminoacidica (35). Ovviamente anche nei successori dell'opossum, i moderni canguri, il RAS è completamente presente e tutti i suoi componenti sono stati identificati, quantificati e valutati nelle loro funzioni e nel complesso il sistema si è rivelato molto simile a quello dei placentati con solo una piccolissima differenza nella sequenza amminoacidica dell'Ang I (36-38). Per quanto riguarda l'altra via evolutiva che dall'amniota ancestrale porta ai primati (Fig. 7) si sa poco relativamente ai primi 100 milioni di anni: secondo le più accreditate e recenti teorie i placentati che vissero o meglio "sopravvissero" in questo periodo furono solo mammiferi di piccole dimensioni, in grado cioè di sfuggire agli animali allora prevalenti cioè i grandi rettili ed i dinosauri. A questo proposito uno dei pochi esempi conosciuti è quello delle Tupaie, piccoli mammiferi simili a scoiattoli scoperti nel 1780 nell'Asia sud orientale durante uno dei famosi viaggi del Capitano Cook. Comparse circa 88 milioni di anni fa, quindi in piena epoca dei Dinosauri, e ritenute in un primo tempo come i più antichi primati ne sono poi state distinte ed oggi si considerano solo come i loro più stretti parenti. Esse posseggono un RAS completo perfettamente sviluppato in tutti i suoi componenti sia per quanto riguarda la morfologia e la localizzazione delle cellule iuxtaglomerulari, che per quanto riguarda la funzionalità e la formazione di Ang I e Ang II (39). Sembra che la sua efficacia e centralità nel controllo dell'omeostasi interna sia addirittura maggior di quella dei roditori, comparsi per altro 20 milioni di anni più tardi. Fu solo a seguito dell'estinzione dei dinosauri avvenuta 65 milioni di anni fa che si ebbe l'esplosione dei mammiferi placentati: il padre di tutti loro sembra sia stato definitivamente individuato nel 2015 in un piccolissimo animale a pelo corto, dal peso di 1 o 2 etti, con una lunga coda, che viveva sugli alberi e comparve più o meno in coincidenza con l'estinzione dei Dinosauri (40). Esso fu chiamato Purgatorius dal

nome della regione in cui furono trovati più numerosi i suoi resti fossili (Purgatory Hill nel Montana). Circa 10 milioni di anni dopo (55 milioni di anni fa) nelle foreste della Cina centrale comparve l'antenato di tutti i primati, cioè di scimmie, scimpanzé ed uomini: secondo le più recenti ricerche fossili era anch'esso molto piccolo con caratteristiche completamente diverse da ogni altro primato finora noto, quasi un ibrido con piedi da scimmia ed arti e denti da primate. Il suo ordine è comunque ormai estinto.

Da questi primati primitivi originarono le scimmie sia del vecchio mondo (all'incirca 30 milioni di anni fa) che del nuovo mondo (24 milioni di anni fa). Tra queste ultime è interessante ricordare il Marmoset perché il suo RAS, che è stato studiato a fondo, è caratterizzato da renina, Ang I e Ang II esattamente identiche a quelle umane ed il suo ANG è formato da una sequenza di 486 aminoacidi per l'86% sovrapponibile a quella dell'uomo (41).

Nostri diretti precursori furono invece, come è noto, le scimmie del vecchio mondo che nella progressione filogenetica 20 milioni di anni fa si divisero nei macachi e nelle scimmie antropomorfe (Fig. 8), dal cui filone evolutivo circa 6-7 milioni di anni fa si separarono Scimpanzé e Homo. Tutte le scimmie studiate dai macachi ai gorilla ed agli scimpanzé hanno un RAS del tutto e per tutto simile a quello umano, sia nella struttura genomica, che in quella molecolare nonché nelle funzioni di controllo osmolare e pressorio (42). Nei macachi è stata addirittura dimostrata anche una

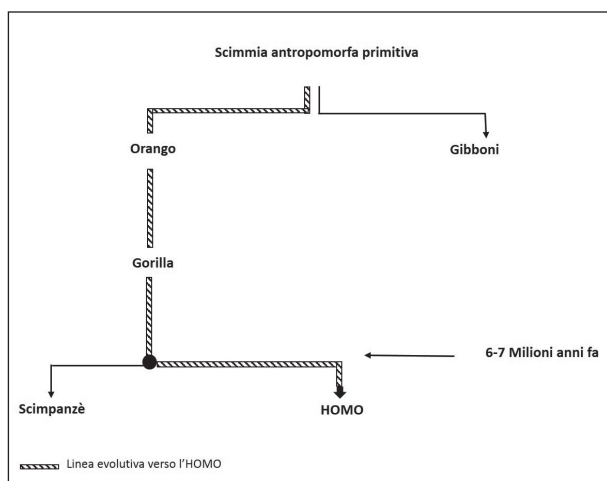


Figura 8. Evoluzione dalle prime scimmie antropomorfe all'HOMO

uguaglianza tra il loro RAS tessutale cerebrale a livello della sostanza nigra e quello umano (43).

Conclusioni

In conclusione, i primi componenti del RAS dei vertebrati apparvero in concomitanza con la comparsa dei più primitivi di essi, come la lampreda, ed avevano aspetti qualitativi, strutturali e funzionali estremamente peculiari e differenti da quelli di tutti i vertebrati successivi. Quasi tutti i componenti più importanti erano però presenti già nello stadio evolutivo successivo, quello dei pesci ed in particolare dei pesci polmonati, con la sola eccezione dell'Ang 1-7 e dei recettori MAS-1, che comparvero negli anfibi quando il sistema si completò definitivamente.

L'intero processo si è svolto in circa 150-180 milioni di anni di evoluzione nell'era paleozoica, mentre i successivi 300-400 milioni di anni fino alla comparsa dell'uomo sono stati caratterizzati da una sostanziale stabilità del RAS, con solo qualche modifica specie specifica nelle sequenze amminoacidiche dell'ANG, dell'Ang I e dei recettori dell'angiotensina (3,44,45). Quello che dobbiamo ora aspettarci sia qui che peraltro in tutti i campi biomedici, è un rapido aumento di tutte le nostre conoscenze, anche in tempi relativamente non troppo lunghi, e ciò grazie alle nuove metodiche di ricerca quali la genetica o le tecniche di analisi molecolare. Sarà quindi presto possibile e probabile dover rivedere molte delle ipotesi interpretative fin qui formulate e forse capire quali sono stati gli elementi fondamentali che hanno permesso la sopravvivenza e l'evoluzione. Il RAS è sicuramente uno di essi in quanto ha garantito l'omeostasi dell'ambiente interno (inteso sia come volume dello stesso che come sua concentrazione di sodio) e della pressione arteriosa anche a fronte di enormi se non drammatici cambiamenti dell'ambiente esterno (acqua dolce, acqua salata, vita acquatica, vita terrestre, etc). Che nei tempi più recenti l'Homo Sapiens sottoponga artificialmente il RAS a un nuovo modo di lavorare a seguito di nuovi stili di vita ed in particolare dell'eccessiva introduzione di sale (che talvolta il RAS riesce a compensare, ma altre volte no) è un altro discorso, che riguarda la fisiopatologia dell'ipertensione arteriosa, dello stroke e delle malat-

tie cardiovascolari in generale (46). Comunque, una sempre più approfondita conoscenza dei meccanismi d'azione del RAS, cui da qualche tempo contribuisce anche la Medicina Evolutiva, sarà senz'altro utile per meglio affrontare queste problematiche cliniche.

Bibliografia

1. Fogari R, Perlini S. Controversial aspects of renin-angiotensin system. *Intern Emerg Med* 2013; 8:S120-S125.
2. Salzet M, Deloffre L, Breton C, Vieau D, Schoofs L. The angiotensin system elements in invertebrates. *Brain Res Brain Res Rev* 2001; 36(1):35-45.
3. Fournier D, Luft FC, Bader M, Ganten D, Andrade-Navarro MA. Emergence and evolution of the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Mol Med (Berl)* 2012; 90(5):495-508.
4. Smith HW. *Dal pesce al filosofo*. Torino: Boringhieri 1961.
5. Wang Y, Ragg H. An unexpected link between angiotensinogen and thrombin. *FEBS Lett* 2011; 585(14):2395-2399.
6. Kumar A, Sarde SJ, Bhandari A. Revising angiotensinogen from phylogenetic and genetic variants perspectives. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 446(2):504-518.
7. Wong MKS, Takei Y. Molecular and evolutionary perspectives of the renin-angiotensin system from lamprey. *Gen Comp Endocrinol* 2018; 257:137-142.
8. Brown JA, Cobb CS, Frankling SC, Rankin JC. Activation of the newly discovered cyclostome renin-angiotensin system in the river lamprey *Lampetra fluviatilis*. *J Exp Biol* 2005; 208(Pt 2):223-232.
9. Nakagawa T, Akaki J, Satou R, et al. The His-Pro-Phe motif of angiotensinogen is a crucial determinant of the substrate specificity of renin. *Biol Chem* 2007; 388(2):237-246.
10. Rankin JC, Watanabe TX, Nakajima K, Broadhead C, Takei Y. Identification of angiotensin I in a cyclostome, *Lampetra fluviatilis*. *Zoolog Sci* 2004; 21(2):173-179.
11. Cobb CS, Frankling SC, Rankin JC, Brown JA. Angiotensin converting enzyme-like activity in tissues from the river lamprey or lampern, *Lampetra fluviatilis*, acclimated to freshwater and seawater. *Gen Comp Endocrinol* 2002; 127(1):8-15.
12. Hazon N, Tierney ML, Takei Y. Renin-angiotensin system in elasmobranch fish: A review. *J Exp Zool* 1999; 284(5):526-534.
13. Lacy ER, Reale E, Luciano L. Immunohistochemical localization of renin-containing cells in two elasmobranch species. *Fish Physiol Biochem* 2016; 42(3):995-1004.
14. Anderson WG, Cerra MC, Wells A, et al. Angiotensin and angiotensin receptors in cartilaginous fishes. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2001; 128(1):31-40.
15. Anderson WG, Takei Y, Hazon N. The dipsogenic effect of the renin-angiotensin system in elasmobranch fish. *Gen Comp Endocrinol* 2001; 124(3):300-307.
16. Amaral DB, Schneider I. Fins into limbs: Recent insights from sarcopterygian fish. *Genesis* 2018; 56(1). doi: 10.1002/dvg.23052. Epub 2017 Sep 6.
17. Blair-West JR, Coghlan JP, Denton DA, et al. Plasma renin activity and blood corticosteroids in the Australian lungfish *Neoceratodus forsteri*. *J Endocrinol* 1977; 74(1):137-142.
18. Masini MA, Napoli L, Sturla M, Uva B. The kallikrein-kinin and renin-angiotensin systems in the kidney of an African lungfish, *Protopterus annectens*. *Gen Comp Endocrinol* 1996; 103(1):93-100.
19. Joss JM, Itahara Y, Watanabe TX, Nakajima K, Takei Y. Teleost-type angiotensin is present in Australian lungfish, *Neoceratodus forsteri*. *Gen Comp Endocrinol* 1999; 114(2):206-212.
20. Olson KR, Lipke D, Datta Munshi JS, et al. Angiotensin-converting enzyme in organs of air-breathing fish. *Gen Comp Endocrinol* 1987;68(3):486-491.
21. Amemiya CT, Alföldi J, Lee AP, et al. The African coelacanth genome provides insights into tetrapod evolution. *Nature* 2013; 496(7445):311-316.
22. Jarial MS, Gattone VH, Wilkins JH. Ultrastructural study of the kidney in the coelacanth *Latimeria chalumnae* (Rhpidistia: Coelacanthini). *Zoolog Sci* 2014; 31(5):283-291.
23. Shiojiri N, Tanaka S, Kawakami H. The hepatic architecture of the coelacanth differs from that of the lungfish in portal triad formation. *Okajimas Folia Anat Jpn* 2019; 96(1):1-11.
24. Lv Y, Li Y, Yi Y, Zhang L, Shi Q, Yang J. A Genomic Survey of Angiotensin-Converting Enzymes Provides Novel Insights into Their Molecular Evolution in Vertebrates. *Molecules* 2018; 23(11). pii: E2923.
25. Nolly H, Fasciolo JC. Renin-angiotensin system and sodium homeostasis in *Bufo arenarum*. *Comp Biochem Physiol A Comp Physiol* 1971; 39(4):833-841.
26. Lamers AP, Stadhouders AM, Verhofstad AA, Michelakis AM. Immunoelectron microscopic localization of renin in the juxtaglomerular cells of the amphibian *Bufo bufo*. *Gen Comp Endocrinol* 1985; 60(3):380-389.
27. Nishimura H. Renin-angiotensin system in vertebrates: phylogenetic view of structure and function. *Anat Sci Int* 2017; 92(2):215-247.
28. Quassinti L, Maccari E, Murri O, Bramucci M. Comparison of ACE activity in amphibian tissues: *Rana esculenta* and *Xenopus laevis*. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2007; 146(1):119-123.
29. Ji Y, Zhang Z, Hu Y. The repertoire of G-protein-coupled receptors in *Xenopus tropicalis*. *BMC Genomics* 2009; 10:263. doi:10.1186/1471-2164-10-263
30. Sandberg K, Ji H, Millan MA, Catt KJ. Amphibian myocardial angiotensin II receptors are distinct from mammalian AT1 and AT2 receptor subtypes. *FEBS Lett* 1991; 284(2):281-284.
31. Maejima S, Konno N, Matsuda K, Uchiyama M. Central angiotensin II stimulates cutaneous water intake behavior via an angiotensin II type-1 receptor pathway in the Japanese tree frog *Hyla japonica*. *Horm Behav* 2010; 58(3):457-464.

32. Mukhopadhyay AK, Leavitt L. Evidence for an angiotensin receptor in esophageal smooth muscle of the opossum. *Am J Physiol* 1978; 235(6):E738-E742.
33. Findlay AL, Elfont RM, Epstein AN. The site of the dipso-genic action of angiotensin II in the North American opossum. *Brain Res* 1980; 198(1):85-94.
34. Johnston CI, Davis JO, Hartroft PM. Renin-angiotensin system, adrenal steroids and sodium depletion in a primitive mammal, the American opossum. *Endocrinology* 1967; 81(3):633-642.
35. Nistala R, Andresen BT, Pulakat L, et al. Angiotensin type 1 receptor resistance to blockade in the opossum proximal tubule cell due to variations in the binding pocket. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304(8):F1105-F1113.
36. Simpson PA, Blair-West JR. Renin levels in the kangaroo, the wombat and other marsupial species. *J Endocrinol* 1971; 51(1):79-90.
37. Best JB, Blair West JR, Coghlan JP, Cran EJ, Fernley RT, Simpson PA. A novel sequence in kangaroo angiotensin I. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1974; 1(2):171-174.
38. Young CE, McDonald IR. The effect of intravenous infusion of angiotensin II on drinking in the Australian marsupial *Trichosurus vulpecula*. *J Physiol* 1978; 280:77-85.
39. Taugner R, Forssmann WG, Ganten D, Schiller A. Studies on the juxtaglomerular apparatus. VI. Sympathetic innervation, catecholamines and the renin-angiotensin-system in rats and tree-shrews (*Tupaia belangeri*). *Cell Tissue Res* 1980; 212(3):375-382.
40. Chester SGB, Bloch JI, Boyer DM, Clemens WA. Oldest known euarchontan tarsals and affinities of Paleocene *Purgatorius* to Primates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112(5):1487-1492.
41. Valdenaire O, Breu V, Giller T, Bur D, Fischli W. Cloning and characterization of marmoset renin: comparison with human renin. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 34(6):893-897.
42. Mavoungou D, Nowaczynski W, Cooper RW, Collet JY, Fung K. Renin angiotensin aldosterone axis, including aldosterone binding globulin and blood pressure in three species of nonhuman primates. *J Med Primatol* 1987; 16(4):211-227.
43. Garrido-Gil P, Valenzuela R, Villar-Cheda B, Lanciego JL, Labandeira-Garcia JL. Expression of angiotensinogen and receptors for angiotensin and prorenin in the monkey and human substantia nigra: an intracellular renin-angiotensin system in the nigra. *Brain Struct Funct* 2013; 218(2):373-388.
44. Chappell MC, Brosnihan KB, Diz DI, Ferrario CM. Identification of angiotensin-(1-7) in rat brain. Evidence for differential processing of angiotensin peptides. *J Biol Chem* 1989; 264(28):16518-16523.
45. Ferrario CM, Ahmad S, Nagata S, et al. An evolving story of angiotensin-II-forming pathways in rodents and humans. *Clin Sci (Lond)* 2014; 126(7):461-469.
46. Fogari R, Cotta Ramusino M, Lepore F, Costa A. Il sistema renina-angiotensina: aspetti filogenetici. *Confinia Cephalalgica et Neurologica* 2019; 29(2):95-104.

Le cefalee al tempo del COVID-19: revisione della recente letteratura e nuovo approccio gestionale dei pazienti cefalalgici

Elena Guaschino^{1}, Cristina Tassorelli^{1,2}, Roberto De Icco^{1,2}, Vito Bitetto¹, Gloria Vaghi^{1,2}, Giorgio Sandrini^{2,3}, Grazia Sances¹*

¹Headache Science Centre, IRCCS Mondino Foundation; ²Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, Italy; ³Fondazione CIRNA onlus, Pavia, Italy; *E-mail: elena.guaschino@mondino.it

Riassunto. Nella prima metà del mese di febbraio l'OMS ha annunciato che la malattia respiratoria causata dal nuovo coronavirus, identificato dall'abbreviazione SARS-CoV-2, viene definita COVID-19. I sintomi più frequenti sono febbre, astenia, tosse secca; alcuni pazienti possono presentare sintomi neurologici variabili, tra cui anche cefalea. Nei casi più gravi, l'infezione può causare polmonite interstiziale, sindrome respiratoria acuta grave, insufficienza renale e persino la morte. Per il suo impatto epidemiologico e la sua diffusione, la pandemia COVID-19 ha avuto un impatto notevolissimo sull'assistenza sanitaria. Questo si è riflesso sulla gestione dei malati neurologici acuti e cronici. Nel caso delle cefalee si sono aggiunte ulteriori problematiche, legate ai dubbi sull'assunzione di alcuni farmaci di uso comune da un lato e la possibilità che i nuovi farmaci antiemicranici rappresentati dagli anticorpi monoclonali diretti contro il peptide correlato al gene della calcitonina (GCRP) potessero svolgere un ruolo protettivo contro l'infezione da SARS-CoV-2. In questo clima di incertezza, la telemedicina ha assunto un ruolo strategico nel garantire una parziale continuità assistenziale ai cefalalgici.

Parole chiave: COVID-19, cefalea, telemedicina

HEADACHES AT THE TIME OF COVID-19: REVIEW OF RECENT LITERATURE AND NEW MANAGEMENT APPROACH FOR CEPHALALGIC PATIENTS

Abstract. In the first half of February, WHO announced that the respiratory disease caused by the new coronavirus, is called COVID-19. The most frequent symptoms are fever, asthenia, dry cough; some patients may have variable neurological symptoms, including headache. In severe cases, the infection can cause interstitial pneumonia, severe acute respiratory syndrome, kidney failure and even death. Due to its epidemiological impact and its spread, the COVID-19 pandemic has had a very significant impact on health care. This reflected on the management of acute and chronic neurological patients. In the case of headaches, additional problems were added, related to doubts about taking some commonly used drugs on the one hand and the possibility that the new anti-migraine drugs represented by monoclonal antibodies directed against the calcitonin gene related peptide (GCRP) could play a protective role against SARS-CoV-2 infection. In this climate of uncertainty, telemedicine has taken on a strategic role in guaranteeing partial continuity of care for cephalalgics.

Key words: COVID-19, headache, telemedicine

LOS DOLORS DE CABEZA EN EL MOMENTO DE COVID-19: REVISIÓN DE LA LITERATURA RECIENTE Y EL NUEVO ENFOQUE DE MANEJO DE PACIENTES CEFALÁLGICOS

Resumen. En la primera mitad de febrero, la OMS anunció que la enfermedad respiratoria causada por el nuevo coronavirus, identificado por la abreviatura SARS-CoV-2, se llama COVID-19. Los síntomas más frecuentes son fiebre, astenia, tos seca; Algunos pacientes pueden tener síntomas neurológicos variables, como dolor de cabeza. En casos severos, la infección puede causar neumonía intersticial, síndrome respiratorio agudo severo, insuficiencia renal e incluso la muerte. Debido a su impacto epidemiológico y su propagación, la pandemia de COVID-19 ha tenido un impacto muy significativo en la atención médica. Esto se reflejó en el manejo de pacientes neurológicos agudos y crónicos. En el caso de los dolores de cabeza, se agregaron problemas adicionales, relacionados con las dudas sobre la toma de algunos medicamentos de uso común, por un lado, y la posibilidad de que los nuevos medicamentos contra la migraña representados por anticuerpos monoclonales dirigidos contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (GCRP) pudieran desempeñar un papel protector contra la infección por SARS-CoV-2. En este clima de incertidumbre, la telemedicina ha asumido un papel estratégico para garantizar la continuidad parcial de la atención de las cefalálgicas.

Palabras clave: COVID-19, dolor de cabeza, telemedicina

Generalità sui coronavirus e sulle sindromi correlate

I coronavirus sono una vasta famiglia di virus noti per causare malattie che vanno dal comune raffreddore a malattie più gravi come la Sindrome respiratoria mediorientale (MERS, Middle East Respiratory Syndrome) e la Sindrome respiratoria acuta grave (SARS, Severe Acute Respiratory Syndrome). Sono virus RNA a filamento positivo, con aspetto simile a una corona al microscopio elettronico, identificati a metà degli anni '60 e noti per infettare l'uomo ed alcuni animali (inclusi uccelli e mammiferi), le cui cellule bersaglio primarie sono quelle epiteliali del tratto respiratorio e gastrointestinale. Sette coronavirus sono stati identificati e si sono dimostrati in grado di infettare l'uomo causando raffreddore comune, ma anche gravi infezioni del tratto respiratorio inferiore (1); altri coronavirus umani sono stati identificati (Betacoronavirus) come responsabili della SARS-CoV, MERS-CoV e 2019-nCoV (ora denominato SARS-CoV-2). Quest'ultimo, è un nuovo ceppo di coronavirus mai identificato prima di essere segnalato a Wuhan, in Cina, a dicembre 2019. Nella prima metà del mese di febbraio (precisamente l'11 febbraio) l'OMS ha annunciato che la malattia respiratoria causata dal nuovo coronavirus è stata definita COVID-19. La nuova sigla è la sintesi dei termini CO-rona VI-rus D-isease e dell'anno d'identificazione, 2019. I sintomi più comuni del paziente affetto

da COVID-19 sono rappresentati da febbre, astenia, tosse secca. Alcuni pazienti possono presentare congestione nasale, rinorrea, odinofagia, dolori muscolari o diarrea. Questi sintomi sono generalmente lievi ed iniziano gradualmente. Nei casi più gravi, l'infezione può causare polmonite interstiziale, sindrome respiratoria acuta grave, insufficienza renale e persino la morte. Alcune persone si infettano ma non sviluppano alcun sintomo. Generalmente nei bambini e nei giovani adulti i sintomi sono lievi e ad inizio lento, mentre circa 1 persona su 5 con COVID-19 si ammala gravemente e presenta difficoltà respiratorie, richiedendo il ricovero in ambiente ospedaliero (2). Le persone anziane e quelle con malattie pre-esistenti, come ipertensione, malattie cardiache o diabete e i pazienti immunodepressi (per patologia congenita o acquisita o in trattamento con farmaci immunosoppressori, trapiantati) hanno maggiori probabilità di sviluppare forme gravi di malattia. Il nuovo coronavirus è, dunque, un virus respiratorio che si diffonde principalmente attraverso il contatto con le goccioline del respiro delle persone infette espulse tramite la saliva, tossendo e starnutendo o per contatti diretti personali, ad esempio toccando con le mani contaminate (non ancora lavate) bocca, naso o occhi. In rari casi il contagio può avvenire attraverso contaminazione fecale. È verosimile anche la trasmissione da persone nelle fasi prodromiche della malattia, quindi ancora senza sintomi.

I coronavirus possono attaccare il tessuto cerebrale

Con il proseguire del contagio e della pandemia globale, si è anche evidenziato un coinvolgimento del sistema nervoso centrale: le manifestazioni principali riguardano la ricorrenza di eventi cerebro-vascolari, alterazioni dello stato di coscienza ed alterazioni muscolari, documentate da un aumento dei livelli sierici di CPK. I sintomi neurologici nei pazienti COVID positivi possono manifestarsi con ictus nel 6% dei casi (il virus influenza profondamente i meccanismi della coagulazione), alterazioni dello stato di coscienza (confusione, stato soporoso, crisi epilettiche) nel 15% e danno muscolare nel 19%. Altri pazienti possono presentare sintomi da encefalite, da mielite e da interessamento dei nervi periferici. La maggior parte dei quadri di COVID-19 con interessamento neurologico sembrano attribuibili ad una tempesta citochinica, indotta da difese immunitarie esageratamente attivate e fuori controllo (3). I diversi quadri neurologici con i quali può presentarsi l'infezione da SARS-CoV-2 rientrano in tre categorie: espressioni neurologiche dei sintomi della malattia di base (cefalea, vertigini, disturbi dello stato di coscienza, atassia, manifestazioni epilettiche, ictus), sintomi di origine neuro-periferica (ipo-ageusia, iposmia, neuralgia) e sintomi di danno muscolare scheletrico, spesso associati a danno epatico o renale, che possono comportare alterazione dello stato di coscienza, alterazioni di tipo epilettico (spesso stati di male epilettico), ma anche manifestazioni periferiche come polineuropatia o grave danno muscolare (3). Una possibile via di accesso del virus al sistema nervoso centrale è rappresentata dalla mucosa olfattoria; il danno delle vie olfattorie comporterebbe la diffusione del virus all'interno del sistema nervoso centrale e dei nuclei respiratori (4), tali da spiegare anche alcune alterazioni del respiro di questi pazienti, che appaiono improvvisamente e che sono solo in parte motivate dalla gravissima polmonite interstiziale. In altre parole, il danno indotto dal virus a carico del sistema nervoso centrale, potrebbe contribuire alla morte improvvisa per insufficienza respiratoria presentata da alcuni pazienti con compromissione del sistema nervoso. Il meccanismo patofisiologico attraverso il quale il virus SARS-CoV-2, può entrare a livello del sistema nervoso centrale è simile a quello dei virus SARS, MERS

e di altri virus respiratori, e consiste in una diffusione attraverso la via neuronale ematogena o retrograda. È stato dimostrato che tali virus entrano nell'epitelio respiratorio attraverso l'attacco di una proteina spike (viral S gene) con il recettore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) 2 (ACE2R), per cui il virus SARS-CoV-2 ha un'affinità particolare. Sebbene l'ACE2R si trovi primariamente nell'epitelio alveolare polmonare, si può trovare anche sulla superficie dei neuroni del sistema nervoso centrale, quindi il virus può entrare attraverso la lamina cribrosa per via nasofaringea e per via ematica, essendo l'ACE2R espresso sull'epitelio delle vie aeree superiori e sull'endotelio vascolare (5).

Cefalea e coronavirus

La cefalea viene inclusa tra i sintomi della sindrome COVID-19 come sintomo d'infezione iniziale, presente tra l'11 ed il 14% dei pazienti ospedalizzati COVID-19 positivi (6). I caratteri del dolore non sono specificati ma i possibili meccanismi patofisiologici comprendono l'ipossia in una fase più avanzata di malattia. In fase iniziale, invece, sarebbe rilevante l'attivazione delle terminazioni nervose trigeminali periferiche da parte della SARS-CoV-2 per: i) invasione diretta delle terminazioni nervose trigeminali nella cavità nasale, sebbene la presenza di ACE2R (componente necessario per il legame con il virus) non sia stata ancora dimostrata nelle terminazioni nervose del trigemino periferico; ii) danno vascolare e/o iii) un aumento delle citochine pro-infiammatorie circolanti, in grado di attivare il sistema trigeminovascolare. L'ACE è l'enzima chiave che produce angiotensina II (Ang II), coinvolta nella patogenesi delle malattie cardiovascolari, vasocostrizione e stress ossidativo; al contrario, l'ACE 2 degrada Ang II per generare eptapeptide Ang 1-7 che contrasta l'asse ACE/Ang II/recettore AT1 (AT1R) e che ha funzioni opposte tra cui protezione cardiovascolare, vasodilatazione, stress anti-ossidativo, protezione dei tessuti e anti-nocicezione. Con il legame SARS-CoV-2, l'internalizzazione di ACE2 sotto-regola le sue funzioni, squilibrando le azioni Ang II/AT1R. La produzione di Ang II locale nei neuroni dei gangli della radice dorsale umana e la sua co-localiz-

zazione con la sostanza P e il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) possono indicare una partecipazione ed una funzione dell'Ang II nella regolazione della nocicezione. D'altro canto l'Ang II aumenta i livelli circolanti di CGRP, un potente peptide vasoattivo, che ha ruolo chiave nell'emicrania, il cui antagonismo è efficace nel trattamento dell'emicrania stessa (7). L'ipertensione arteriosa e la cefalea sono state a lungo correlate nella letteratura medica; è noto come la cefalea possa essere un sintomo nel caso in cui i valori pressori aumentino repentinamente. Alcuni studi hanno supportato l'ipotesi che gli emicranici abbiano un aumentato rischio di sviluppare ipertensione e che l'ipertensione sia uno dei fattori più importanti di cronicizzazione di un'emicrania episodica. Emicrania ed ipertensione arteriosa possono condividere meccanismi comuni come la disfunzione endoteliale, il deficit di regolazione cardiovascolare autonoma e il coinvolgimento del sistema renina-angiotensina; inoltre, gli effetti preventivi sull'emicrania sono stati evidenziati con diversi farmaci antiipertensivi tipo beta-bloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e bloccanti del recettore dell'angiotensina II (8).

Alla luce di queste osservazioni, emerge un possibile collegamento tra l'uso di determinati farmaci ed un aumentato rischio di infezione da COVID-19: questo riguarda i bloccanti del sistema renina-angiotensina (RAS) ed i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), in particolare l'ibuprofene, utilizzato nel trattamento sintomatico dell'emicrania, nonché in altri tipi di cefalea o dolore in generale, a causa delle sue forti proprietà analgesiche; entrambi i farmaci sono in grado di aumentare l'espressione dell'ACE2R (9). I RAS bloccanti sono utilizzati appunto nel trattamento profilattico dell'emicrania; tra questi si segnalano captopril e lisinopril (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina - ACE) ed il candesartan (bloccante del recettore dell'angiotensina II tipo 1). Al momento in cui si scrive non esiste tuttavia nessuna chiara evidenza in merito ad una possibile interazione tra questi farmaci e l'infezione da SARS-CoV-2 e pertanto non si ritiene indicato modificare la terapia farmacologica in corso (10). Cautela occorre anche nell'utilizzare corticosteroidi per il potenziale prolungamento della replicazione virale, già osservato nei pazienti con Mers-CoV (11). D'altra parte è stato, invece, ipotizzato un

possibile ruolo benefico dell'uso dei nuovi trattamenti profilattici dell'emicrania con anticorpi monoclonali che agiscono sul CGRP: l'eccessivo rilascio di neuropeptidi come il CGRP potrebbe contribuire alla reattività vasale anormale osservata nella lesione polmonare acuta, sollevando quindi la possibilità che il blocco del CGRP o del suo recettore possa essere benefico in alcuni casi. È noto, anche, come SARS-CoV-2 induca una tempesta citochinica responsabile di febbre, trombocitopenia, linfopenia, coagulopatia e danno epatico. Alcuni studi hanno identificato l'interleuchina 6 (IL6) come marcatore di valutazione della gravità di malattia; il blocco della produzione di IL6 si è dimostrato promettente nel trattamento della risposta iperinflammatoria e, poiché il CGRP induce la produzione di IL6, si è arrivati ad ipotizzare che gli anticorpi diretti contro il CGRP potrebbero aiutare a "mitigare" la risposta iperinflammatoria in casi gravi di COVID-19 (12).

Il ruolo della telemedicina

A causa delle restrizioni imposte nel tentativo di contenere la diffusione del COVID-19, le attività cliniche ospedaliere in generale e, quindi anche, nei Centri Cefalee, sono state drammaticamente ridotte ed annullate a partire dalle fine di febbraio. I ricoveri ospedalieri e gli accessi ambulatoriali in elezione sono stati interrotti al fine di salvaguardare la sicurezza dei pazienti nonché minimizzare la richiesta assistenziale in un contesto di già nota emergenza sanitaria. L'unica possibilità rimaneva quella di garantire il supporto tramite il contatto telefonico o l'utilizzo della e-mail. Dall'esperienza clinica, sappiamo quanto i pazienti sofferenti di cefalea, specie se cronica, risentano positivamente della "presa in carico" da parte dei medici tramite l'organizzazione di controlli ambulatoriali periodici. In un periodo di incertezza generale e di distanziamento sociale, era più che mai necessario attivare un metodo alternativo per garantire una continuità assistenziale ai pazienti affetti da una patologia cronica come la cefalea, che di per sé risente di tutte le situazioni "nuove", dello sconvolgimento delle abitudini di vita, dello stress in generale, con ripercussioni sulla qualità del sonno e nel peggioramento, più in generale, della patologia stessa. Nelle ultime decadi è stato documentato come la telemedicina, tramite ap-

plicazioni per lo smartphone, possa contribuire positivamente al follow-up dei pazienti cronici (13). In molti paesi europei e negli Stati Uniti D'America, la telemedicina rivolta anche ai cefalalgici si è dimostrata utile nonché conveniente e soddisfacente in termini di risultati, se paragonata alle tradizionali visite ambulatoriali (14); tuttavia, molti fattori ne hanno precluso la diffusione: la verifica su larga scala dell'efficacia e della sicurezza clinica rispetto alle visite tradizionali, le possibilità tecnologiche, il garantire la privacy dei pazienti, la rimborabilità. Ad oggi, questa modalità assistenziale non è stata molto sostenuta, nonostante la continua necessità di prendersi cura di pazienti altrimenti impossibilitati a raggiungere le sedi ambulatoriali. All'epoca del COVID-19, la telemedicina si è rilevata attività essenziale per molti specialisti di Centri Cefalee (15) e, sebbene di per sé, non possa sostituire la medicina tradizionale, può sicuramente affiancarla e, tramite canali di comunicazione e tecnologie innovative, migliorare la qualità dell'offerta sanitaria. La telemedicina, infatti, mediante una più diretta interazione tra medico e paziente, rende possibile l'erogazione di servizi sanitari di monitoraggio a distanza di sintomi e risposta alla terapia, garantendo all'utente il consulto del medico anche in situazioni difficili. Alla luce della richiesta di molteplici consulti, conseguenti alla sospensione delle visite in persona, e della necessità di garantire una continuità di supporto ai pazienti affetti da cefalea, anche presso l'Istituto Neurologico C. Mondino di Pavia, è stato attivato un servizio di "visite neurologiche a distanza". A tale scopo è stata selezionata una piattaforma digitale che potesse garantire, prima di tutto, una sicurezza adeguata per la tutela del trattamento dei dati sensibili personali degli utenti e poi la possibilità di stesura di un referto medico ufficiale con indicazioni e prescrizioni terapeutiche specifiche. Il colloquio video-telefonico in tempo reale che simula una visita ambulatoriale *face-to-face*, può, almeno, nell'ambito di una patologia cronica come la cefalea, sostituire periodicamente la consueta visita neurologica di controllo e, mai come in questo periodo, il suo utilizzo si è dimostrato di grade utilità nel mantenere e garantire l'assistenza sanitaria. L'esperienza è stata accolta molto favorevolmente dagli utenti che hanno potuto avere, anche in un momento difficile, il supporto del medico di riferimento.

Bibliografia

1. Anthony SJ, Johnson CK, Greig DJ, Kramer S, Che X, Wells H. et al. Global patterns in coronavirus diversity. *Virus Evol* 2017; 3:vex 012
2. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med* 35(5):1545-9
3. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;10
4. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential Sars-Cov 2 may play a role in the respiratory failure of Covid 19 patients. *J Med Virol* 2020 Feb 27:10
5. Werner C, Scullen T, Mathkour M, Zeoli T, Beighley A, Kilgore MD. Neurological impact of coronavirus Disease of 2019: practical considerations for the neuroscience Community *World Neurosurg.* 2020 May 6:S1878-8750(20)30932-3
6. Borges do Nascimento IJ, Cacic N, Abdulazeem HM, von Grooten TC, Jayarajah U, Weerasekera I, et al. Coronavirus infection (COVID 19) in humans: a scoping review and meta analysis. *Journal of clinical Medicine.* 2020; 9(4); 941
7. Bolay H, Gül A, Baykan B. Covid 19 is a real Headache! *Headache.* 2020 May 15. Online ahead of print.
8. Finocchi C, Sassos D. Headache and Arterial Hypertension. *Neurol Sci.* 2017 May;38(Suppl 1):67-72
9. World Health Organization. Could ibuprofen worsen disease for people with Covid-19? Geneva: World Health Organization; 2020
10. MaassenVanDenBrink A, de Vries T, Danser AHJ. Headache medication and the covid-19 pandemic, *J Headache Pain.* 2020 Apr 25;21(1):38
11. Food and Drug administration, FDA. Advice Patients on Use of non steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) for Covid 19. March 19, 2020
12. Carrie E. Robertson. Could CGRP antagonist be helpful in the fight against COVID-19? *Headache* 2020 May 9. Online ahead of print.
13. Alexander J. Joshi GP Smartphone applications for chronic pain management. *Acritical appraisal. J.Pain, Re.* 2016; 731-734
14. Hatcher-Martin JM, Adams JL, Anderson ER et al. Telemedicine in neurology: Telemedicine Work Group of the American Academy of Neurology update. *Neurology,* 2020; 94:30-38
15. Grazzi L, Rizzoli P, The adaptation of management of chronic migraine patients with medication overuse to the suspension of treatment protocols during COVID-19 pandemic: lessons from a tertiary Headache Center in Milan, Italy. *Headache,* 2020 Apr 30. Online ahead of print

Intervista a Fabio Blandini: gli studi sul “neurocovid”



IBRO COVID-19 Series: Global Neuroscience Experiences Fabio Bl...
Guarda più... Condividi

IBRO COVID-19 SERIES: Global Neuroscience Experiences

Fabio Blandini
Chair, IBRO Pan-European
Regional Committee (PERC)

INTERNATIONAL BRAIN
IBRO
RESEARCH ORGANIZATION

The image shows a YouTube video player thumbnail. At the top left is the IBRO logo. The main title is 'IBRO COVID-19 SERIES: Global Neuroscience Experiences'. Below that, the speaker is identified as 'Fabio Blandini, Chair, IBRO Pan-European Regional Committee (PERC)'. The IBRO logo is also present in the bottom left corner. The background of the video frame shows a close-up of red, spiky virus particles on a grey, textured surface.

Il professor Fabio Blandini, Direttore Scientifico della Fondazione Mondino e chair della sezione europea dell'International Brain Research Organization (IBRO PERC) interviene sul tema della ricerca medica scientifica intorno alle più evidenti complicanze neurologiche in pazienti affetti da SARS-CoV-2, legate alla capacità del virus di raggiungere il cervello provocando una condizione clinica che si inizia a definire “Neurocovid”.

Per vedere tutti gli episodi del ciclo IBRO COVID-19 Series – Global Neuroscience Experiences:

[→ ibro-covid-19-series](#)

<http://www.mondino.it/intervista-blandini-neurocovid/>

DALLA RICERCA

A importância do *brandy equity* no comportamento natural humano: um estudo com eyetracking

Catarina Abreu¹, Hugo de Almeida¹, Franco Lucchese^{5, 8}, Mal Juan José Donado Briegas⁶, Ana Isabel Sanchez Iglesias⁷, Florencio vicente Castro⁴, Sónia Brito-Costa^{2, 3, *}

¹ CNL-Consumer Neuroscience Lab. ISCA - University of Aveiro; ² Polytechnic Institute of Coimbra, I2A-Institute of Applied Research; ³ Human Potential Development Center (CDPH): Research Group in Social and Human Sciences (NICSH); ⁴ UNIAE Extremadura; ⁵ Sapienza Università di Roma, Roma, Italy; ⁶ Universidad de Extremadura; ⁷ Universidad de Burgos; ⁸ Fondazione CIRNA onlus, Pavia, Italy; * E-mail: sonya.b.costa@gmail.com

Resumo. O objetivo deste estudo foi perceber se o *brand equity* influencia de forma positiva a tomada de decisão, tal como acontece no *marketing* tradicional, recorrendo a uma experiência com recurso a monitorização de movimentos oculares, em que os participantes (N44) analisavam uma página de *YouTube*, o vídeo principal tinha terminado e os participantes tinham que escolher um próximo vídeo de entre outros seis vídeos. Num desses vídeos estava inserido o logótipo de uma de duas marcas (Apple – marca com maior *brand equity* – ou Acer – marca com menor *brand equity*). Os resultados não mostram evidências que sugiram que o *brand equity* seja um fator que influencie a tomada de decisão na visualização de um vídeo, e não revelaram diferenças entre as marcas na escolha, nem no tempo de fixação – maior tempo de fixação poderá revelar interesse e gosto pelo estímulo.

Palavras chave: Eyetracking, brand equity, tomada de decisão

THE IMPORTANCE OF BRANDY EQUITY IN NATURAL HUMAN BEHAVIOR: A STUDY WITH EYETRACKING.

Abstract. This study aims to see if brand equity positively influences this decision, as in traditional marketing. Therefore an experiment was developed with the help of an eyetracker, where the participants (n44) analyzed a YouTube page in which the main video had ended and they had to choose a next video from six other videos. In one of these videos was inserted the logo of one of two brands (Apple - brand with higher brand equity - or Acer - brand with lower brand equity). The results did not show evidence suggesting that brand equity is a factor that influences decision making in the visualization of a video, there being no differences between the brands in the choice or the time of fixation - longer fixation time may reveal interest and likeability towards the stimulus.

Key words: Eyetracking, brand equity, decisión making

LA IMPORTANCIA DEL VALOR DE MARCA EN LA NATURALEZA DEL COMPORTAMIENTO HUMANO: UN ESTUDIO CON SEGUIMIENTO OCULAR

Resumen. Este estudio tiene como objetivo ver si el valor de marca influye positivamente en esta decisión, como en el marketing tradicional. Por lo tanto, se desarrolló un experimento con la ayuda de un rastreador ocular, donde los participantes (n44) analizaron una página de *YouTube* en la que el video principal había terminado y tuvieron que elegir el siguiente video de otros seis videos. En uno de estos videos se insertó el logotipo de una de dos marcas (Apple - marca con mayor valor de marca - o Acer - marca con menor va-

lor de marca). Los resultados no mostraron evidencia que sugiera que el valor de la marca es un factor que influye en la toma de decisiones en la visualización de un vídeo, ya que no hay diferencias entre las marcas en la elección o el momento de la fijación; un tiempo de fijación más largo puede revelar interés y simpatía hacia el estímulo.

Palabras clave: Eyetracking, valor de marca, toma de decisiones

Introdução

Como o conteúdo constitui uma das formas de comunicação mais comum, e como o *brand equity* faz com que os consumidores se sintam mais receptivos à comunicação tradicional das marcas com as quais se sentem mais próximos (13), espera-se que o valor da marca influencie a receptividade dos consumidores ao consumo do conteúdo, sendo um fator preferencial na escolha de um vídeo, ou seja, quanto maior o valor da marca, maior será a probabilidade da escolha do vídeo onde a marca está presente.

Relativamente à presença do elemento da marca, quando este é reconhecido pelo indivíduo, origina um tempo maior de fixação e número de fixações, devido ao processo de reconhecimento (25). Para além disso, quando o indivíduo reconhece uma marca poderá despoletar as atitudes positivas que derivam do *brand equity* (13, 14), assim espera-se que quanto maior for o tempo de fixação no logótipo, maior a probabilidade de clique (escolha) no vídeo.

Como o gosto ou “*likeability*” por um estímulo pode-se revelar no tempo total e no número de fixações (1, 18, 22), espera-se que quando a marca presente tivesse um maior valor de marca (despoletar de associações positivas), os participantes fixem durante mais tempo e mais vezes o estímulo onde estivesse presente o elemento da marca.

Quanto aos *templates*, estes na metodologia de *eyetracking* são considerados como “cenas”, pois não são linhas de texto nem um anúncio. Deste modo, espera-se que o vídeo que tenha presente o elemento da marca (independentemente desta) seja considerado um estímulo externo (20), ou difícil de identificar para os indivíduos (10), aumentando deste modo o tempo de fixação e também o número de fixações neste vídeo.

A literatura relevante à metodologia relacionada com movimentos oculares, sugere que os estímulos escolhidos (independentemente da presença de marca)

sejam aqueles que sejam fixados durante mais tempo (11, 16, 23).

A comunicação da marca é uma das atividades mais importantes do marketing que tem acompanhado a evolução do ser humano. Esta passou de comunicar para as massas para acompanhar as novas tecnologias e comunicar num mundo onde os consumidores passaram a ser os proprietários da maioria do conteúdo consumido. Para se juntarem a esta vertente, as marcas têm-se dedicado à criação de conteúdo próprio - os vídeos - que despoleta a atenção dos consumidores e que origine numa boa relação entre a marca e os consumidores e uma boa imagem da marca nos consumidores. No entanto, não tem sido estudado o porquê de os consumidores decidirem visualizar um vídeo criado por uma marca quando este navega pelas redes sociais. Deste modo, o objetivo deste estudo é perceber se o *brand equity* influencia de forma positiva esta decisão, tal como acontece no marketing tradicional. De acordo com a literatura, pode afirmar-se que os vídeos fazem parte do futuro e serão a tendências nos próximos anos (4, 24), e as marcas tem vindo a acompanhar estas migração para os vídeos ao criar canal de Youtube para a marca (8) e na criação do conteúdo próprio da marca. Este conteúdo tem inúmeras vantagens para a marca, tal como a promoção da confiança na marca (16), o seu reconhecimento (2) e ainda na construção de ligações afetivas (6) e atitudes positivas para com a marca (7). O *brand equity* surge como um fator que tornaria os consumidores mais receptivos à comunicação da marca (13) e que este mesmo valor influencia e está associado a uma preferência (3).

No entanto não existem muitos estudos científicos que indiquem ou que justifique o que leva os consumidores a visualizar um determinado vídeos da marca nas redes sociais e se o *brand equity* influencia de forma positiva a decisão de visualizar.

Assim, este estudo teve como objetivo perceber o que leva aos consumidores a visualizarem um vídeo

gerado pela marca (conteúdo) nas redes sociais - YouTube. Para isso foi formulado a hipótese que o valor da marca era preditor e influenciava a visualização de anúncios nas redes sociais. Para tal foram desenvolvidos *templates* a imitar/representar uma das redes sociais com maior impacto na geração abordados - *millennials* - o YouTube. Estes *templates* apresentavam um logo no canto inferior direito num dos vídeos sugeridos, sendo Acer ou Apple e onde variava a posição. A posição não foi analisada, pois na vida real, a marca não tem controlo sobre a posição de apresentação dos vídeos sugeridos a cada indivíduo.

Metodologia

Teste piloto

Foi conduzido um estudo-piloto para perceber o *brand equity* de várias marcas. Deste modo, desenvolveu-se um questionário online com várias frases que abordavam diferentes áreas do *brand equity* e era pedido aos respondentes que escolhessem o logótipo da marca que achassem que mais identificassem com a frase. No total, eram 12 marcas expostas no questionário, correspondendo a 6 categorias: BMW, Volkswagen (automóveis), Apple, Acer (tecnologias - PC), McDonald's, KFC (cadeias de fast-food), L'Oréal, Avon (cosméticos), Coca-Cola, Sprite (bebidas/refrigerantes), Nike e Primark (roupa). A plataforma utilizada foi o *Google Forms* e a amostra foi de 21 participantes (N=21). Posteriormente foram analisados os valores de *brand equity*, verificando que a Apple (M=4.88) era a que pontuava mais, seguindo a Nike (M=4.00) e a BMW (M=3.82), sendo assim escolhido o par "Apple - Acer" para o estudo.

Participantes

A amostra, constituiu-se por 42 indivíduos (N=42) que aceitaram participar no estudo através do seu consentimento informado livre e esclarecido, cuja média de idade se situou nos de 20 anos (M=20.95; DP= 2.43). Quanto ao género, 30 pertenciam ao género feminino (71.4%) e 12 ao género masculino (28.6%), correspondendo a 21 participantes para cada marca em que dentro deste grupo 7 participantes para cada posição do logótipo da marca.

Desenho experimental

Desenho metodológico 2x3, em que as duas variáveis são entre-sujeitos. A primeira variável é o nome da marca, que tem dois níveis, ACER e APPLE e a segunda variável é a posição do logo, variável tri-nível, onde os níveis serão: posição superior, posição intermédia e posição inferior. Do cruzamento destas variáveis resultam seis condições experimentais. A posição, variável tri-nível não será usada para análises, surgindo neste estudo apenas para controlar eventuais efeitos de ordem (posição de aparecimento).

Estímulos

Foram desenvolvidos 6 *templates* que reproduziram visualmente uma página de YouTube em que o vídeo principal tivesse terminado e surgissem 6 opções de novos vídeos no lado direito da página web. Os *templates* são apresentados na figura 2.

Os nomes dos vídeos da lateral direita, quer o nome do vídeo principal foram nomes valenciados pelo estudo de Oliveira, Janczura, & Castilho (19), em que a valência das palavras escolhidas variava entre os 4,5 e os 5,5 e a ativação entre os 3 e os 5, tal como é demonstrado na tabela 1. Para além destes parâmetros, foram escolhidas palavras familiares e comuns na língua portuguesa.

Igualmente, as imagens utilizadas como *thumbnail* dos vídeos eram de paisagens valenciadas pelos investigadores Dan-Glauser e Scherer (9) em que a valência das imagens se situavam entre os 90 e os 100 e o arousal

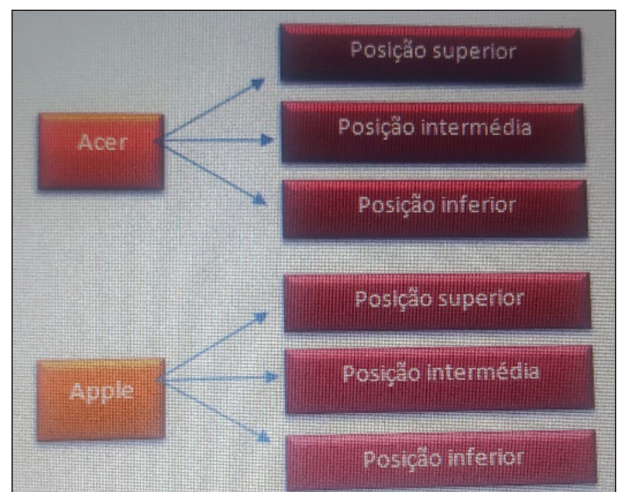


Figura 1. Desenho experimental

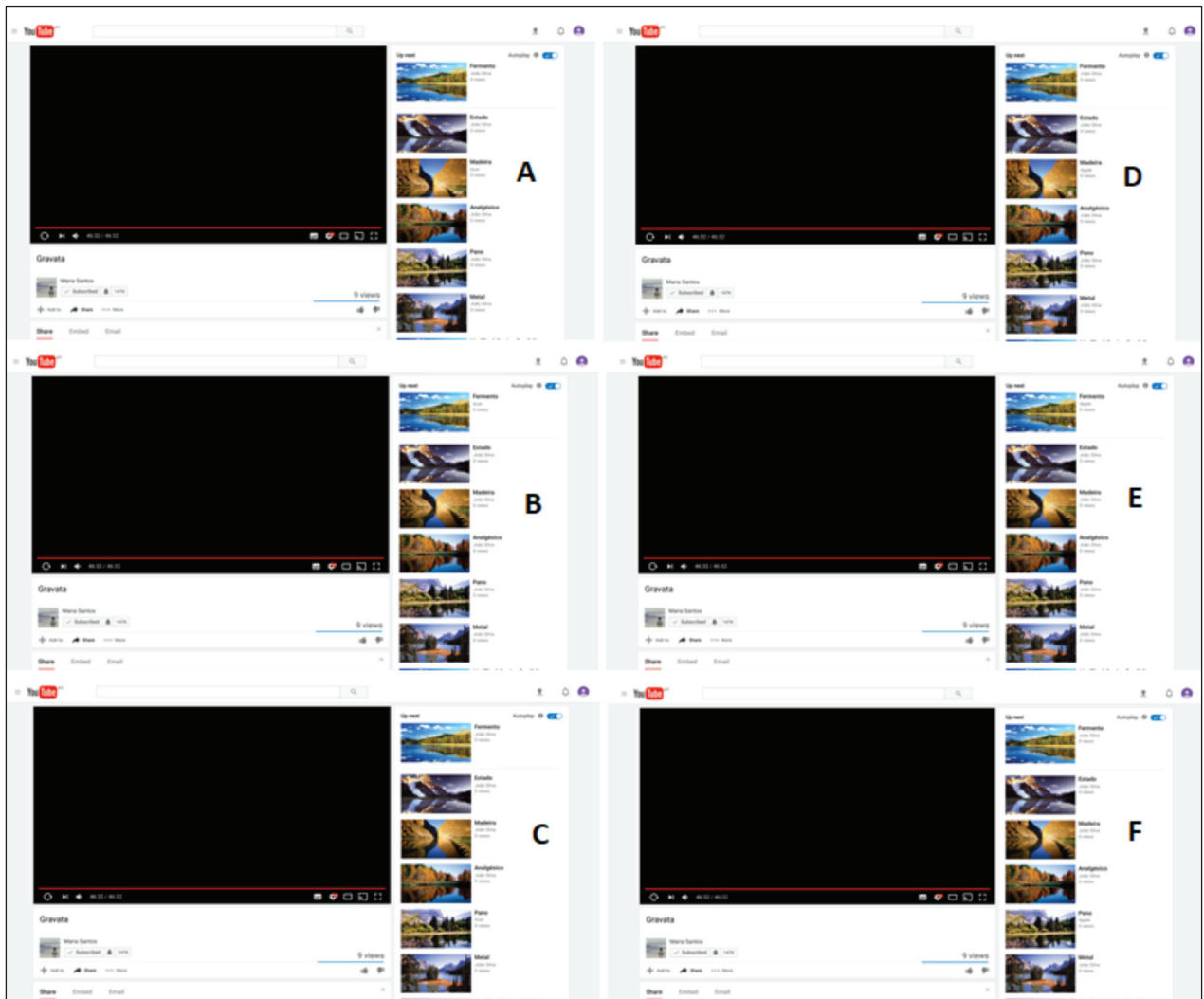


Figura 2. Representação dos seis templates utilizados

Tabela 1. Valência e ativação das palavras presentes nos templates

Palavra	Valência	Arousal
Gravata	5,04	5,01
Fermento	4,96	4,90
Estado	4,98	4,44
Madeira	4,95	4,15
Analgésico	4,99	3,22
Pano	4,96	4,40
Metal	5,04	4,96

(ativação) entre os 10 e os 20, como se pode observar na tabela 2. Apesar destes fatores de inclusão, escolheram-se as imagens mais semelhantes entre si. Os

nomes dos proprietários dos vídeos são nomes portugueses comuns.

Num dos vídeos da lateral direita está presente o logótipo de uma das marcas (Apple e Acer) no canto inferior esquerdo de forma subtil. Este varia de posição, num dos *templates* está no primeiro vídeo (posição superior) da faixa lateral dos sugeridos, noutro estará no terceiro (posição intermédia) e por fim no quinto vídeo (posição inferior). No total são 6 condições, 3 delas em que o logo presente é o da marca Apple e nos restantes 3 está presente o logo da Acer. Os *templates* são iguais e com exceção dos logótipos - a posição dos mesmos mantem-se igual em ambas as marcas, ou seja, numa das condições o logotipo está no primeiro ví-

Tabela 2. Valência e ativação das imagens usadas como thumbnail dos vídeos nos templates

Imagem	Valência	Arousal
	93.784	12.966
	96.074	14.652
	94.089	12.591
	98.737	12.199
	93.210	12.189
	95.505	17.848

deo, noutra condição no terceiro e noutra condição no quinto, seja qual for a marca. No mesmo vídeo, o nome do proprietário muda, tornando-se o nome da marca que está representada pelo logótipo inserido.

Equipamento/materiais

O equipamento utilizado foi um computador *Samsung* com um ecrã com resolução de 1920 x 1080 *pixels*. O sistema de *Eyetracking* utilizado foi o *Eye Tribe*, pertence ao *Consumer Neuroscience Lab* da Universidade de Aveiro. Este sistema de registo de movimentos oculares encontrava-se imediatamente abaixo do ecrã do computador, e a sua frequência de recolha era de 60Hz. O software utilizado para a criação e implementação da experiência foi o *Ogama*.

Procedimento

Os participantes foram conduzidos para o *Consumer Neuroscience Lab* para a realização da experiência. Na primeira parte foram preenchidos o consentimento informado livre esclarecido e o questionário socio-demográfico, de seguida era pedido aos participantes para se sentarem em frente do computador, a cerca de 50-70cm de distância do ecrã. Antes do começo da experiência, era feita a calibração do sistema de *Eyetracking* com o software *Ogama*. Assim que a calibração fosse boa ou perfeita era iniciada a experiência; iniciava com as instruções no ecrã, era pedido aos participantes para observar a imagem que representava uma página web do YouTube em que o vídeo principal tinha terminado e escolher um vídeo dos seis que estavam no lado direito deste. No final da escolha, a experiência terminava e passava-se para um curto questionário em que os participantes tinham que indicar qual a marca de computador pessoal (PC) possuem, e se tivessem a oportunidade de mudar qual seria a marca que preferiam investir/comprar.

As condições foram previamente aleatorizadas antes do começo das experiências.

Análise de dados

As regiões de interesse (ROI) criadas, tendo em conta a metodologia foram apresentadas, em forma de exemplo na figura 3.

Foram criados dois grupos de ROI's, os vídeos e os nomes. As ROI's vídeos tinham a mesma área em pixels independentemente do vídeo. O mesmo aconteceu para o nome. Existiu para cada *template* uma ROI *video target* (*APPLE* ou *ACER*) e 5 ROIS *video distractor* e uma ROI *name target* (*Apple* ou *Acer*) e 5 ROIS *name distractor*. Adicionalmente foi criada uma ROI

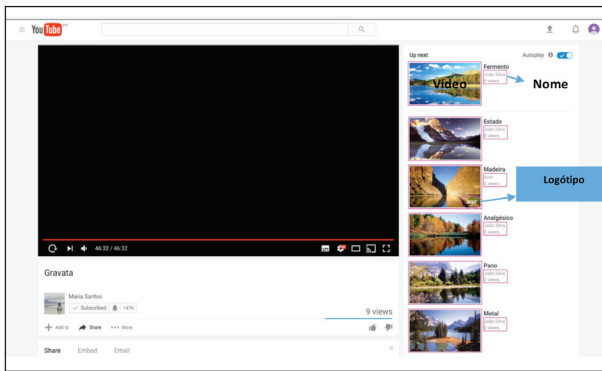


Figura 3. Áreas de interesse do template

a volta do Logotipo no *thumbnail* (*Acer* ou *Apple*). As variáveis dependentes utilizadas foram os tempos de fixação, o tempo até à primeira fixação, o número de fixações nas ROIS de vídeo e a decisão final (escolha do vídeo) em forma de clique.

Para a organização e análise estatística dos dados utilizou-se o programa IBM SPSS Statistics 22. Recorreu-se ao cálculo de médias e de desvios-padrão para caracterizar a amostra. Para definir a distribuição da amostra recorreu-se ao estudo da normalidade, utilizando o teste Shapiro-Wilk, este é considerado mais poderoso (Field) e mais apropriado para amostras em que $N < 50$. Para isto, considerou-se o valor de significativo $p > 0.05$ como distribuição normal.

Para quando a amostra não seguia uma distribuição normal e se pretendia comparar medianas entre as amostras utilizou-se o teste de Mann-Whitney, sendo este o equivalente não-paramétrico do Teste - T para amostras independentes (Field, 2009), aceitando-se como valores estatisticamente significativos menores que 0.05 ($p < 0.05$). Foi utilizado também o teste One-way ANOVA para testar se diferenças de médias entre vários grupos independentes, onde igualmente os valores estatisticamente significativos são os inferiores a 0.05 ($p < 0.05$).

Para a análise de relações entre as diferentes variáveis utilizou-se o teste de correlação de Pearson, para amostras com distribuição normal, e o teste de correlação de Spearman para amostras sem distribuição normal. Nestes, o valor estatisticamente significativo aceitado eram valores inferior a 0.05 ($p < 0.05$), assumindo uma correlação positiva quando r e r_s (p) eram valores positivos e uma correlação negativa quando os valo-

res apresentados são negativos; relativamente à força da correlação, quão mais próximos os valores de r e r_s estão do 1 mais forte é a relação, e quão mais próximo do 0 a relação é mais fraca.

Para comparar frequências de variáveis categóricas e a relação entre elas, recorreu-se ao teste do Qui-quadrado; para este o valor estatisticamente significativo aceitado era também valores inferior a 0.05 ($p < 0.05$).

Resultados

A hipótese principal do estudo foi que o *brand equity* da marca influenciaria positivamente o clique no vídeo, ou seja, neste caso a *Apple* geraria mais cliques no vídeo em que estivesse inserido o seu logo do que a *Acer* nas mesmas condições.

Testou-se se o clique no vídeo da marca era dependente da própria marca. Observou-se que quer a *Apple* quer a *Acer* tiveram o mesmo número de cliques ($N=3$) e como o teste de qui-quadrado, presente na tabela 4, indica $\chi^2(1) = 0.00$, $p = 1.00$, significa que não existe uma relação entre o clique no vídeo com presença do elemento da marca e a própria marca, sendo

Tabela 3: Número de cliques no vídeo com o elemento da marca (logótipo) diferenciando a marca

		Clique no vídeo com a Marca	Total
Marca	Apple	3	3
	Acer	3	3
Total		6	6

Tabela 4: Independência do clique no vídeo com elemento da marca e a marca

Teste de Qui-quadrado					
	Valor	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,000 ^a	1	1,000		
Continuity Correction ^b	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,000	1	1,000		
Fisher's Exact Test				1,000	,669
N		42			

estas condições independentes uma da outra, ou seja, a presença de uma não prediz o comportamento da outra (Tabela3).

Testou-se também a relação entre o tempo de fixação no logótipo presente no vídeo, com o clique no vídeo onde ele estava; para isso, foi conduzido um teste de correlação de Spearman (amostra não segue a normalidade, $p=0.00 < p=0.05$). Verifica-se que a média de fixação no logótipo quando há o clique ($M=33.33$) não difere muito de quando não há o clique ($M=22.25$) tal como se pode observar na tabela 5. De acordo com a tabela 6 confirma-se que não existe correlação estatisticamente significativa entre ambas as variáveis ($r_s=0.070$, $n=42$, $p=0.660$), portanto não existe uma relação entre o tempo total de fixação do logótipo no clique.

O mesmo aconteceu na análise da relação do número de fixações no logótipo e o clique no vídeo da marca, para tal, foi conduzido um teste de correlação de Spearman. Tal como referenciado em cima, as médias do número de fixação para quando há clique ($M=0.166$) e quando não há ($M=0.138$) são bastantes semelhantes (Tabela 7). Para além disso, observou-se que não existe uma correlação estatisticamente significativa entre as variáveis ($r_s=0.055$, $n=42$, $p=0.730$), ou

seja, não existe relação entre o número de fixações no logótipo e o clique no vídeo da marca (Tabela 8).

Face às hipóteses, espera-se que o valor da marca também geraria maior número de fixações e maior tempo de fixação no vídeo onde aparecessem elementos da marca, ou seja, a Apple seria mais vezes fixada do que a Acer, assim como mais tempo fixado.

Foi testada a normalidade da amostra. Neste caso, a amostra é menor de 50 ($N<50$), logo o teste mais indicado para esta função é o Shapiro-Wilk. Como observado na tabela 9, $p < 0.05$, portanto a amostra não seguia uma distribuição normal.

Relativamente ao tipo de distribuição da amostra, foi conduzido o teste não paramétrico Mann-Whitney, presente na tabela 11. Este indicou que o tempo de permanência era maior para a marca Apple ($M=23.36$) do que para a marca Acer ($M=19.64$), $U= 181.50$, $W= 412.50$, $p= 0.315$, tal como se pode visualizar na tabela 10; No entanto, como o valor- $p = 0.315 > 0.05$, significa que as medianas para o tempo completo de fixação ou o tempo de permanência não diferem significativamente para cada uma das marcas, Apple e Acer. Ou seja, apesar do tempo total de fixação ser superior para a Apple, esta diferença não é estatisticamente significativa.

Tabela 5: Média do tempo total de fixação no logótipo quando há clique no vídeo da marca

Tempo total de fixação no logótipo			
Clique no vídeo da marca	M	N	SD
Missing	22,2500	36	66,67207
Clique	33,3333	6	81,64966
Total	23,8333	42	67,99315

Tabela 6: Correlação entre o tempo total de fixação no logótipo e o clique no vídeo da marca

		Clique no vídeo da marca	Tempo total de fixação no logótipo
Spearman's rho	Clique no vídeo da marca	r_s	1,000
		p	,660
		N	42
	Tempo total de fixação no logótipo	r_s	,070
		p	,660
		N	42

Tabela 7: Média do número de fixações quando há clique no vídeo da marca

Número de fixações no logótipo			
Clique no vídeo da marca	M	N	SD
missing	,1389	36	,42445
clique	,1667	6	,40825
Total	,1429	42	,41739

Tabela 8: Correlação entre o número de fixações no logótipo e o clique no vídeo da marca

		Clique no vídeo da marca	Número de fixações no logótipo
Spearman's rho	Clique no vídeo da marca	r_s	1,000
		p	,730
		N	42
	Número de fixações no logótipo	r_s	,055
		p	,730
		N	42

Tabela 9: Média do tempo total de fixação para cada marca

	Marca	Teste de Normalidade					
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	df	p	Estatística	df	p
Tempo total de fixação no vídeo com a marca	Apple	,236	21	,003	,831	21	,002
	Acer	,246	21	,002	,846	21	,004

a. *Lilliefors Significance Correction*

Tabela 10: Média do tempo total de fixação para cada marca

	Marca	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Tempo total de fixação no vídeo com a marca (ms)	Apple	21	23,36	490,50
	Acer	21	19,64	412,50
	Total	42		

Tabela 11: Comparação entre as médias do tempo total de fixação para cada marca

	Tempo total de fixação no vídeo com a marca (ms)
U	181,500
W	412,500
Z	-1,004
P	,315

Tabela 12: Análise da normalidade do número de fixações e a marca

	Marca	Testes de Normalidade					
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	df	P	Estatística	df	p
Número de fixações no vídeo com a marca	Apple	,214	21	,013	,855	21	,005
	Acer	,240	21	,003	,824	21	,002

Tal como o tempo total das fixações, também foi testada a normalidade do número de fixações, utilizando o teste de Shapiro-Wilk ($N < 50$), visível na tabela 12. Este demonstra que ambos os níveis da variável independente (Marca), Apple $p = 0.005$ e Acer $p = 0.002$, são menores que 0,05 ($p < 0,05$), ou seja, não seguem uma distribuição normal.

Para esta variável, foi conduzido o teste não paramétrico Mann-Whitney. Este indicou que o tempo de permanência era maior para a marca Apple ($M = 23.55$) do que para a marca Acer ($M = 19.45$), $U = 177.50$, $W = 408.50$, $p = 0.264$, como se pode observar

Tabela 13: Médias do número de fixações no vídeo com a marca para cada marca

	Marca	N	MR	SR
Número de fixações no vídeo com a marca	Apple	21	23,55	494,50
	Acer	21	19,45	408,50
	Total	42		

Tabela 14: Comparação entre as médias do número de fixações para cada marca

	Número de fixações no vídeo com a marca
U	177,500
W	408,500
Z	-1,118
P	,264

na tabela 13 e 14 respetivamente; No entanto, como o valor- $p = 0.264 > 0.05$, significa que as medianas para o número de fixações não diferem significativamente para cada uma das marcas, Apple e Acer. Ou seja, não existe diferença significativa no número de fixações feitas no vídeo da marca Apple e no vídeo da marca Acer. Relativamente à diferença entre os vídeos das marcas e os restantes nos tempos de fixação total, foi assumida a normalidade para a maioria das variáveis, com exceção do tempo total de fixação no último vídeo, $p < 0,05$, assim como se pode confirmar na tabela 15.

Quanto às médias do tempo total de fixação dos vídeos das marcas e dos restantes, sem que haja distinção no nível da variável independente, ou seja, diferença entre a Acer e a Apple, pode-se observar na tabela 16 que o vídeo com o elemento da marca não é o vídeo com maior tempo total de fixação ($M = 393.31$ ms), sendo que o vídeo 2 e o vídeo 3 são os vídeos com maior tempo de permanência (respetivamente $M = 595.52$ ms; e $M = 676.22$ ms).

Foi conduzido uma análise de variância (ANOVA) para comparar o efeito da marca, com as médias

Tabela 15: Análise da Normalidade dos tempos totais de fixação de todos os vídeos para cada marca

	Marca	Teste de Normalidade					
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estatística	df	p	Estatística	df	p
Tempo total de fixação no vídeo com a marca (ms)	Apple	,211	14	,091	,886	14	,072
	Acer	,170	9	,200	,929	9	,474
Tempo total de fixação no vídeo 1 (ms)	Apple	,153	14	,200	,907	14	,142
	Acer	,320	9	,008	,704	9	,002
Tempo total de fixação no vídeo 2 (ms)	Apple	,226	14	,050	,895	14	,095
	Acer	,194	9	,200	,873	9	,131
Tempo total de fixação no vídeo 3 (ms)	Apple	,254	14	,014	,839	14	,016
	Acer	,200	9	,200	,925	9	,435
Tempo total de fixação no vídeo 4 (ms)	Apple	,228	14	,046	,776	14	,003
	Acer	,276	9	,047	,841	9	,060
Tempo total de fixação no vídeo 5 (ms)	Apple	,317	14	,000	,718	14	,001
	Acer	,342	9	,003	,651	9	,000

a. Lilliefors Significance Correction

Tabela 16: Médias do tempo total de fixação de cada vídeo para cada marca e o total

Marca		Tempo total de fixação no vídeo com a marca (ms)	Tempo total de fixação no vídeo 1 (ms)	Tempo total de fixação no vídeo 2 (ms)	Tempo total de fixação no vídeo 3 (ms)	Tempo total de fixação no vídeo 4 (ms)
Apple	M	499,19	780,67	970,24	659,07	388,10
	N	21	21	21	14	21
	SD	563,450	743,109	1046,872	565,051	631,524
Acer	M	287,43	374,10	220,81	702,89	405,95
	N	21	21	21	9	21
	SD	317,214	876,571	316,581	484,417	709,443
Total	M	393,31	577,38	595,52	676,22	397,02
	N	42	42	42	23	42
	SD	464,151	828,566	852,837	523,904	663,435

do tempo total de fixação dos diferentes vídeos. A partir da tabela 17 pode-se averiguar que existe somente um efeito significativo da presença da marca no nível $p < 0.05$ para a condição do vídeo número 2, $F(1, 40) = 9.860$, $p = 0.003$.

Testando o clique no vídeo da marca e comparando com o tempo total de fixação dos diferentes vídeos pode se observar na tabela 18 que a média do tempo total de fixação é maior no vídeo com a marca quando este é clicado ($M = 749.33$). Para comparar o efeito do clique no vídeo da marca e o tempo de fixação total nos vídeos foi conduzida uma ANOVA. A partir da tabela 19 é possível visualizar que existe um resultado significativo entre

o clique no vídeo da marca e o tempo de fixação ao nível de $p < 0.05$ no vídeo da marca, $F(1, 40) = 4.467$, $p = 0.041$. Isto indica que quando se dá um clique poderá existir um maior tempo de fixação no mesmo vídeo.

O mesmo acontece para os cliques no vídeo 1 e o tempo de visualização, ou seja, a partir da tabela 20 observa-se que a média de fixação no vídeo 1 é maior quando existe um clique no mesmo vídeo ($M = 1443.17$). Foi conduzida uma análise de variância para comparar o efeito da variável “clique no vídeo 1” nas variáveis tempo total de fixação dos vídeos todos. Com base na tabela 21, observa-se que existe um efeito significativo do clique no vídeo 1 no tempo total de fixação do mesmo, ao nível

Tabela 17: Comparação do efeito da marca nos tempos totais de fixação nos diferentes vídeos

		ANOVA				
		SS	df	MS	F	p
Tempo total de fixação no vídeo com a marca (ms)	Between Groups	470852,595	1	470852,595	2,252	,141
	Within Groups	8362024,381	40	209050,610		
	Total	8832876,976	41			
Tempo total de fixação no vídeo 1 (ms)	Between Groups	1735653,429	1	1735653,429	2,629	,113
	Within Groups	26411758,476	40	660293,962		
	Total	28147411,905	41			
Tempo total de fixação no vídeo 2 (ms)	Between Groups	5897253,429	1	5897253,429	9,860	,003
	Within Groups	23923287,048	40	598082,176		
	Total	29820540,476	41			
Tempo total de fixação no vídeo 3 (ms)	Between Groups	10518,096	1	10518,096	,037	,850
	Within Groups	6027945,817	21	287045,039		
	Total	6038463,913	22			
Tempo total de fixação no vídeo 4 (ms)	Between Groups	3348,214	1	3348,214	,007	,932
	Within Groups	18042616,762	40	451065,419		
	Total	18045964,976	41			
Tempo total de fixação no vídeo 5 (ms)	Between Groups	817888,595	1	817888,595	1,850	,181
	Within Groups	17679585,810	40	441989,645		
	Total	18497474,405	41			

Nota: valores significativos assinalados a negrito ($p < 0,05$)

Tabela 18: Médias do tempo total das fixações nos diferentes vídeos quando existe clique no vídeo da Marca

Clique no vídeo da marca		Tempo total de fixação no vídeo com a marca (ms)	Tempo total de fixação no vídeo 1 (ms)	Tempo total de fixação no vídeo 2 (ms)	Tempo total de fixação no vídeo 3 (ms)	Tempo total de fixação no vídeo 4 (ms)	Tempo total de fixação no vídeo 5 (ms)
missing	M	333,97	613,39	606,06	674,45	413,31	372,69
	N	36	36	36	20	36	36
	SD	380,299	865,025	833,246	510,250	674,633	712,557
clique	M	749,33	361,33	532,33	688,00	299,33	350,00
	N	6	6	6	3	6	6
	SD	759,427	571,192	1048,056	738,660	640,252	380,527
Total	M	393,31	577,38	595,52	676,22	397,02	369,45
	N	42	42	42	23	42	42
	SD	464,151	828,566	852,837	523,904	663,435	671,683

$p < 0,05$, $F(1,40) = 9.16$, $p = 0.004$. o que pode significar que quando há um clique, este irá influenciar positivamente o tempo total de fixação, ou seja, se o indivíduo clicar no vídeo, irá passar mais tempo a fixar o vídeo que posteriormente irá clicar.

No entanto não se observa este tipo de efeito/interação entre os cliques entre os outros cliques e tempo total de fixações nos restantes vídeos.

Para além de existir um efeito entre as variáveis acima descritas, testou-se igualmente a relação entre elas. Deste modo, foi conduzido um teste de correlação bivariada (Teste de Pearson, pois a amostra assume a normalidade $p = 0.339 > p = 0.05$) para cada vídeo individualmente, ou seja, foi testada a relação entre o tempo de fixação no vídeo da marca e os cliques no mesmo e assim consecutivamente para os restantes vídeos.

Tabela 19: Comparação do efeito do clique no vídeo da marca nos diferentes tempos totais de fixação dos vídeos

			Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Tempo total de fixação no vídeo com a marca (ms) * Clique no vídeo da marca	Between Groups	(Combined)	887270,671	1	887270,671	4,467	,041
	Within Groups		7945606,306	40	198640,158		
	Total		8832876,976	41			
Tempo total de fixação no vídeo 1 (ms) * Clique no vídeo da marca	Between Groups	(Combined)	326736,016	1	326736,016	,470	,497
	Within Groups		27820675,889	40	695516,897		
	Total		28147411,905	41			
Tempo total de fixação no vídeo 2 (ms) * Clique no vídeo da marca	Between Groups	(Combined)	27951,254	1	27951,254	,038	,847
	Within Groups		29792589,222	40	744814,731		
	Total		29820540,476	41			
Tempo total de fixação no vídeo 3 (ms) * Clique no vídeo da marca	Between Groups	(Combined)	478,963	1	478,963	,002	,968
	Within Groups		6037984,950	21	287523,093		
	Total		6038463,913	22			
Tempo total de fixação no vídeo 4 (ms) * Clique no vídeo da marca	Between Groups	(Combined)	66804,004	1	66804,004	,149	,702
	Within Groups		17979160,972	40	449479,024		
	Total		18045964,976	41			
Tempo total de fixação no vídeo 5 (ms) * Clique no vídeo da marca	Between Groups	(Combined)	2648,766	1	2648,766	,006	,940
	Within Groups		18494825,639	40	462370,641		
	Total		18497474,405	41			

Nota: valores significativos assinalados a negrito (* $p < 0,05$)

Tabela 20: Médias do tempo total das fixações nos diferentes vídeos quando existe clique no vídeo 1

Clique no vídeo1		Tempo total de fixação no vídeo com a marca (ms)	Tempo total de fixação no vídeo 1 (ms)	Tempo total de fixação no vídeo 2 (ms)	Tempo total de fixação no vídeo 3 (ms)	Tempo total de fixação no vídeo 4 (ms)	Tempo total de fixação no vídeo 5 (ms)
missing	M	369,17	433,08	557,64	669,35	411,53	338,61
	N	36	36	36	20	36	36
	SD	470,392	639,742	870,870	545,816	704,248	644,849
clique	M	538,17	1443,17	822,83	722,00	310,00	554,50
	N	6	6	6	3	6	6
	SD	433,958	1309,647	763,456	430,605	356,140	860,666
Total	M	393,31	577,38	595,52	676,22	397,02	369,45
	N	42	42	42	23	42	42
	SD	464,151	828,566	852,837	523,904	663,435	671,683

No vídeo da marca existe uma relação estatisticamente significativa entre o tempo total e os cliques $p=0,041 < 0,05$. A correlação existente é positiva, no entanto não é uma correlação forte $r=0,317$. ($r=0,317$, $n=42$, $p=0,041$); significa que o tempo de fixação no vídeo da marca está relacionado com o clique no mesmo.

Também para o vídeo 1 foi conduzido um teste de correlação bivariada (Correlação de Pearson pois a amostra segue uma distribuição normal), e pode-se ob-

servar na tabela 23 que existe uma correlação positiva entre o tempo de fixação e o clique, estatisticamente significativa ($r=0,432$, $n=42$, $p=0,004$). Isto significa que o tempo de fixação no vídeo 1 está relacionado com o clique no mesmo.

Para os restantes vídeos existem correlações positivas fracas (vídeo 2) tal como se pode observar na tabela 24, correlações negativas (vídeo 3 e 4) e nenhuma correlação estatisticamente significativa.

Tabela 21: Comparação do efeito do clique no vídeo 1 nos diferentes tempos totais de fixação dos vídeos

			Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Tempo total de fixação no vídeo com a marca (ms) * Clique no vídeo1	Between Groups	(Combined)	146885,143	1	146885,143	,676	,416
	Within Groups		8685991,833	40	217149,796		
	Total		8832876,976	41			
Tempo total de fixação no vídeo 1 (ms) * Clique no vídeo1	Between Groups	(Combined)	5247094,321	1	5247094,321	9,165	,004
	Within Groups		22900317,583	40	572507,940		
	Total		28147411,905	41			
Tempo total de fixação no vídeo 2 (ms) * Clique no vídeo1	Between Groups	(Combined)	361687,337	1	361687,337	,491	,487
	Within Groups		29458853,139	40	736471,328		
	Total		29820540,476	41			
Tempo total de fixação no vídeo 3 (ms) * Clique no vídeo1	Between Groups	(Combined)	7231,363	1	7231,363	,025	,875
	Within Groups		6031232,550	21	287201,550		
	Total		6038463,913	22			
Tempo total de fixação no vídeo 4 (ms) * Clique no vídeo1	Between Groups	(Combined)	53012,004	1	53012,004	,118	,733
	Within Groups		17992952,972	40	449823,824		
	Total		18045964,976	41			
Tempo total de fixação no vídeo 5 (ms) * Clique no vídeo1	Between Groups	(Combined)	239698,349	1	239698,349	,525	,473
	Entre		18257776,056	40	456444,401		
	Total		18497474,405	41			

Nota: valores significativos assinalados a negrito (* $p < 0,05$)

Tabela 22: Correlação entre o tempo total de fixação no vídeo com a marca e o clique no mesmo

		Tempo total de fixação no vídeo 1 (ms)	Clique no vídeo 1
Tempo total de fixação no vídeo 1 (ms)	r	1	,432
	p		,004
	N	42	42
Clique no vídeo1	r	,432	1
	p	,004	
	N	42	42

Nota: valores significativos assinalados a negrito (* $p < 0,05$)

Conclusões

Estes resultados sugerem que o *brand equity* não influencia a tomada de decisão na visualização de vídeos, neste caso, a Apple não gere uma maior influência no clique do que a Acer, contradizendo os estudos de Chang e Liu (3) e Cobb-Walgren, Ruble, & Donthu (5) que defendem que um maior *brand equity* proporciona uma maior preferência para a marca com maior valor, refutando assim a primeira hipótese. Apesar do estudo não ter sido feito com comparações diretas en-

Tabela 23: Correlação entre o tempo total de fixação no vídeo 1 e o clique no mesmo

		Tempo total de fixação no vídeo 2 (ms)	Clique no vídeo 2
Tempo total de fixação no vídeo 2 (ms)	r	1	,264
	p		,091
	N	42	42
Clique no vídeo2	r	,264	1
	p	,091	
	N	42	42

tre as marcas com o mesmo sujeito, esperava-se que houvesse um sinal de preferência na marca com maior *brand equity*, como os estudos de referência de Shimoyo e os seus colegas (23) indicavam.

Estes resultados indicam também que não existe qualquer relação entre o tempo total de fixação e a escolha (clique) de visualização do vídeo. Isto poderá significar que os participantes podem não ter reparado na presença do logótipo, fazendo com que para eles não houvesse qualquer diferença significativa entre os vídeos exibidos nos *templates*. E deste modo, a marca não despoletou o reconhecimento, o que por sua vez

não influenciou o clique, contrapondo a segunda hipótese do estudo. No entanto, estes resultados vão de encontro com os estudos de Wedel, & Pieters (25, 26, 27) e de Laeng, Suegami, & Aminihajibashi (17) que observaram que a zona em que o elemento da marca está presente é a menos fixado do anúncio e/ou rótulo.

Seguindo mais uma vez a ideia de Keller (15) em que afirma que uma das bases do *brand equity* está no sentimentos e atitudes positivas do consumidor para quando a marca, seria esperado que o estímulo que fosse mais apreciado pelos indivíduos iria ser fixado mais vezes e durante mais tempo (1, 18, 22). No entanto, não foram encontradas diferenças significativas entre o número de fixações e o tempo total das mesmas entre as marcas, ou seja, o valor da marca e todos os seus constituintes não influenciam de forma positiva quer o tempo total de fixação, quer o número de fixações no vídeo em que estivesse presente a marca com o maior valor.

Como em cada apresentação da experiência existe somente um logótipo num dos vídeos, esperava-se que como sendo um objeto considerado “externo” à cena que iria atrair maior número de fixações e tempo total de fixações (20), pois os participantes poderiam demorar a identificá-lo (10), no entanto, o fator “a presença de uma marca” (independentemente do seu *brand equity*) não reúne mais fixações nem tempo total de fixações no vídeo em que está inserido em comparação com os restantes vídeos. Isto poderá revelar mais uma vez que o logótipo não se sobressai da cena, levando aos participantes a ignorar a sua presença, não influenciando assim o tempo de fixação ou o número de fixações.

Os resultados vêm reforçar a ideia de que existe um maior tempo de fixação num objeto quando este é (posteriormente) selecionado, neste estudo, observou-se que pelo menos em 3 condições. Houve um maior tempo de fixação no estímulo que foi selecionado pelo indivíduo, e para além disso existe uma probabilidade de um maior tempo de fixação influenciar positivamente o clique, ou seja, existe uma relação entre as duas variáveis, o que permite corroborar a quinta hipótese do estudo. Isto vai de encontro com o estudo de Glahotl, Wu, & Reingold (11) que provou que quanto maior é o tempo de fixação, maior é a probabilidade do mesmo estímulo ser escolhido e que seja o preferido, assim como com o estudo dos rótulos de vinhos de

Laeng, Suegami, & Aminihajibashi (17) em que existe uma relação positiva entre o tempo total de fixação, a preferência e consequentemente a escolha.

Em suma, os resultados obtidos neste estudo vão ao encontro da literatura relacionada com a metodologia de monitorização ocular, conseguindo comprovar que o maior tempo de fixação está intimamente ligado com a escolha dos consumidores, sugerindo uma correlação positiva entre ambos. No entanto não foram encontradas evidências que sugiram que o valor da marca possa ser um fator a ter em conta no momento de tomada de decisão dos consumidores aquando a escolha de um vídeo nas redes sociais. Contudo, face aos poucos estudos existentes pode considerar-se como um ponto de partida relevante para a recolha de informação nesta área.

Referência Bibliográficas

1. Bebko, C., Sciulli, L. M., & Bhagat, P. (2014). Using Eye Tracking to Assess the Impact of Advertising Appeals on Donor Behavior. *Journal of Nonprofit & Public Sector Marketing*, 26(4), 354–371. doi:10.1080/10495142.2014.965073.
2. Bowman, M. (2017). Video Marketing: The Future Of Content Marketing. *Forbes*. Acedido a 10 maio. 2017. Disponível em <https://www.forbes.com/sites/forbesagencycouncil/2017/02/03/video-marketing-the-future-of-content-marketing/#202762046b53>.
3. Chang, H. H., & Liu, Y. M. (2009). The impact of brand equity on brand preference and purchase intentions in the service industries. *The Service Industries Journal*, 29(12), 1687–1706. doi:10.1080/02642060902793557.
4. Cisco. (2017). Cisco Visual Networking Index: Forecast and Methodology, 2016–2021. Cisco Public. Acedido a Disponível em <http://www.cisco.com/c/en/us/solutions/collateral/service-provider/visual-networking-index-vni/complete-white-paper-c11-481360.html>.
5. Cobb-Walgreen, C. J., Ruble, C. A., & Donthu, N. (1995). Brand Equity, Brand Preference, and Purchase Intent. *Journal of Advertising*, 24(3), 25–40. doi:10.1080/00913367.1995.10673481.
6. Costa-Sánchez, C. (2017). Online video marketing strategies: typology according to business sectors. *Communication & Society*, 30(1), 17–38. doi:10.15581/003.30.1.17-38.
7. Coursaris, C. K., Van Osch, W., & Balogh, B. A. (2016). Do Facebook likes lead to shares or sales? Exploring the empirical links between social media content, brand equity, purchase intention, and engagement. In *Proceedings of the Annual Hawaii International Conference on System Sciences* (Vol. 2016–March, pp. 3546–3555). doi:10.1109/HICSS.2016.444.

8. Crittenden, V. L., Peterson, R. A., & Albaum, G. (2010). Technology and Business-to-Consumer Selling: Contemplating Research and Practice. *Journal of Personal Selling & Sales Management*, 30(2), 103–109. doi:10.2753/PSS0885-3134300201.
9. Dan-Glauser, E. S., & Scherer, K. R. (2010). The Geneva Affective PicturE Database (GAPED): A new 730 picture database focusing on valence and normative significance.
10. Duchowski, A. T. (2002). A breadth-first survey of eye-tracking applications. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, 34(4), 455–470. doi:10.3758/BF03195475.
11. Glahotl, M. G., Wu, M.-C., & Reingold, E. M. (2009). Predicting preference from fixations. *PsychNology Journal*, 7(2), 141–158.
12. Joshi, S. (2016). Why Video Marketing is the New Darling of the Marketing World. *The Huffington Post*. Acedido a 17 abr. 2017. Disponível em http://www.huffingtonpost.com/swati-joshi/why-video-marketing-is-th_b_9230342.html.
13. Keller, K. (1993). Conceptualizing, measuring, and managing customer-based brand equity. *Journal of Marketing*, 57(1), 1–22. doi:10.2307/1252054.
14. Keller, K. L. (2002). Branding and Brand Equity. In B. A. Weitz & R. Wensley (Eds.), *Handbook of Marketing* (pp. 151–178). London: Sage. doi:10.1057/palgrave.im.4340213.
15. Keller, K. L. (2003). Brand Synthesis: The Multidimensionality of Brand Knowledge. *Journal of Consumer Research*, 29(4), 595–600.
16. Keller, K. L. (2007). Advertising and brand equity. In G. J. Tellis & T. Ambler (Eds.), *The SAGE Handbook of Advertising* (pp. 54–70). London: Sage Publications Ltd.
17. Laeng, B., Suegami, T., & Aminihajibashi, S. (2016). Wine labels: an eye-tracking and pupillometry study. *International Journal of Wine Business Research*, 28(4), 327–348.
18. Maughan, L., Gutnikov, S., & Stevens, R. (2007). Like more, look more. Look more, like more: The evidence from eye-tracking. *Journal of Brand Management*, 14, 335–342. doi:10.1057/palgrave.bm.2550074.
19. Oliveira, N. R., Janczura, G. A., & Castilho, G. M. (2013). Normas de Alerta e Valência para 908 Palavras da Língua Portuguesa. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, 29(2), 185–200.
20. Rayner, K. (1998). Eye movements in reading and information processing: 20 years of research. *Psychological Bulletin*, 124(3), 372–422.
21. Rettie, R. (2003). An exploration of flow during Internet use. *Internet Research*, 11(2), 103–113.
22. Schotter, E. R., Berry, R. W., Mckenzie, C. R. M., & Rayner, K. (2010). Gaze bias: Selective encoding and liking effects. *Visual Cognition*, 18(8), 1113–1132. doi:10.1080/13506281003668900.
23. Shimojo, S., Simion, C., Shimojo, E., & Scheier, C. (2003). Gaze bias both reflects and influences preference. *Nature Neuroscience*, 6(12), 1317–1322. doi:10.1038/nn1150.
24. Trimble, C. (2014). Why online video is the future of content marketing. *The Guardian*. Acedido a 10 out. 2016. Disponível em <https://www.theguardian.com/small-business-network/2014/jan/14/video-content-marketing-media-online>.
25. Wedel, M., & Pieters, R. (2000). Eye Fixations on Advertisements and Memory for Brands: A Model and Findings. *Marketing Science*, 19(4), 297–312. doi:10.1287/mksc.19.4.297.11794.
26. Wedel, M., & Pieters, R. (2007). *Visual Marketing: From Attention to Action*. Taylor & Francis.
27. Wedel, M., & Pieters, R. (2008). A Review of Eye-tracking Research in Marketing. In N. K. Malhotra (Ed.), *Review of Marketing Research* (4th ed., pp. 123–147). Emerald Group Publishing Limited. doi:10.1108/S1548-6435(2008)0000004009.

The historical roots of the Golgi Museum of the University of Pavia

Valentina Cani¹, Paolo Mazza^{1,2}

¹Golgi Museum, University Museum System, University of Pavia; ²Department of Brain and Behavioral Science, University of Pavia. Correspondence: Valentina Cani PhD, Golgi Museum, University Museum System, Piazza Botta 10, 27100 Pavia - E-mail: valentina.cani@unipv.it

Abstract. The Golgi Museum of the University of Pavia was established in 2012 in Palazzo Botta, the historic headquarter of the Institute of General Pathology led by Camillo Golgi. The Nobel Prize Laureate in 1906 was able to create there a prestigious laboratory attended by brilliant students and young researchers who contributed to important medical and biological achievements. Between the end of the 19th and the beginning of the 20th century, the Golgi Institute had a great international reputation, and marked many fields of biomedical research of the time. With the abandonment of Palazzo Botta as the seat of the University's biological-medical institutes, the historical heritage of this great era in the history of Pavia's science has been transformed and has recently become the seat of the Golgi Museum, still in phase of partial preparation. Part of the University Museum System of the University of Pavia, this new museum aims to preserve the material evidence of the work made by Camillo Golgi and to spread the knowledge of its importance in the history of neuroscience, cytology and infectious disease.

Key words: Golgi Museum, University of Pavia, History of Neuroscience

LE RADICI STORICHE MUSEO DEL GOLGI DELL'UNIVERSITÀ DI PAVIA

Riassunto. Il Museo Golgi dell'Università di Pavia è stato istituito nel 2012 a Palazzo Botta, la sede storica dell'Istituto di Patologia Generale diretto da Camillo Golgi. Il professore, premio Nobel nel 1906, seppe accrescere il prestigio del Laboratorio, frequentato da studenti brillanti e giovani ricercatori che diedero origine a un importante polo di aggregazione della ricerca destinato a esercitare un ruolo rilevante nel panorama scientifico e accademico italiano. Tra la fine del XIX e l'inizio del XX secolo, l'Istituto Golgi godette di un notevole rilievo internazionale fornendo importanti contributi in diversi campi della ricerca biomedica dell'epoca. Dopo la dismissione di Palazzo Botta come sede degli istituti scientifici dell'Università, il patrimonio storico dell'Istituto di Patologia Generale è stato recuperato e restaurato per dare vita al Museo Golgi, ancora in fase di parziale allestimento. Parte del Sistema museale dell'Università di Pavia, questo nuovo Museo mira a preservare l'eredità materiale del lavoro di Camillo Golgi e a diffondere la conoscenza della sua importanza nella storia delle neuroscienze, della citologia e delle malattie infettive.

Parole chiave: Museo Golgi, Università di Pavia, Storia delle Neuroscienze

HISTORIA DE LOS ORÍGENES MUSEO GOLGI DE LA UNIVERSIDAD DE PAVÍA

Resumen. El Museo Golgi de la Universidad de Pavia se estableció en 2012 en el Palazzo Botta, el sitio histórico del Instituto de Patología General dirigido por Camillo Golgi. El profesor, premio Nobel en 1906, sabía cómo aumentar el prestigio del laboratorio, al que asistieron brillantes estudiantes y jóvenes investigadores que contribuyeron a importantes investigaciones y descubrimientos en el campo médico y biológico. Entre finales del siglo

XIX y principios del siglo XX, el Instituto Golgi disfrutó de considerable importancia internacional al proporcionar importantes contribuciones en diversos campos de la investigación biomédica de la época. Después de la desinversión de Palazzo Botta como sede de los institutos científicos de la Universidad, el patrimonio histórico del Instituto de Patología General fue recuperado y restaurado para dar vida al Museo de Golgi, aún en la fase de construcción parcial. Parte del Sistema de Museos Universitarios de la Universidad de Pavía, este nuevo museo tiene como objetivo preservar el legado material del trabajo de Camillo Golgi y difundir el conocimiento de su importancia en la historia de la neurociencia, la citología y las enfermedades infecciosas.

Palabras clave: Museo Golgi, Universidad de Pavía, Historia de la Neurociencia

The Experimental Pathology Cabinet

In 1863, the professor of General Pathology at the University of Pavia, Paolo Mantegazza, obtained the permission to equip a Cabinet of Experimental Pathology within the University's Botanical Garden. It was the first in Italy directly connected to the teaching of General Pathology and it reflected the instances of renewal of the discipline in the mid of the 19th century (1-3). The laboratory, however, had a minimum equipment and could not count on dedicated staff. However, Mantegazza's scientific prestige immediately attracted many young students interested in the progress of microscopic and histological research. Among these, a student not yet twenty years old, Giulio Bizzozero, who had developed a great skill in microscopic observation and who soon became the main collaborator of the Cabinet.

When Mantegazza in the mid-1860s became a deputy in the new Parliament transferred from Turin to Florence - the temporary capital of the new Ital-

ian Kingdom - Bizzozero was designated as his successor in the teaching of General Pathology in Pavia. Despite the contrasts and jealousies of some professors still tied to a traditional way of conceiving the University function, Bizzozero made his way and began to obtain important scientific results. He made fundamental physiological and pathological discoveries such as the identification the hematopoietic function of the bone marrow and the observation of the phenomenon of phagocytosis. In few years Bizzozero increased the laboratory equipment and managed to involve many capable scientific followers. Some of them were even older than him, like for instance Camillo Bozzolo, Edoardo Bassini, Nicolò Manfredi, and Camillo Golgi. The latter completed the first experimental works in



Figure 1.



Figure 2.

the laboratory directed by Bizzozero who guided Golgi through the deepening of his histological skills (4).

The future of the laboratory of Experimental Pathology seemed uncertain after the departure of Bizzozero, who had moved in 1873 to the University of Torino, as professor of General Pathology. Golgi too was no more in Pavia, having accepted a position as head physician at the hospital for chronically ill patients in Abbiategrasso (5). However, his passion for research remained unchanged. The Institute was almost completely devoid of scientific instruments and there was no space available to organize a research cabinet. Golgi then organized a rudimentary laboratory in the kitchen of his apartment inside the hospital. It was precisely then that he obtained his exceptional discovery (or invention) destined to change the course of neuroscience: the “black reaction”, known nowadays as the Golgi stain or the Golgi impregnation, which allowed for the first time a full view of a single nerve cell. This histological method consisted of hardening blocks of nervous tissue in potassium dichromate, followed by impregnation with silver nitrate. The result was a precipitation of silver chromate, randomly filling the nerve cells and their processes in their entirety. Thanks to this revolutionary methodological contribution the Nobel Prize in Physiology or Medicine 1906 was awarded to Golgi jointly with Santiago Ramón y Cajal (6,7).



Figure 3.

The Laboratory of Histology and General Pathology

Until 1879 the Cabinet of Experimental Pathology was entrusted to Achille De Giovanni who was more interested in clinical medicine than in basic research. De Giovanni then moved to Padua and finally Golgi succeeded him. He had already been in charge of teaching Histology in the University of Pavia since the beginning of 1876 and he brought the laboratories of Histology and General Pathology together increasing the dedicated staff and the equipment with the means provided by a special partnership (named *Consorzio Universitario*) among the University of Pa-



Figure 4.

via, the hospital, the city hall, the province administration and the Ghislieri College, a prestigious institution founded in 1567 (7).

Golgi's fame was growing remarkably as a consequence of the spreading of knowledge about the "black reaction" which established him as a prominent researcher on central nervous system (8, 9). As Golgi's reputation was increasing, more students were attracted to the Laboratory of Histology and General Pathology. It was the beginning of a 'scientific school' characterized by the strong influence exerted by the leader, who in fact determined the major lines of research. The first explorations of the nervous system were also aimed at affirming the technical validity of the "black reaction" method. However, starting from the mid-1880s, an interest on infectious disease issues also emerged. Over the years from the Laboratory came a lot of remarkable publications on malaria and on intestinal worm infection. A third important research topic developed in the late 19th century when Golgi identified one of the fundamental components of the cell: the internal reticular apparatus or Golgi apparatus, in recent years simply called "the Golgi". The professor of Pavia carefully followed the work done by his collaborators, students and assistants who could aspire to see their research published in prestigious scientific journals after obtaining the director's *imprimatur* (10).

By the mid-1880s, the Laboratory of General Pathology became a leading biological research institute in Italy and Golgi gained more academic power. He was elected Rector of the University (1893-1896

and 1901-1909), Dean of the Medical Faculty (1899-1901) and Senator of the Kingdom of Italy since 1900. Also thanks to his influence, in 1894 he obtained the transfer of the Institute of General Pathology to larger and more suitable spaces inside *Palazzo Botta*, an ancient noble palace that came into possession of the University. At that moment, the Golgi Institute could enrol more students and visiting researchers, also from abroad (11).

At the turn of the 19th and 20th centuries the Laboratory reached the height of activity: in a few years exceptional discoveries were made, among which we can mention the Golgi apparatus, the discovery of the so-called 'Negri bodies' in rabies infection thanks to Adelchi Negri (12), the identification of peripheral nerve regeneration mechanisms after experimental cutting made by Aldo Perroncito (13), while Emilio Veratti discovered the "T system" linked to functions of the sarcoplasmic reticulum (14).

In addition, the Laboratory had become also a centre for the preparation of the anti-diphtheric and anti-tetanus serum on an industrial scale. This new field of research opened up new possibilities for research and professional training to many of the students of the Institute of General Pathology.

Golgi's scientific legacy to the Institute of General Pathology

After Golgi's retirement in 1918, Emilio Veratti became director of the Institute for three years and then gave way to Aldo Perroncito who managed to grow



Figure 5.



Figure 6.

the Institute, continuing to cultivate the 'Pavia school' also thanks to the funds obtained from the Rockefeller Foundation. Perroncito died prematurely in 1929 and his place was taken on by Emilio Veratti who was already in charge of the teaching of Bacteriology. At that time the Golgi Institute was then made up of about 30 rooms on the first floor and 6 on the ground floor: the scientific staff was composed of the director and his two assistants, as well as the volunteer assistants. The staff included a technician, and two attendants. Every year up to 40-50 students were welcomed into the Laboratory as internal students especially applied to histology and bacteriology. Young graduates could also make improvement or carry out special research. Since the number of places and microscopes was limited, the director chose among the aspirants on the bases of the success of the previous studies: it was preferable to have undergone the examination of Histology or General pathology (7, 10). In 1942 Piera Locatelli took Veratti's place. She was director of the Institute until retirement, in 1970. Locatelli in 1961 published a paper dedicated to the origin of the Laboratory, a tribute to a glorious past (15). Subsequently, the direction of the Institute passed to the oncologist Leonida Santamaria who remained in charge until the beginning of the 1990's when the chair of General Pathology and the guidance of the scientific laboratory were entrusted to the pathologist Vanio Vannini.

In 2008 the scientific laboratories moved to a new location on the outskirts of Pavia where a large university campus had, in the meantime, been founded. The direction of the University finally decided to allocate a part of the spaces of the ancient Golgi Institute to the foundation of a new museum dedicated to the great scientist. The establishment of the Golgi Museum made it possible to avoid the further dispersion of the original objects and historical material which had been preserved for a century at the Institute's premises.

The Golgi Museum

The museum is currently located on the first floor of Palazzo Botta, in the spaces once occupied by a part of the Institute of General Pathology. The exhibition itinerary includes three rooms dedicated to Camillo

Golgi and his school to which are added the General Pathology classroom where Camillo Golgi lectured for almost thirty years and the historic library. The *Miscellanea Golgi* collection is also part of the library, consisting of more than 15,000 reprints which have been catalogued so far. This is an impressive collection of publications received by Camillo Golgi, which together provide a precious testimony of international scientific production in a period of time between the end of the 19th century and the first quarter of the 20th century. Often signed, and with a dedication to Camillo Golgi, they constitute a homogeneous and coherent corpus of great value as a source for the history of Italian and world neuroscience, biology and medicine. The Museum also has an archive that covers the time span between 1884 and the end of the 20th century. The documents are the result of the ordinary scientific, didactic and bureaucratic activity of the Institute of General Pathology (16).

The Museum has dedicated a temporary room to the exhibition of what remains of the ancient Pharmacy History Museum of the University created by Carlo Pedrazzini, appointed professor of History of Pharmacy, officially inaugurated in 1941. The collection, also used for teaching, was increased thanks to the donations of many pharmacists who made significant pieces of their old pharmacies available. The museum, set up inside Palazzo Botta, became a scientific reference point, as evidenced by its presence in the international list of pharmacy history museums drawn up by the prestigious American Institute of the History of Pharmacy in 1964. In the 1960s, after the death of the curator - the pharmacist and history of pharmacy lover - Vincenzo Bianchi, the historical museum was partially abandoned. In the room set up today, in the original wardrobes, some pharmacy jars, ancient pharmacopoeias and a complete collection of mostly plant-based drugs are on display. There are also two large mortars, scales, some tools dating back to the late nineteenth century and demonstration boxes of pharmacological plants used in lessons for students. There is also a panel depicting Igea, Greek goddess of health, originally part of a sign painted for a Pavia pharmacy by the artist Federico Faruffini. The female figure is watering a snake and stands out against a typical laboratory scene.

The historical rooms dedicated to the Institute of Histology and General Pathology

Three rooms are dedicated to the roots and development of the Laboratory of Histology and General Pathology. The exhibition is made up with the original furnishings and objects that contribute to increasing the charm of the rooms (17).

The Director's room. The small room was once the Director's office. Objects and publications are displayed to outline the scientific personality of the main Directors of the Laboratory since its foundation: Paolo Mantegazza, Giulio Bizzozero, Camillo Golgi, Aldo Perroncito, Emilio Veratti and Piera Locatelli.

Golgi's room. Here are on display the most important objects and documents related to the discoveries of Camillo Golgi: the "black reaction" and its applications to the investigation of the brain, the important contributions in the studies on malaria and the discovery of the internal reticular apparatus. The Institute's original furnishings have been recovered, including a slide carrier cupboard containing hundreds original histological slides. In addition to the most significant scientific publications, syringes, microtomes, microscopes, *camera lucida*, original photographic plates of histological preparations are shown and attempts are being made to recompose an original photomicrograph apparatus.

Student's room. Golgi's students knew they worked in a Laboratory that could give them great opportunities. In those rooms one could feel the thrill of a cutting-edge research and sense the possibility to connect one's name to a discovery, leaving a mark in science. Many of Golgi's students became important researchers, to name just a few: Aldo Perroncito, Vittorio Marchi, Emilio Veratti, Adelchi Negri, Giulio Rezzonico, Carlo Martinotti, Giovanni Marengi, Casimiro Mondino, Luigi and Guido Sala, Antonio Pensa, Romeo Fusari, Achille Monti, Ottorino Rossi. This room retrace the scientific profile of some of Golgi's students showing also the evolution of the equipment, noticing both the technological development and the broadening of research subjects such as Bacteriology.

Conclusions

The Golgi Museum collects an important heritage for the history of science, namely history of neuroscience, cytology, malariology and for the history of the University of Pavia, an institution founded in 1361, one of the oldest of this kind in the world. Through the historical documents and objects collected on the various shelves of the Golgi Museum, the visitor will be able to travel through the origins of modern neuroscience, as well as get in touch with many other areas of biomedicine between the nineteenth and twentieth centuries.

Plates

1. Camillo Golgi sitting at the work table in his study room in Palazzo Botta, Camillo Golgi Museum
2. Hartnack - Prazmowski microscope, bought by the Laboratory of Histology around in 1877, Camillo Golgi Museum
3. Camillo Golgi, on his left Aldo Perroncito, Camillo Golgi Museum
4. The olfactory bulb (1875), first known drawing of a nervous territory observed under the microscope with the black reaction, Camillo Golgi Museum
5. The frescoed vault of the Golgi hall, Camillo Golgi Museum
6. One of the scientific laboratory rooms also used by students, Camillo Golgi Museum

Endnotes

1. Mazzarello P, Cani V. La Facoltà di medicina (1859-1918) In: Mantovani D., ed., *Almum Studium Papiense. Storia dell'Università di Pavia*. Milano: Cisalpino 2017; 2/II: 1279-1314.
2. Garbarino C, Mazzarello P. A Strange Horn Between Paolo Mantegazza and Charles Darwin. *Endeavour* 2013; 37: 184-187.
3. Cani V. The dawn of algometry: Paolo Mantegazza's research on pain. *Funct Neurol*. 2018;33(4):254-258.
4. Mazzarello P, Calligaro AL, Calligaro A. Giulio Bizzozero: a pioneer of cell biology. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001;2(10):776-781.
5. Mazzarello P. Camillo Golgi: the conservative revolutionary. *Italian Journal of Anatomy and Embryology*. 2019; 124(3): 288-304.

6. Mazzarello P, Garbarino C, Calligaro A. How Camillo Golgi became “the Golgi”. *FEBS Letters*. 2009; 583.
7. Mazzarello P. *Golgi*. New York: Oxford University Press 2010.
8. Shepherd GM, Greer CA, Mazzarello P, Sassoè-Pognetto M. The first images of nerve cells: Golgi on the olfactory bulb 1875. *Brain Res Rev*. 2011;66(1-2):92-105.
9. Bentivoglio M, Cotrufo T, Ferrari S, et al. The Original Histological Slides of Camillo Golgi and His Discoveries on Neuronal Structure. *Front Neuroanat*. 2019;13 (3):1-13.
10. Bentivoglio M, Jones EG, Mazzarello P, Ribak CE, Shepherd GM, Swanson LW. Camillo Golgi and modern neuroscience (published correction appears in *Brain Res Rev*. 2011 Jun 24;67(1-2):356). *Brain Res Rev*. 2011;66(1-2):1-4.
11. Mazzarello P. The rise and fall of Golgi’s school. *Brain Res Rev*. 2011;66(1-2):54-67.
12. Garbarino MC. The origins of the fight against rabies: a journey between the history of neuroscience and university museum collections. *Funct Neurol*. 2019;34(3):196-204.
13. Mazzarello P, Calligaro A, Patrini C, Vannini V. La rigenerazione del nervo periferico: il contributo della scuola pavese. *Neurological Sciences*. 2004; 25:423-S425.
14. Mazzarello P, Calligaro A, Vannini V, Muscatello U. The sarcoplasmic reticulum: its discovery and rediscovery. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2003;4(1):69-74.
15. Locatelli P. Patologia generale e istituzione del primo gabinetto di patologia sperimentale cento anni or sono a Pavia. *Atti della Società Italiana di Patologia*. 1961; 7 parte seconda:451-464.
16. Mazzarello P, Milani MP, Sora S, Calligaro A. eds. *Inventari golgiani*. Milano: Cisalpino 2008.
17. Berzero A, Sanza S, Mazzarello P. *Il Museo Camillo Golgi di Pavia*. Pavia: Univers 2018.

ESPLORATORI DEL CERVELLO

Immagini di Neuroscienziati

a cura della Biblioteca Scientifica



FONDAZIONE
MONDINO

Istituto Neurologico Nazionale
a Carattere Scientifico | IRCCS

LA BIBLIOTECA SCIENTIFICA

[www.mondino.it/formazione-
e-universita/biblioteca-scientifica](http://www.mondino.it/formazione-e-universita/biblioteca-scientifica)



569

periodici cartacei
e online

284

tesi

13.450

volumi

1.383

donazioni

35

opere antiche
(1750-1850)

Catalogazione in rete SBN e ACNP

Donazioni catalogate come fondi

- Carlo Berlucci
- Vittorio Cosi
- Emilia Martignoni
- Giuseppe Nappi
- Faustino Savoldi

Risorse online

- riviste
- banche dati bibliografiche
e bibliometriche
- Catalogo Unico Pavese (UNIPV)
- aggregatore di riviste

Sala dotata di PC

Servizi

- ricerche bibliografiche
e bibliometriche
- document delivery
- prestito
- consultazione libri e tesi
- training per l'uso
dei sistemi informativi

Adesioni

- **Bibliosan**
Ministero della Salute
- **SBBL**
Regione Lombardia

CONSENS-Latin American Consensus for the Internationalization in Postgraduate Education. Project evolution, communication objectives, web and social networks. (*)

Santiago Gerardo Spadafora^{1,2}, Federico Gomez², Franco Lucchese^{3,4}, Giuseppe Nappi^{4,5,6}

¹Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires (Argentina); ²Universidad Isalud, Buenos Aires (Argentina); ³Sapienza Università di Roma, Roma, (Italy); ⁴Fondazione CIRNA ONLUS, Pavia (Italy); ⁵Ordinario a riposo di Clinica Neurologica, Università di Pavia e Sapienza Università di Roma (Italy); ⁶Direttore Scientifico - Emerito IRCCS "C. Mondino" (Italy) - Founder Headache Science Center, Pavia (Italy)

Abstract. CONSENS is a project coordinated by the Universidad de Buenos Aires and funded by the European Union. CONSENS aims at creating, developing and sustaining a Latin American network of Ministries of Education, regulation agencies, and Universities, both public and private ones, in order to contribute to the internationalization of postgraduate education, by means of the consensus on standards related to substantial variables linked to student-centered learning (learning outcomes, competences and credits) and quality assurance.

Key words: internationalization, postgraduate education, student-centered learning

CONSENS. CONSENSO LATINOAMERICANO PARA LA INTERNACIONALIZACIÓN DE LA EDUCACIÓN DE POSGRADO. EVOLUCIÓN DEL PROYECTO, OBJETIVOS DE COMUNICACIÓN, WEB Y REDES SOCIALES

Resumen. CONSENS es un proyecto coordinado por la Universidad de Buenos Aires y financiado por la Unión Europea. CONSENS tiene como objetivo crear, desarrollar y mantener una red latinoamericana de ministerios de educación, agencias reguladoras y universidades, tanto públicas como privadas, para contribuir a la internacionalización de la educación de posgrado, mediante el consenso sobre estándares relacionados con variables vinculadas al aprendizaje centrado en el alumno (resultados de aprendizaje, competencias y créditos) y garantía de calidad.

Palabras clave: internacionalización, educación de posgrado, aprendizaje centrado en el alumno

CONSENS. CONSENSO LATINOAMERICANO PER L'INTERNAZIONALIZZAZIONE NELL'ISTRUZIONE POST-LAU-REA. EVOLUZIONE DEL PROGETTO, OBIETTIVI DI COMUNICAZIONE, WEB E SOCIAL NETWORK.

Riassunto. CONSENS è un progetto coordinato dall'Università di Buenos Aires e finanziato dall'Unione Europea. CONSENS mira a creare, sviluppare e sostenere una rete latinoamericana di ministeri dell'istruzione, agenzie di regolamentazione e università, sia pubbliche che private, al fine di contribuire all'internazionalizzazione dell'istruzione post-laurea, attraverso il consenso sugli standard relativi a variabili legate all'apprendimento centrato sullo studente (risultati di apprendimento, competenze e crediti) e alla garanzia di qualità.

Parole chiave: internazionalizzazione, istruzione post-laurea, apprendimento centrato sullo studente

(*) Progetto presentato in Sapienza Università di Roma in occasione della settimana "PROGETTO EUROPEO "CONSENS" - Programma di tirocinio presso SAPIENZA UNIVERSITÀ DI ROMA. 15-19 luglio 2019 (vedi appendice)

Partner institutions

European Universities

- Università degli Studi di Roma “La Sapienza” (UNIROMA1), Italy.
- Università degli Studi di Pavia (UNIPV), Italy.
- Consorzio Interuniversitario Italiano Per L’Argentina.
- Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Spain.
- Universidad Complutense de Madrid (UCM), Spain.
- Aix-Marseille Université, France.

Latin-American Universities

- Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.
- Universidad Nacional de Luján (UNLU), Argentina.
- Universidad ISALUD, Argentina.
- Universidad Nacional de Asunción, Paraguay.
- Universidad Gran Asunción (UNIGRAN), Paraguay.
- Universidad Iberoamericana (UNIBE), Paraguay.

Ministries of Education and regulation agencies

- Consejo Nacional de Educación Superior (CONES), Paraguay
- Ministerio de Educación y Ciencias, Paraguay.
- Secretaría de Políticas Universitarias, Ministerio de Educación de la Nación Argentina, Argentina.
- Comisión Nacional de Evaluación y Acreditación Universitaria, Argentina.

Project relevance

All around the world, universities have been increasingly committed to the societies in a way that the knowledge they generate and distribute contributes to the solution of the problems and dilemmas of these societies. Many of these problems today are global, that is, common to all of humanity. In order to fully accomplish their mission, Higher Education Institutions (HEIs) must necessarily be involved in one or several collaborative networks, at local, regional and international levels.

In this framework of globalization, common problems and collective wills, universities understood that not only was it necessary to interact with other international institutions, but also that they themselves

had to become an international actor in order to better fulfill the mission in each one of their four areas of action: training, research, knowledge transfer, and social commitment. Thus, the internationalization of HEIs is now widely recognized as a cross-cutting process in their four areas, aimed at strengthening and projecting the institution, improving the quality of teaching, increasing and transferring scientific and technological knowledge, and at contributing to cooperation to the development of the community in which the university is inserted.

In this context, **CONSENS aims at creating, developing and sustaining a Latin American network of Ministries of Education, regulation agencies, and Universities, both public and private ones, in order to contribute to the internationalization of postgraduate education, by means of the consensus on standards related to substantial variables linked to student-centered learning (learning outcomes, competences and credits) and quality assurance.**

Keywords related to the project

Support from the European Union through the ERASMUS + Program | Latin American and European Alliance | Improving academic quality of postgraduate education from internationalization of Latin America Higher Education Institutions | CONSENS Latin American network of Universities, Ministries of Education and regulatory agencies | Consensus of international standards on variables linked to student-centered learning, learning outcomes, professional skills, credits and quality assurance | Distance Education | Situational analysis of postgraduate education in the Americas | Improving professional skills through international quality systems | Implementation of standards in strategic academic degrees in order to promote socio-economic development of countries | Why is it good to have a regional curriculum with the support of European and Latin American universities, aim to reach as many professionals and organizations as possible | How will universities change with the internationalization of their postgraduates programs | Partner institutions that support the project

Impacts

The expected impact of the project is to favor the deployment of the two main strategies that Higher Education Institutions (HEIs) have today for the internationalization of postgraduates: joint programs and mobility with academic recognition.

For this purpose, we have the following general objectives:

- 1) To contribute to the development of sustainable and inclusive socioeconomic growth in Latin American countries through better trained professionals both in public and private sector. In order to achieve this goal, we consider it relevant to improve the quality of postgraduate studies (masters and doctorates).
- 2) To create, develop and sustain a Latin American network (CONSENS network), articulated through Ministries of Education, regulatory agencies and Universities (both public and private) with the aim of promoting the internationalization of postgraduate education. For this purpose, we intend to focus on the establishment of consensus on standards related to substantial variables linked to student-centered learning (SCL) – learning outcomes, competences and credits – and quality assurance.
- 3) To cooperate with any other initiative aimed at improving quality and promoting the internationalization of higher education in Latin America.

Once CONSENS Project finishes, after a three-year development period (2019-2021) the Consortium will have:

- Agreed upon and developed standards (for learning outcomes, competences, credits and quality assurance) for masters and doctorate degrees of at least one area (to be determined).
- Applied CONSENS standards in at least one postgraduate career to be provided by each of the partner universities.
- Developed an instrument that allows to measure the CONSENS contribution to master's degrees. That is, to categorize, monitor and evaluate the impact of CONSENS curricular modifications to the internationalization of higher education institutions
- Categorized and qualified the main variables of stu-

dent-centered learning (SCL) – learning outcomes, competences and credits – and the quality of postgraduate programs

Target groups of the project

Related to short term impact

- Project team.
- Staff and teachers from LA and European HEIs.
- Scientific communities and professional organizations related to education, employment, technology and international affairs.

Related to medium and long term impact

- Education Centers and students.
- Government agencies and authorities at different levels.
- Ministries of Education.
- Mass and specialized media.
- HEIs not involved in the Project.

General communication objective

Disseminate the existence, scope and progress of CONSENS Project in order to raise awareness of the specific objectives, focusing on the importance of improving the internationalization of postgraduate education in Latin America. Share the benefits of the actions taken to develop a consensus on educational standards in a Latin American network of Ministries of Education, regulation agencies and Universities.

Specific objectives according to each target group

Focused on Project's team

1. Create the image and identity of CONSENS Project, according to its aims and relevance.
2. Promote tools to facilitate the linkage of the personnel that represents the areas of communication in each HEIs in order to promote CONSENS global communication team.
3. Provide guidance and support to those responsible for the Project management, so as to design a com-

munication structure that favors communion between all HEIs representatives.

4. Facilitate effective exchanges between HEIs and its collaborative partners.
5. Accept a common code to ensure that the external communication is aligned with the identity of the European Union and the ERASMUS+ Program, and the Communication and dissemination plan of the project.
6. Define the objectives, activities and specific communication tools for each target group in accordance with the requirements, interests and perspectives identified in the user's needs situational analysis.
7. Prioritize dynamic communication actions that address specific approaches for each phase of the Project and adjustments based on the feedback and measurement of selected indicators to monitor the communication process.

Focused on Staff and teachers from HEIs

1. Raise awareness to direct and non-direct target groups from HEIs community about CONSENS Project, its scope, and framework for action and implementation.
2. Communicate the project contributions in order to encourage their participation in activities that let the professionals involved prepare and discuss the new standards and criteria that will be implemented in joint postgraduate programs.
3. Highlight the benefits of CONSENS Project in each country and the cooperation between Latin America and Europe to carry it forward, under the ERASMUS+ program.
4. Raise awareness about the importance of networking, collaboration and reciprocity between HEIs, inspired by the philosophy of EU cooperation with LA.
5. Raise awareness of the needs to strengthen institutional capacities to improve the management skills related to the development and maintenance of international programs.

Focused on scientific communities and professional organizations related to education, employment, technology and international affairs

1. Disseminate the Project progress activities and highlight the benefits its implementation gives to coun-

tries and partner institutions.

2. Raise awareness of the importance of EU support through the ERASMUS+ program, promoting the development and application of standards for master's and doctorate degrees as a means to contribute to social and economic development of LA.
3. Raise awareness of the social impact that quality improvement in postgraduate programs has on national and international communities.
4. Highlight the relevance of postgraduate education both for the labor market and the society, and the need to improve the level of competencies and skills through innovative education programs.
5. Raise awareness about the situational status of the low levels of internationalization of LA postgraduate programs, the lack of critical professional networks, and the importance of achieving common criteria between Ministries of Education, regulation agencies and Universities.
6. Raise awareness about the importance of working in scientific and technological networks, generating a professional community that favors communication with target groups and produces a "long term" awareness.

Focused on Education Centers and students

1. Disseminate the Project progress activities and highlight the benefits its implementation gives to countries and partner institutions.
2. Raise awareness about the conditions that maintain inequality in educational growth in LA countries, due to the lack of collaborative networks at local, regional and international levels.
3. Raise awareness about the situational status of the low levels of performance of LA postgraduate programs, the lack of critical professional competences in education management, and the importance of strengthening the networking of universities and other educational institutions.
4. Highlight the relevance of the internationalization of postgraduate education and the need to improve the level of consensus on standards related to substantial variables linked to student-centered learning and quality assurance.
5. Ensure that Education Centers and professionals are aware of the criteria of internationalization of their

postgraduate programs, the agreement on CONSENS standards, and the ways to enroll in it.

Focused on Government agencies and authorities at different levels

1. Facilitate the creation of documents that will enable its institutional commitment to support the accreditation of the new postgraduate curricula and criteria, according to the Project's objectives.
2. Raise awareness about the problems of higher education that directly affect the development of the internationalization of education between HEIs in LA.
3. Raise awareness about the need to consider strengthening the institutional capacities of LA HEIs to improve the level of staff and professionals trained in the development of international educational policies.

Focused on Education Ministries

1. Present the benefits of the project to turn them into positive disseminators of objectives and activities.
2. Raise awareness about the solutions from higher education that directly influence the formation of international education managers (such as improving regional educational indicators with common criteria).

Focused on Mass and specialized Media

1. Inform and raise awareness of the existence of ERASMUS+ program, CONSENS Project, EU-LA cooperation and EU funding, and the work of HEIs during the development of the Project.
2. Communicate scope, progress and benefits of the Project for the populations of the host country.

Focused on HEIs not involved in the Project

1. Inform and raise awareness of the existence of ERASMUS+ program, CONSENS Project, EU-LA cooperation and EU funding, and the work of HEIs during the development of the Project.
2. Expose CONSENS as a project that considers the special needs of LA educational institutions and systems.
3. Introduce the new postgraduate standards and criteria developed under EU-LA cooperation, as a unique model in the region.

*These objectives have the intention of making target groups aware that the project will support LA countries to improve the quality, relevance and equity of access of postgraduate programs of their Higher Education Institutions (HEIs). Besides, it will develop and implement new standards and criteria that will contribute to the internationalization of education in LA. **The main objective is to create a Latin American network (CONSENS network) with the aim of promoting the internationalization of postgraduate education in LA.***

CONSENS innovative characteristics to keep in mind

- International masters and doctorates taught by a consortium of Latin American universities guided by European best practices.
- Future incorporation of new programs to a constantly updated platform.
- Development and maintenance of a scientific and technological network of professionals that allows the effective exchange of skills and knowledge.

About the activities

Website

The website consensproject.org is opened to provide information to each target group, with access to public documents and links of interest, association with social networks, content networks, subscription to the newsletter, ERASMUS+ Program and other areas of cooperation EU-AL. Its restricted area saves private documents and materials useful for the development of the project by partners (reports, meeting releases, drafts for discussion) and common resources (institutional templates, presentations, logos, forms). Thus, the website will offer regular updates to exchange reports produced by team members but also will allow the dissemination of events and activities. The site is expected to turn into a thematic network about the development of international postgraduate programs in LA.

The team responsible for the web management will search and generate content based on text and photographic / audiovisual material. It will also manage the back office to the daily burden of upgrades, promote site traffic from social networks and press ac-

tivities. In addition, the group will monitor and evaluate analytics related to the web number and length of visits, and its reading information in order to adjust what is necessary to reach more traffic and interaction with users.

Social networks

Due to the interaction of people with different platforms (apart from a website), it is necessary to create a thematic community on social networks that allow the connection with followers, in the places they feel comfortable to look for information.

Contents will be published in facebooklinkedin, Wikipedia, youtube and google my business. In relation to the two first networks, it will be developed a corporate page, daily updated with attention to audience behavior (depending on likes, shares and comments received).

Linkedin is a network of professionals, companies and information related to workplaces. It will be extremely useful to create an institutional profile that lets make contact with people and professional groups in Latin America and European countries.

Wikipedia is one of the ten most popular sites in the world. Having a definition of the project in such web will favor the positioning of CONSENS each time web users search on Google, Bing, Yahoo and other search engines, which directly referred to the project or to activities linked to it. For that reason, and for the same use, it will be designed a profile at Google my business.

An institutional channel on Youtube will be developed to include all audiovisual files used to contextualize the project and its activities.

Related with this section, it is also important to start the search for profiles that could link with the topics related to CONSENS Project to invite them to join (to activities and support). The initial task should be the connection with projects teams working under the ERASMUS+ Program.

Project Newsletter

This tool is chosen to disseminate information about the project to different target groups. It is also considered to sensitize education decision-makers about the low levels of internationalization of educa-

tion in LA. Regarding the newsletter design, its structure will have four sections: editorial, one about the problem and the context that address the project, another with tools and activities to fulfill the objectives of the project, and one with a summary of the project progress.

Six newsletters will be produced over the three years of the project. For this, two months prior to its delivery, each HEI should cooperate with information about the Project status in its country. The newsletter will also include data already published in media. All the material need to be sent to the Project Communication Coordinator (Mg. Federico Gómez, UNLU).

A month before the distribution of the newsletter, it will be required the approval of the General Coordinator (Dr. Santiago Spadafora), prior to promotion.

Participant HEIs should generate a strategic mailing list to send the newsletter (segmented depending on the kind of professional, public and private organizations, professional associations, Universities and educational institutions, etc.). We recall that social networks and the website refer to the newsletter subscription. In addition, it will have an icon that will allow direct subscription to colleagues, with the intention of expanding the targeted reach.

Once released, we will monitor open mails, clicks and resend numbers to be considered in future deliveries.

Dissemination Conferences

In addition to generating the meetings and conferences planned by CONSENS Project, it will be also necessary to organize or participate in events related to education, pedagogy, teaching, technology and other subjects linked to the aims of the project.

For example, it could be a Congress on Education in Paraguay, or an event carried by the Ministry of Education about the impact of technologies in Universities, etc. In them, participants HEIs should ensure the presence of CONSENS Project material in order to promote the visibility among various sector players involved in those events.

After organizing or participating in an event it is necessary that each HEI register the name of the activity (Example: International Congress on Education, Asunción, Paraguay, September 26-27, 2019), the

number of attendees, photos and/or videos. If possible, team representatives should invite attendees to subscribe to CONSENS newsletter, in order to increase followers in online communication channels.

Articles in media

Under the aim of raising awareness and generate knowledge about the ERASMUS program, the problem that justifies the development of CONSENS project, its objectives, activities and expected results, it is crucial to promote press activities since the beginning of CONSENS Project. Initially each HEI will enlist each own media channels (such as the university magazine, video platforms, website, TV-radio programs, billboards) to promote the Project progress activities in their own institution.

Then, it will be required to write a second list with the mass and specific channels in the country where each HEI communication team considered the information will be received and published.

Monitoring action

This task will be accomplished throughout the course of the project. Such data will allow the report and evaluation of budget allocation, in addition to monitoring compliance with the activities schedule, deviations and updates.

Post-project visibility

It is agreed that the first post-project activity will be the document with the recommendations registered in the Final Conference, as well as the knowledge related with the implementation of the new standards and criteria in the first postgraduate programs.

The website will be updated with regional activities and the information linked to the implementation of the project. That news will enable the development and publication of articles in media to communicate the scope, progress and results concretized by the post-project stage, with new professionals and populations receiving the impacts of CONSENS.

This situation will make possible to organize meetings of updating and dissemination activities between

HEIs, Ministries of Education, regulation agencies and representatives of regional and international organizations, in order to report progress activities after the end of the project. The meetings will require the design and publication of documents to illustrate results, goals and new objectives faced in the post project period, depending on the current context.

In order to evaluate the actions suggested, we will continue considering the performance indicators used during the development of the project.

Internships

With the objective of deepening the internationalization of postgraduates between Latin America and Europe, representatives of the Ministry of Education, Culture, Science and Technology (MECCyT), of the National Commission for University Evaluation and Accreditation (CONEAU), academics and executives of Argentine national universities and his Paraguayan peers, conducted a training cycle in Spain and Italy to exchange experiences with European universities.

This initiative is part of CONSENS, a project funded by the Erasmus + Program, of the European Union, which works on four central axes of postgraduate training: Student-centered learning, competency-based curriculum development, the credit system for the recognition of academic activities and quality assurance of postgraduate courses.

Based on these four variables, they prepared the contents of the internships that were then taught at the Complutense University of Madrid (UCM), the Autonomous University of Barcelona (UAB), the University of Pavia and the University of Rome-Sapienza.

The tour of the delegation began at the UCM, where the research team of the Faculty of Education trained in the implementation of Postgraduate, Master and Doctorate programs. There, they shared experiences in the creation, accreditation, evaluation and learning and service proposals of the Masters in Education, Psychopedagogy and Social Education, and presented the European credit system that allowed the mobilization of hundreds of students in the region.



En Barcelona, la UAB expuso sobre la articulación entre universidad y empresa, con foco en la inserción laboral, ocupabilidad y prácticas curriculares. Además, presentó el programa España Innova en Emprendedorismo Social, compartió sus buenas prácticas de formación en las Escuela de Turismo y Hotelería e Ingeniería y organizó una visita al Hospital de Sant Pau.

Por su parte, en Italia las autoridades argentinas participaron de diversas clases, cursos y visitas a laboratorios, en las Universidades de Roma-Sapienza y Pavía. La institución romana realizó charlas sobre sus experiencias en torno a la innovación pedagógica y la internacionalización, y se expusieron los casos exitosos de las redes como UNICA, la red institucional de las universidades de las capitales de Europa y de CIVIS, una alianza transnacional de universidades. Mientras que en la Universidad di Pavia, se realizaron, entre otros, intercambios sobre buenas prácticas en la enseñanza de la Ingeniería, Medicina y Economía, y se expuso el caso de la Laurea Magistrale Plus, un máster de esta universidad diseñado para aumentar la experiencia técnica y práctica de los estudiantes de posgrado.

En base a estos intercambios se elaborará un documento que sintetizará la transferencia de experiencias y buenas prácticas intercambiadas y se desarrollarán talleres en las universidades argentinas y paraguayas, principalmente dirigidos a docentes de posgrado, sobre la enseñanza basada en el estudiante y las garantías de la calidad.

En el segundo año del proyecto se coordina el diseño y desarrollo de un curso de capacitación sobre los criterios CONSENS, que estará disponible para los sistemas universitarios de Argentina y Paraguay. Participaron de estas pasantías la Universidad de Buenos Aires, Universidad Nacional de Luján, Universidad ISALUD, Universidad Nacional de Asunción, Universidad Iberoamericana del Paraguay, Universidad Gran Asunción, La Sapienza, Universidad de Roma, Universidad de Pavía, Universidad Complutense de Madrid, Universidad Pública Autónoma de Barcelona, Universidad de Marsella), cuatro organismos públicos de la región (Ministerio de Educación del Paraguay, Consejo Nacional de Educación Superior de Paraguay, la CO-NEAU y la Secretaría de Políticas Universitarias de Argentina) y el Consorcio Interuniversitario Italiano para Argentina (CUIA).

References

- Sandrini G, Tassorelli C, Guidetti V, Lucchese F, Nappi G (2019). Quando la salute parla italiano. Lingue parlate dai popoli e trasmissione internazionale delle conoscenze scientifiche. Empowerment dei pazienti cefalalgici.. CONFINIA CEPHALALGICA et NEUROLOGICA, vol. 29, n°3, p. 221-230, ISSN: 1122-027
- Lucioni R, Basso I. (2019) Colombo 2000. Metaphor of a journey CONFINIA CEPHALALGICA et NEUROLOGICA, Volume 29, n°3, Issue 3, 2019, Pages 190-200
- Lucchese F, Tassorelli C, Borghese M, Potenza P, Spadafora SG, Cristiani P, Dal Canton A, Nappi G (2018). 30 anni di ricerche CIRNA tra l'Italia e i paesi delle Americhe Latine. CONFINIA CEPHALALGICA et NEUROLOGICA, vol. 28, n°3 p. 149-156, ISSN: 1122-0279
- Lucchese F, Spadafora SG (2016). Attività internazionali di ricerca tra Ucadh-Sapienza-ISalud. CONFINIA CEPHALALGICA, vol. 26, n°2, p. 57-61, ISSN: 1122-0279
- Lucchese F, Sandrini G, Tassorelli C, Guidetti V, Avato FM, Nappi G (2015). Neolatin group on headache - the spoken languages of men and the international transmission of scientific knowledge. In: International Headache Congress of the International-Headache-Society. CEPHALALGIA, vol. 35 (Supplement: 6), p. 293, LONDON:SAGE, ISSN: 0333-1024, VALENCIA (SPAIN)

APPENDIX

I PARTNER DEL PROGETTO	
ORGANIZZAZIONE	Paese
UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES	Argentina
CONSEJO NACIONAL DE EDUCACION SUPERIOR	Paraguay
CONSORZIO INTERUNIVERSITARIO ITALIANO PER L'ARGENTINA (CUIA)	Italy
FUNDACION ISALUD	Argentina
MINISTERIO DE EDUCACION Y CIENCIAS	Paraguay
SECRETARIA DE POLITICAS UNIVERSITARIAS	Argentina
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID	Spain
UNIVERSIDAD GRAN ASUNCION	Paraguay
UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA	Paraguay
UNIVERSIDAD NACIONAL DE ASUNCION	Paraguay
UNIVERSIDAD NACIONAL DE LUJAN	Argentina
UNIVERSITA DEGLI STUDI DI PAVIA	Italy
UNIVERSITA DEGLI STUDI DI ROMA LA SAPIENZA	Italy
UNIVERSITAT AUTONOMA DE BARCELONA	Spain
UNIVERSITE D'AIIX MARSEILLE	France

Sapienza Università di Roma e il Consorzio interUniversitario Italiano per l'Argentina (CUIA) aderiscono al progetto Erasmus+ Capacity Building dal titolo "CONSENS, Latin American Consensus for the Internationalization of Postgraduate Education", coordinato dall'Universidad de Buenos Aires e finanziato dall'Unione Europea.

Il progetto ha come obiettivo quello di stabilire "consensi" che siano a fondamento di una collaborazione tra i ministeri di educazione ed altri enti coinvolti dei Paesi partecipanti, al fine di facilitare l'internazionalizzazione dei corsi post-lauream nelle Americhe e una revisione delle pratiche educative delle istituzioni d'istruzione superiore latinoamericane. Gli attori principali del progetto dovranno definire criteri condivisi su aspetti chiave quali l'apprendimento incentrato sullo studente, lo sviluppo e la valutazione delle competenze, la definizione di crediti formativi e l'assicurazione della qualità.

Tra gli obiettivi del progetto, vi è quello di promuovere l'internazionalizzazione di percorsi didattici *postlauream* secondo quattro criteri: competenze, crediti, student centered learning e qualità (i "criteri CONSENS"). A tal fine, è stata realizzata una indagine interna tra i partner LA del progetto, la quale ha consentito l'individuazione di alcuni corsi prioritari.

Per il raggiungimento di questi obiettivi, tra le varie attività previste, vi è l'organizzazione di tirocini presso le Università europee coinvolte nel progetto affinché ognuna delle Università europee possa trasmettere buone pratiche e lezioni imparate relative ai quattro criteri CONSENS, condividendo l'esperienza maturata in programmi accademici post-lauream simili a quelli individuati come "programmi CONSENS".




SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

PROGETTO EUROPEO "CONSENS"

Programma di tirocinio presso
SAPIENZA UNIVERSITÀ DI ROMA

15-19 luglio 2019

Co-funded by the Erasmus Programme of the European Union





Consensus

Latin American Consensus
for the Internationalization in
Postgraduate Education

LUNEDÌ, 15 LUGLIO: INCONTRO DI BENVENUTO

Ore 16:30 - 18:30
Aula Altiero Spinelli
(Sede CUIA, Palazzo Baleani
C.so Vittorio Emanuele II, n. 244, 2° piano)
Saluti di benvenuto - Franco Lucchese,
Sapienza Università di Roma

Accoglienza e presentazioni - Santiago
Spadafora, UBA/ISalud e Laura Norton, CUIA/
Sapienza

**MARTEDÌ, 16 LUGLIO: CONDIVISIONE DI
ESPERIENZE E BEST PRACTICES (I SESSIONE)**

Ore 09:30 - 13:00
Aula Organi Collegiali - Rettorato
(piazzale Aldo Moro, 5)

**LA QUALITÀ DEL SISTEMA UNIVERSITARIO E
LA VALUTAZIONE DELLA DIDATTICA**

Presentazioni azioni, risultati e metodologie
Qualità e Innovazione didattica: la visione di
Sapienza - Tiziana Pascucci, Prorettore per il
Diritto allo studio e la qualità della didattica di
Sapienza

L'assicurazione della Qualità in Sapienza -
Elisabetta Corsi, componente del TQ,
Internazionalizzazione e innovazione
dell'istruzione superiore in Europa: le attività
della rete UNICA delle università delle capitali
europee e dell'università europea CIVIS -
Luciano Saso, Prorettore alle Reti universitarie
europee
Dibattito

14:30-17:00
SCAMBIO DI ESPERIENZE E CONFRONTO

MERCOLEDÌ, 17 LUGLIO: SESSIONE ISTITUZIONALE

Ore 09:00-13:00
Aula Organi Collegiali
Sapienza Università di Roma - Rettorato
(piazzale Aldo Moro, 5)

Saluti Istituzionali
Mario Marcellini, Pro Rettore alle Comunicazioni Istituzionali
Giuseppe Meco, Consigliere del Rettore
Carla Masi Doria, Direttrice del CUIA, Univ. di Napoli Federico II

RICERCA, DIDATTICA E TERZA MISSIONE IN SAPIENZA

Teodoro Valente, Prorettore alla Ricerca, innovazione e
trasferimento tecnologico
Tiziana Pascucci, Prorettore per il Diritto allo studio e la qualità
della didattica

"The European Higher Education Area: a common framework for
course design and delivery based on common principles" - Maria
Sticchi Damiani, Bologna Promoter

14:30 - 17:30

"Quality Assurance in Italian Postgraduate Education (PhD
courses)" - Umberto Sini, Univ. di Macerata
Il ruolo della Commissione didattica paritetica nell'innovazione
didattica dei corsi magistrali - Stefano Polenta, Univ. di Macerata

L'APPRENDIMENTO CENTRATO SULLO STUDENTE

La Formazione dei docenti in Sapienza - Gruppo di Lavoro per la
Qualità e l'Innovazione Didattica in Sapienza (GdL-QuID)
Principi, metodologie, modalità di valutazione e monitoraggio
dell'apprendimento dello studente - GdL-QuID

Orientamento e servizi per studenti con disabilità - Anna Paola
Mitterhofer, Delegata per le Iniziative in favore degli studenti
disabili e con DSA

I diritti e i doveri degli studenti e delle studentesse. La
formazione in Area medica - 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. Difensore Civico degli Studenti di Ateneo

I MOOC di FEDERICA Weblearning per l'internazionalizzazione e
l'orientamento multimediale - Carla Masi Doria, Italia Mercati,
Univ. di Napoli Federico II

La formazione e distanza - UNITELMA - Prof.ssa Marta Grinble

**GIOVEDÌ, 18 LUGLIO: CONDIVISIONE DI ESPERIENZE E
BEST PRACTICES (II SESSIONE)**

Ore 09:30 - 13:00
Aula Organi Collegiali
Sapienza Università di Roma - Rettorato
(piazzale Aldo Moro, 5)

SCAMBIO DI ESPERIENZE E CONFRONTO

Carreras de posgrado en
GESTIONE DEL PATRIMONIO E TURISMO SOSTENIBILE
INGEGNERIA DELLE ACQUE
AMMINISTRAZIONE PUBBLICA
AMMINISTRAZIONE OSPEDALIERA
EDUCAZIONE E FORMAZIONE

Dibattito

14:30 - 17:00

**INTERNAZIONALIZZAZIONE DELLA DIDATTICA IN
SAPIENZA**

Interventi da parte dell'Area Internazionalizzazione
della Sapienza

Coordina: Maria Ester Scarano, Direttore Area per
l'Internazionalizzazione,
Sapienza Università di Roma

**VENERDÌ, 19 LUGLIO: WORKSHOP E (AUTO)
VALUTAZIONE DELL'ESPERIENZA DI TIROCINIO**

Ore 09:30 - 13:00
WRAP UP DEL PROGETTO CONSENS

Santiago Spadafora
Focus group, interviste, valutazioni

Produzione di un report per la condivisione in Ateneo
Visita Laboratori Sapienza, Musei, Centri di Ricerca
Fine lavori

Martedì 18

Dicembre 2018

Ore 17.00-19.00

Facoltà di Lettere e

Filosofia ;

Aula Archeologia

SAPIENZA

UNIVERSITA' DI ROMA

Piazzale Aldo Moro,5

- 00185 - ROMA



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA



Nell'ambito delle lezioni del corso di Politiche Economiche
Locali e Settoriali del prof. Luciano Vasapollo

SEMINARIO INTERNAZIONALE

**30 anni di ricerche CIRNA tra l'Italia e i paesi delle Americhe
Latine. Ricadute Socio-Economiche.**

Intervengono

Prof. Luciano Vasapollo

(Delegato del Rettore per i Rapporti
con l'America latina e i Paesi caraibici)

Prof. Giuseppe Nappi

(già Prof. di Neurologia, Univ. di Pavia e Sapienza Univ. di Roma; Dir. Scient.
Emerito IRCCS "C. Mondino" di Pavia, Presidente onorario di Fondazione CIRNA
Onlus, Pavia)

Prof. Gennaro Colangelo

(Consorzio Universitario Humanitas/LUMSA)

Prof. Franco Lucchese

(Sapienza Università di Roma)

MENTE E CERVELLO*. Integrare le conoscenze per comprendere il comportamento

Tomaso Vecchi

Department of Brain and Behavioural Sciences, University of Pavia, Italy

Riassunto. Comprendere il cervello e il suo funzionamento è la sfida del nostro futuro. Sia l'Unione Europea che gli enti di ricerca americani hanno lanciato ambiziosi programmi di ricerca che si concluderanno nel prossimo decennio per arrivare alla comprensione del cervello umano. L'obiettivo è unico e uguale per tutti. Chiunque voglia competere a livello internazionale e partecipare a questa sfida affascinante non può non comprendere l'importanza dell'integrazione tra discipline e metodi diversi. A Pavia, l'unione e la vicinanza di strutture sperimentali e cliniche, la tradizione di eccellenza e la volontà di continuare a essere in sintonia con lo sviluppo di queste discipline a livello mondiale ha determinato la possibilità di creare un centro di ricerca specifico, in cui tutte le competenze neurologiche e psichiatriche, neurofisiologiche e psicologiche, possano avere un tetto e un senso di appartenenza comune. Il Department of Brain and Behavioral Sciences nasce con questo spirito, per raccogliere una delle sfide più belle e affascinanti che, forti della tradizione del Mondino e della nostra Università, ci siamo mai trovati ad affrontare.

Parole chiave: memoria, neuroscienze, metodi di ricerca

MIND AND BRAIN. INTEGRATE KNOWLEDGE TO UNDERSTAND THE BEHAVIOR

Abstract. Understanding the brain and its functioning is the challenge of our future. Both the European Union and American research bodies have launched ambitious research programs that will end in the next decade to reach an understanding of the human brain. The goal is unique and the same for everyone. Anyone who wants to compete internationally and participate in this fascinating challenge cannot fail to understand the importance of integrating different disciplines and methods. In Pavia, the union and proximity of experimental and clinical structures, the tradition of excellence and the desire to continue to be in harmony with the development of these disciplines worldwide has determined the possibility of creating a specific research center, in which all neurological and psychiatric, neurophysiological and psychological skills can have a common roof and sense of belonging. The Department of Brain and Behavioral Sciences was born with this spirit, to take up one of the most beautiful and fascinating challenges that, thanks to the past successes of the tradition of Mondino and our University, we have never found ourselves facing.

Key words: memory, neuroscience, research methods

MENTE Y CEREBRO. INTEGRAR CONOCIMIENTO ENTENDER EL COMPORTAMIENTO

Resumen. Comprender el cerebro y su funcionamiento es el desafío de nuestro futuro. Tanto la Unión Europea como los organismos de investigación estadounidenses han lanzado ambiciosos programas de investigación que finalizarán en la próxima década para alcanzar una comprensión del cerebro humano. El objetivo es único e igual para todos. Cualquiera que quiera competir internacionalmente y participar en este fascinante desafío

(*) Testo aggiornato dell'articolo apparso sul giornale Socrate al Caffè del mese di ottobre 2013, in occasione delle celebrazioni I primi 40 anni dell'IRCCS Mondino (vedi Appendice)

no puede dejar de comprender la importancia de integrar diferentes disciplinas y métodos. En Pavía, la unión y proximidad de las estructuras experimentales y clínicas, la tradición de excelencia y el deseo de seguir en armonía con el desarrollo de estas disciplinas en todo el mundo ha determinado la posibilidad de crear un centro de investigación específico, en las cuales todas las habilidades neurológicas y psiquiátricas, neurofisiológicas y psicológicas pueden tener un techo común y un sentido de pertenencia. El Departamento de Ciencias del Cerebro y del Comportamiento nació con este espíritu, para asumir uno de los desafíos más bellos y fascinantes que, gracias a los éxitos pasados de la tradición de Mondino y nuestra Universidad, nunca nos hemos enfrentado.

Palabras clave: memoria, neurociencia, métodos de investigación.

«L'uomo è ciò che sa, ciò che ricorda». Nei tempi antichi l'identità del singolo individuo, la sua uguaglianza ma anche la diversità dai suoi simili era espressa da questa semplice affermazione. Non è quindi difficile capire come la memoria fosse l'unica funzione mentale che veniva identificata, compresa, ed entro certi limiti studiata. La memoria era l'insieme dei processi mentali con cui si definiva la nostra identità e si delimitavano le nostre conoscenze. Non vi era altro. Non certo il pensiero, il ragionamento o l'attenzione: funzioni complesse e in una qualche misura secondarie e dipendenti rispetto ad apprendere e ricordare. Non vi erano poi la percezione o i processi motori: funzioni troppo periferiche, automatiche, non consapevoli, per essere considerate peculiari dell'essere umano. Lo studio della memoria prosegue dal mondo greco a quello romano, per arrivare fino al medioevo in un susseguirsi di ipotesi e interpretazioni che riflettono la cultura del tempo. La retorica romana è in buona sostanza uno studio sul funzionamento della memoria. Qual è la struttura del discorso che può essere ricordata più facilmente dall'ascoltatore e soprattutto come aiutare l'oratore a memorizzare? I primi testi sulla nostra capacità di ricordare risalgono proprio al mondo greco e romano e sono anche i primi testi in cui si ritrovano descrizioni dettagliate di processi di funzionamento mentale che verranno formalizzate solo 2000 anni più tardi. La facilità di ricordare per immagini, se comparata alla memoria di un testo scritto (picture superiority effect), è alla base di tutte le moderne mnemotecniche ma era stata già ampiamente descritta da Aristotele. Posizionare all'inizio o alla fine di un discorso le informazioni più rilevanti è un principio contenuto in tutti i manuali di retorica ma è anche un prin-

cipio su cui sono stati formulati numerosi modelli di funzionamento mnemonico del novecento (effetto primacy e recency). Per più di duemila anni, lo studio dei processi mentali si è limitato a questo, a individuare attraverso i meccanismi di memoria delle regole generali di funzionamento mentale, spesso senza nemmeno comprendere che alla base di tutto vi era il cervello: l'organo che ci permetteva di ricordare e di ragionare, di avere un pensiero creativo o di imparare la sequenza di movimenti necessari a rimanere a galla non era altro che quell'insieme gelatinoso contenuto all'interno della scatola cranica. Per i primi medici non era poi così difficile immaginare che il cuore o i polmoni avessero delle funzioni distinte, che muscoli e ossa - pur nella loro complementarità - avessero un ruolo distinguibile. Come immaginare invece il funzionamento del cervello? Come distinguere funzioni e processi in una struttura sostanzialmente omogenea come la materia grigia? Come arrivare a definire i compiti e le funzioni del cervello e a legare questi meccanismi con il nostro comportamento? Il superamento delle teorie medievali avviene con il rinascimento, con la costruzione di modelli mentali più complessi e articolati, ma soprattutto avviene dalla fine del settecento con lo sviluppo della frenologia. Un piccolo gruppo di filosofi e medici si sono ritrovati a condividere alcuni principi sul funzionamento mentale. Il più importante era probabilmente l'ipotesi che il cervello non fosse costituito da un insieme indifferenziato di strutture anatomiche e funzioni ma che, al contrario, ogni area cerebrale potesse essere associata a specifiche competenze. Le conoscenze dell'epoca erano ingenui e superficiali rispetto a quelle odierne ma nondimeno l'approccio era corretto e rivoluzionario. Inoltre, per la

prima volta in maniera completa e strutturata, il comportamento umano veniva legata in maniera univoca alla funzioni mentali. È il nostro cervello che ci permette di interagire con il mondo, ed è ugualmente all'interno del nostro cervello che vanno ricercate le anomalie e i meccanismi responsabili della malattia mentale, della psicopatologia, dei disturbi motori o dell'eloquio che hanno la propria sede nella corteccia cerebrale e non nei muscoli o negli organi periferici che ci permettono di muoverci e parlare. Le teorie frenologiche, e le prime conferme sperimentali a partire dalla metà dell'ottocento, hanno portato alla nascita delle discipline che si occupano dello studio del cervello e del comportamento umano, le scienze neurologiche e psichiatriche, le scienze psicologiche, la neurofisiologia. Con il passare dei decenni, ogni disciplina ha trovata una sua specificità, metodi di ricerca e strumenti interpretativi distinti. Le conoscenze sul cervello e sul comportamento umano sono state per anni troppo superficiali per permettere una reale integrazione di competenze, una unione di metodi e paradigmi di ricerca che potesse permettere, attraverso il contributo di tutte le discipline, un avanzamento delle nostre conoscenze. Per effettuare questo salto concettuale è stato necessario un avanzamento tecnologico e l'avvento delle neuroscienze. Questa disciplina in realtà nasce a partire dalla metà del novecento, con lo studio del sistema nervoso periferico o l'analisi dei meccanismi cellulari di base che permettono la trasmissione cellulare, ma è solo dalla fine del secolo scorso che lo sviluppo delle tecniche di neuroimmagine ha permesso di vedere dal vivo i processi cerebrali. Non si trattava più di capire come le cellule neurali permettessero il passaggio del segnale elettrico: si trattava di vedere dal vivo il funzionamento del cervello, in condizioni normali o patologiche, "vedere" un processo di ragionamento o di memorizzazione. Se le intuizioni dei primi frenologi duecento anni fa hanno permesso di avviare lo studio dell'anatomia e della fisiologia dei processi mentali nella giusta direzione, l'avvento delle neuroscienze ha portato a una nuova rivoluzione. Ogni comportamento, ogni processo mentale, ha alla base un meccanismo fisiologico che è possibile identificare. In alcuni casi le tecniche o i metodi di analisi sono ancora incompleti ma si intravede la direzione futura, si ha la netta percezione che in un futuro non troppo lontano la qualità delle conoscenze che avremo sul nostro cervello non sarà poi così di-

versa da quella che abbiamo sulla circolazione del sangue o sul sistema scheletrico, sui meccanismi digestivi o sulla respirazione. Le discipline che in passato si erano allontanate si sono di nuovo avvicinate. Come è possibile parlare di strutture neurali senza comprenderne la loro funzioni, come studiare l'anatomia e la fisiologia senza associarle alla dimensione patologica? Neurologia e psichiatria, psicologia e fisiologia si ritrovano non solo ad avere un comune oggetto di studio ma anche, dopo più di cento anni, una sinergia di metodi e teorie, di approcci e modelli interpretativi per dare finalmente una veste integrata e completa alle rispettive conoscenze. La storia dell'Istituto Mondino e dell'Università di Pavia ripercorre fedelmente queste tappe storiche e dimostra la centralità della neurofisiologia pavese sia in ambito nazionale che internazionale. Dalla creazione delle prime cattedre di clinica delle malattie nervose e mentali al processo di separazione tra neurologia e psichiatria; dalla nascita di una tradizione psicologica maggiormente consapevole della necessità di trovare e giustificare le proprie conoscenze con un forte ancoraggio anatomico al passaggio della fisiologica verso una maggiore integrazione con le altre discipline. Capire come è fatto non può più disgiungersi dal capire come funziona e a cosa serve. L'unione tra discipline diventa quindi una necessità e una opportunità di sviluppo a cui è impossibile rinunciare. Comprendere il cervello e il suo funzionamento è la sfida del nostro futuro. Sia l'Unione Europea che gli enti di ricerca americani hanno lanciato ambiziosi programmi di ricerca che si concluderanno nel prossimo decennio per arrivare alla comprensione del cervello umano. L'obiettivo è unico e uguale per tutti. Chiunque voglia competere a livello internazionale e partecipare a questa sfida affascinante non può non comprendere l'importanza dell'integrazione tra discipline e metodi diversi. A Pavia, l'unione e la vicinanza di strutture sperimentali e cliniche, la tradizione di eccellenza e la volontà di continuare a essere in sintonia con lo sviluppo di queste discipline a livello mondiale ha determinato la possibilità di creare un centro di ricerca specifico, in cui tutte le competenze neurologiche e psichiatriche, neurofisiologiche e psicologiche, possano avere un tetto e un senso di appartenenza comune. Il Department of Brain and Behavioral Sciences nasce con questo spirito, per raccogliere una delle sfide più belle e affascinanti che ci siamo mai trovati ad affrontare, forte dei successi pas-



Figura 1. Mnemosine, la memoria nella mitologia greca: quadro di Dante Gabriel Rossetti

sati, della tradizione del Mondino e della nostra Università. C'è un presente di prestigio ed eccellenza, ad esempio con la partecipazione allo Human Brain Project che permetterà nel 2023 di arrivare alla simulazione computazionale dell'intero funzionamento cerebrale, ma vi è anche un futuro fatto di obiettivi condivisi che non potranno mai prescindere dalla qualità e dall'eccellenza scientifica a cui il nostro passato ci ha abituato.

Bibliografia

- Esiodo. Teogonia, a cura di Gabriella Ricciardelli, Fondazione Lorenzo Valla, Mondadori, Milano, 2018.
- Aristotele. Della memoria e della reminiscenza, in Id., "Opere", Mondadori, Milano 2008.
- G Bruno, De umbris idearum. Le ombre delle idee (A cura di Claudio D'Antonio), Di Renzo Editore, Roma , 1998.
- G Bruno. Contro i matematici, a cura di Guido del Giudice, Di Renzo Editore, Roma , 2014.
- G dalla Porta. The art of remembering-L'arte del ricordare, a cura di A Maggi, Longo Editore, Ravenna, 2013.
- G Nappi. Il Mondino e le sue storie al tempo della nascita delle Neuroscienze in Italia. Socrate al Caffè, n.74, febbraio 2012, Pavia.
- G Nappi, E D'Angelo, F Blandini, G Sandrini. Uno sguardo veloce ai primi 40 anni dell'IRCCS Mondino: (1973-2013). Conf. Cephalal. et Neurol. 2019; Vol. 29, N. 2: 115-129.
- S Cappa. The quest for an Alzheimer therapy. Frontiers in Neurology. Volume 9, Issue MAR, 1 March 2018, Article number 108.
- T Vecchi, D Gatti. Memory as Prediction. From Looking Back to Looking Forward. The MIT Press, Cambridge, Massachusetts, 2020.

APPENDICE

NEUROSCIENZE DA PIÙ DI 64 SECOLI

NEUROSCIENZE
IN RETI SEMPRE PIÙ CONNESSE
DALL'EUROPA, MEDITERRANEA, AI PAESI DELL'AMERICA LATINA

ITALIA, 11 - 21 OTTOBRE 2013

PAVIA

4150 anni dalla istituzione del Dipartimento di Neuroscienze all'Università di Pavia (1863)
A 40 anni dal riconoscimento IRCCS della Fondazione Carlo Besta (1973)
A 10 anni dal trasferimento dell'Istituto Neurologico da via Palestro 3 al Campus Cavour (2003)

**Programma degli Eventi
11-18 Ottobre 2013**

11-12 Ottobre 2013

Vietri sul Mare, LLOYD'S Baia Hotel

THE MEDITERRANEAN REVEALED

The diffusion of knowledge on headache and related comorbidities

16 Ottobre 2013

Sapienza Università di Roma

FROM EUROPE TO ABROAD: THE LATIN HERITAGE

How to deal with children and adolescents neuropsychiatric problems

17 Ottobre 2013

Pavia, Palazzo Broletto

○ **QUANDO LA SALUTE PARLA ITALIANO**

Nascita del gruppo di interesse linguistico neolatino/lingue romanze

○ **IL DOLORE INNOCENTE**

Lettura magistrale di Mons. Lorenzo Leuzzi

Pavia, Consorzio di Bioingegneria e Informatica Medica

COLLABORAZIONE INTERNAZIONALE IN RETE

Dalla teoria alla pratica

Pavia, Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino

FROM EUROPE TO ABROAD: THE LATIN HERITAGE

How to deal with children and adolescents neuropsychiatric problems

Pavia, Palazzo Botta

**RIUNIONE TAVOLO NAZIONALE HUMAN BRAIN PROJECT (HBP) E
COMPETITIVE CALL HBP**

18 Ottobre 2013

Pavia, Palazzo Botta

○ **CELEBRATION FOR THE 40TH IRCCS ANNIVERSARY**

○ **XXIV OTTORINO ROSSI AWARD CEREMONY**

○ **BRIDGING THE GAP BETWEEN PRECLINICAL AND CLINICAL RESEARCH IN
NEURODEGENERATIVE DEMENTIAS**

Brescia, Università degli Studi

FROM EUROPE TO ABROAD: THE LATIN HERITAGE

How to deal with children and adolescents neuropsychiatric problem

GLI APPUNTAMENTI A PAVIA: 17-18 OTTOBRE 2013

GIOVEDÌ 17 OTTOBRE	GIOVEDÌ 17 OTTOBRE	GIOVEDÌ 17 OTTOBRE	VENERDÌ 18 OTTOBRE	VENERDÌ 18 OTTOBRE
<p>Palazzo Broletto Piazza della Vittoria ore 8.30-10.15</p> <p>QUANDO LA SALUTE PARLA ITALIANO <i>Nascita del gruppo di interesse linguistico neolatino/lingue romanze</i> Tavola rotonda fra rappresentanti dei gruppi IHS di interesse linguistico italofono, ispanofono, portoghese, francofono</p> <p>ore 10.30-12.00 Il dolore innocente Moderatori: Daniele Bosone, Giuseppe Nappi</p> <p><i>Il Dolore tra Scienza e Fede</i> Lettura di S.E. Mons. Lorenzo Leuzzi Discussant: Salvatore Veca</p>	<p>Consorzio di Bioingegneria e Informatica Medica (CBIM) Piazzale Donatori del Sangue ore 14.00-16.00</p> <p>COLLABORAZIONE INTERNAZIONALE IN RETE <i>Dalla teoria alla pratica</i></p> <p>ore 14.00 Introduzione <i>Roberto Schmid, Mario Borghese, Ruben Spizzirri</i></p> <p>ore 14.30 Serious games come strumento per lo screening, la diagnosi e il trattamento degli stati precoci di demenza</p> <p>ore 15.00 L'esperienza Comoestas e le sue ricadute sul futuro</p> <p>ore 15.30 Programma ALFA: la rete e le altre figure professionali sanitarie ore 15.45 Prospettive per il futuro</p> <p>Ore 16.00 Conclusioni</p>	<p>Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino Aula Berlucci ore 16.45-19.00</p> <p>FROM EUROPE TO ABROAD: THE LATIN HERITAGE <i>How to deal with child and adolescent neuropsychiatric disorders</i></p> <p>Chairmen: Umberto Balottin (Pavia), Vincenzo Guidetti (Roma)</p> <hr/> <p>Palazzo Botta, Aula Golgi ore 14.00-18.00</p> <p>THE HUMAN BRAIN PROJECT (HBP) <i>The Italian Contribution</i> Tavola rotonda</p>	<p>Palazzo Botta, Aula Golgi ore 8.45-10.00</p> <p>I PRIMI 40 ANNI DELL'IRCCS C. MONDINO</p> <p><i>Moderatore:</i> Angiolino Stella, <i>Discussants:</i> Cesare Meloni Francesco Ciro Rampulla Giovanni Pierucci Giorgio Goggi Remigio Moratti Roberto Schmid</p> <p><i>Prospettive per il futuro:</i> Fabio Ruge Angiolino Stella <i>Coordinamento:</i> Giuseppe Nappi</p>	<p>Palazzo Botta, Aula Golgi ore 10.00 - 11.00</p> <p>XXIV OTTORINO ROSSI AWARD</p> <p>ore 11.20 - 18.00</p> <p>BRIDGING THE GAP BETWEEN PRECLINICAL AND CLINICAL RESEARCH IN NEURODEGENERATIVE DEMENTIAS</p>

LE TRE VITE DEL "MONDINO"



di

Giuseppe Nappi

(IRCCS C. Mondino, Università di Pavia, Università Sapienza di Roma)

Paolo Mazzarello

(Sistema Museale di Ateneo, Università degli Studi di Pavia)

Graziano Leonardelli

(IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia)

La collaborazione internazionale sull'emicrania in età evolutiva

di Umberto Balottin*, ** - Federico Galli*

(*) ICCC C. Mendini, Pisa - (**) Università di Pisa, (*** ICCC C. Mendini, Pisa)

Vincenzo Guidetti - Franco Lucchese

(Tagliata Università di Roma)





PARTICIPANTS



Fadi Alkawad, Dpt. Neurosci. & Medical Ethics, Lebanese Univ., Saint Charles Hosp. (Beirut)
Chahar Charif Niki, Dpt. Child Neurology, EPS Med (Chahar), Tunis (Tunisia)
Fayal Hamati, Dpt. of Neurology, Institut National de Neurologie, Tunis (Tunisia)
Vasilis Jentini, Dpt. of Neurology, Fondazione C. Mondino, IRCCS, Università di Pavia (Pavia, Azeve)
Necdet Karli, Dpt. of Neurology, School of Medicine, Univ. of Uludağ, Bursa, Istanbul (Turkey)
Sara Kralj, University Service of Neurology, UOC Marston Tessa (Tessa, Italy)
Miguel Lázaro, Dpt. of Neurology, Facultad de Medicina de Valencia (Spain)
José María Penas-Montano, Instituto de Ciencias Biomédicas, Abel Salazar da Universidade de Porto (Portugal)
Santiago Padua, Universidad SAZUL, Buenos Aires (Argentina)
Dominique Valade, Emergency Headache Centre, Lariboisière Hospital, Paris (France)
Nathan Waterberg, Child Development Center, Child Neurology Unit, MRC Medical Centre, St. Anne University (Israel)
Enrica Alessi, Dpt. Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Ansa Ambrosini, Centro Cefalee, IRM Neurologia, Pizzardi (R)
Fabio Antonaci, Centro Cefalee, IRM Neurologia, Fondazione C. Mondino, IRCCS, Univ. di Pavia
Francoesa Maria Avato, Dpt. Scienze Biomediche e Sociali, Ospedale, Med. Legale, Univ. Ferrara
Giorgio Bono, Div. Neurologia e Stroke Unit, Università di Padova, Venezia
Vincenzo Busillo, Centro Cefalee, Osp. Alberto S. Adornato, Bari, 40134
Giuseppe Capó, UOC Neurologia, AO San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno
Marco Carotenuto, Centro Cefalee, Neurospciatria, IRM, Napoli
Domenico Cassano, Centro Cefalee, Azzurra Inf., ASL SA
Riigo Ciccone, Centro Cefalee, Azzurra
Claudio Gobetti, Università Neuro-Psichiatrica, Università di Napoli
Giuliana Coppola, Dpt. Scienze Med.-Chir. e Biotech. Univ. di Salerno, Polo Pontino, Lathos
Antonella Ortolano, Medicina Legale, Università di Salerno
Fabrizio De Falco, UOC di Neurologia, Ospedale Loreto Mare, Napoli
Vittorio Di Piero, Centro Cefalee, Dpt. Neurologia e Psichiatria, Università di Salerno, Roma
Francoesa Di Salvo, Neurofisiologia, Dpt. Med. e Chirurgia, Università di Salerno, Messtrich
Maurizio Esposito, Azienda e Azienda, Fac. Med. e Chir. Univ. Campania Sacra Care

Quell'antico ponte tra opposte sponde



Lo storico francese Fernand Braudel definisce il Mediterraneo "mille cose insieme. Non un paesaggio, ma innumerevoli paesaggi. Non un mare ma un susseguirsi di mari. Non una civiltà ma uno serire di civiltà".
 Luogo di incontrata centralità nell'antichità, spazio prolifico che ha dato i natali a civiltà e culture diverse, crocevia di popoli, punto d'incontro e di scontri, di sintesi e di distensione, fecondo promulgatore di conoscenza, cultura e delle religioni monoteiste, baluardo della nascita del moderno sviluppo economico e tecnologico: tutto questo è stato il Mare Nostrum.
 Per nulla relegato in un nostalgico passato, sempre aperto a nuove opportunità, il Mediterraneo è a tutt'oggi, pienamente eleggibile a luogo ideale per una coabitazione interculturale aperta e feconda: obiettivo ambizioso di questo Meeting è quello di realizzare uno spazio conoscitivo nuovo, propositivo, altamente consapevole della propria identità, fortemente unitario, tale da creare uno stretto legame tra le "opposte sponde".
 La scelta di Salerno come città-simbolo per celebrare questo evento non è casuale. Ubicata al centro dell'area mediterranea, importante crocevia nel passato dei traffici navali che dal Nord si dirigevano verso Anafi, la Sicilia e l'Oriente, essa è stata protagonista in epoca medievale del fiorire di una tra le più importanti istituzioni mediche dell'Occidente: la Scuola Medica Salernitana.
 Per secoli, essa ha rappresentato un ponte di conoscenza tra l'Est e l'West del Mediterraneo (Università di Baghdad, Cairo, Cordova, Reims): la leggendaria attribuzione della fondazione a quattro dottori - un Ebreo, un Greco, un Arabo e un Latino - fa comprendere come la Scuola nasca dalla confluenza di queste quattro culture.
 Negli stessi luoghi dove gli antichi Mantri praticavano la divina arte ipocratica, ricercatori e clinici esperti, provenienti dalle varie aree del Mediterraneo, si incontrano per fare il punto sull'attualità in tema di Cefalee e sue comorbidità, nell'adulto e nel bambino, in uno stimolante confronto di esperienze. Un Simposio di apertura, dal suggestivo titolo d'ispirazione freudiano-laciano - "Dolore, non vedi che soffro?" - affronta, in un'atmosfera costruttiva, il tema del Dolore nell'ottica della Scienza Umana.
 Sorprendenti "fraseologie" di esperti affermati in video - vitali e consapevoli - si discuteranno prima di un Evento ad alta valenza scientifica, di respiro internazionale, prima tappa di un percorso che, sulla scia di Colombo, guarda lontano, verso l'America Latina.
 Una nuova, esaltante avventura che trasforma una grande eredità del passato in un modello culturale altamente innovativo, in grado di riproporre il valore antropologico e storico della civiltà mediterranea: un ideale punto di incontro tra passato remoto e futuro prossimo per un'affascinante viaggio che - vogliamo augurarci! - possa non aver mai fine!

PROMOTED BY
LA NUOVA SCUOLA MEDICA SALERNITANA



MEETING

The Mediterranean Revealed

AN UPDATE ON HEADACHE AND RELATED COMORBIDITIES



The diffusion of knowledge on headache in the Mediterranean Area

Lloyd's Baia Hotel
VIETRI SUL MARE (SA), 11-12 October 2013

Crediti formativi sono stati richiesti per:
Neurologi, Neuropsichiatri infantili, Psichiatri, Psicologi,
Anestesiisti, Cardiologi, Fisiatristi, Internisti, MMG, Oculisti, Otorini, Pediatristi

COORDINATION

D. Cassano (Vicecoor. Inf.)
E. Lucchese (Norme)

CEFALEE CAMPANIA NEWS

Giovanni De Angelis, Marina Volpe, Antonietta Amato, Carmine Gigi

PRESS AGENCY

Virendra Miryam Salerno

WITH THE UNCONDITIONAL CONTRIBUTION OF

Addoloré, Almiral, Angelini, Cytra Pharma, F4 Health, Genesic, Laboratori Gibbotti, Labovist, Lundbeck, M&M, Merck, Neuropharmaceutici, Pfizer, Pharm, Plus, River Pharma, UCB Pharma

ORGANIZATION AGENCY

TOPMEETING
topmeeting@virgilio.it
Tel. 081 8751477 Fax 081 8442937

Sponsor of the EVENTS



Centre of Mediterranean Culture
www.cefaleecampania.it

SIMPOSIO DI APERTURA

Dolore, non vedi che soffro?

Dolore, culture negli spazi del Mediterraneo

Salone dei Marmi, Palazzo di Città
SALERNO, 10 Ottobre 2013 - Ore 15:00

Fig. 6. Courbet, The wave (1875), Private Collection



Fig. Mediterranean Chart, ca. 1511

That ancient bridge over the sea between the East and West



For centuries, the Salerno Medical School, an ancient institution on the western side of the mediterranean area dating back to the beginning of the medieval age, has represented a bridge of knowledge between the East and the West Mediterranean (Baghdad, Cairo, Cordoba and Reims Universities).
 Its legendary foundation by four doctors - a Hebrew, a Greek, an Arab and a Latin - is the perfect illustration of how the Ars Medica of Salerno derived from the confluence of these four cultures.
 In the very same places where the ancient Masters practised the divine Hippocratic art, headache doctors and researchers from mediterranean countries united by common roots are now to meet for an update on headache and related comorbidities in adulthood and childhood.
 A new, stimulating experience transforming a cultural heritage into an innovative model so as to create a stronger link between these different areas: an ideal coming together of ancient past and near future for a fascinating, never-ending journey.

HONORARY PRESIDENT

G. Nappi, Scientific Director of C. Mondino Foundation, National Institute of Neurology, IRCCS; University Consortium for Adaptive Disorders and Head pain, Headache Science Center, Pavia

PRESIDENTS

V. Guidetti, Professor of Child and Adolescent Neuropsychiatry, Sapienza University of Rome
G. Bono, President of Italian Headache Society (SIS), Professor of Neurology, Istituzione Universitaria, Varese

Fig. 9. Courbet, The Beach at Trouville, Private Collection
View over St. Catherine, The Beach at Trouville (1854), Musée Fabre, Montpellier, France

11 OCTOBER 2013

9:30-10:00 Welcome address with local Authorities

10:00-11:30 **Théâtre de Lectures**
Chairmen: G. Nappi (Pavia, Rome), V. Guidetti (Rome), G. Bono (Varese)
 I - Mezzogiorno e Mediterraneo nel Medioevo: mare di scambi, di piazze, di incontri; G. Sangermano (Salerno)
 Presented by: M. Galante (Salerno)
 II - The evolution of Neuroimaging from the brain to the mind; F. Di Salle (Salerno, Messtrich)
 Presented by: A. Galati (Salerno)
 III - Salute, Sanità, Dolore: la centralità della persona, S.E.R. More, Jeanmarie Masini Mupendawu, (Città del Vaticano)
 Presented by: M. Evangelista (Rome)

11:30-12:00 Coffee Break

12:00-13:20 **What happens on the East Side**
Chairmen: F. Antonaci (Pavia), F. De Falco (Naples), F. Pierelli (Lotto)

12:30-12:10 Introduction Chairmen
 12:10-12:30 Up to date research in the Turkish area: Epidemiology and Burden of Headache in Turkey, N. Karli (Istanbul)
 12:30-12:50 Up to date research in the Turkish area: Headache, Allergy and Atopic disorders in children and adolescents, A. Oğuz (Mersin)
 Greece as a stronghold between East and West: "Hippocratic medicine as a bridge between the therapeutic wisdom and modern biotechnology", V. Jemias (Athens, Pavia)
 Conclusions Chairmen

13:30-13:30 Light Lunch

13:30-14:30 **What happens on the East and West Side**
Chairmen: F. M. Avato (Ferrara), A. Pasotto (Naples), B. Ronga (Rome)

14:30-14:40 Introduction Chairmen
 14:40-15:00 Israel as a synthesis of East and West in the Jewish and Arabic culture: Headache and Epilepsy in children and adolescents, N. Waterberg (Tel Aviv)
 15:00-15:20 Lebanon as a melting pot in the Arabic world: Epidemiology of primary headaches in the Arabic countries, F. Abou Mraz (Beirut)
 Albania as the other side of the Adriatic sea: Headache and Head trauma, J. Krnja (Tirana)
 Conclusions Chairmen

Fig. 9. Courbet, The sea view (1868), Metropolitan Museum of Art, New York City (USA)

15:50-16:00 Coffee Break

16:00-17:20 **What happens on the South Side**
Chairmen: M. Carotenuto (Naples), V. Petretta (Avellino), M. Quarantotto (Cortina)

16:00-16:10 The Link between Italy and the Eurasia, F. Antonaci (Pavia)
 16:10-16:30 Up to date in headache nosography: The ancient translation of IHS Classification, F. Mezzalana (Trento)
 16:30-16:50 Up to date in children and adolescents headaches: Migraine Like Syndrome, C. Charif Tiki (Lyon)
 Conclusions Chairmen

17:10-17:20 **What happens on the West Side**
Chairmen: R. Iannacchero (Cotanzaro), G. Ugoirio (Nocera Inf.), S. Spadafora (Buenos Aires)

17:20-17:30 Introduction Chairmen
 17:30-17:50 Headache in the Emergency Department: personal experience and literature review, D. Valade (Paris)
 17:50-18:10 The Spanish contribution: Migraine and Tinnitus, M. Lainez (Valencia)
 18:10-18:30 The Portuguese contribution: Hemiplegic migraine, J. M. Pereira Monteiro (Porto)
 Conclusions Chairmen

20:30 Gala dinner

12 OCTOBER 2013

9:00-11:20 **SPECIAL LECTURES**
What happens around the World
Chairmen: E. Alessi (Rome), C. Colicci d'Amato (Naples), R. Geggioni (Firenze)

9:00-9:10 Introduction Chairmen
 9:10-9:40 The World Children and Adolescent Headache Project, V. Guidetti (Rome), E. Lucchese (Bari)
 Chrono-biological correlates of headache: three decades after, M. Viana (Pavia, San Francisco), G. Nappi (Pavia, Rome)
 Genetic and Epigenetic in Migraine: Populations and multidimensional aspects, A. Pansico (Rome)
 10:00-10:30 Migraine, Epilepsy and boundary lands: New antiepileptic drugs in migraine treatment, S. Striano, R. Russi (Naples)
 Conclusions Chairmen

11:00-11:40 Coffee Break

11:40-12:10 **I - What happens in Italy**
Chairmen: V. Busillo (Bari), G. Capó (Salerno), A. Leo (Avellino)
 11:40-11:50 Introduction Chairmen
 11:50-12:10 The knowledge of Pathophysiology in Migraine, A. Ambrosini (Pozzuoli)
 12:10-12:30 What is new in headache pharmacological treatment, R. Geggioni (Firenze)

12:30-12:50 Acute Headache in the Emergency Department, G. Bono (Varese)
 12:50-13:10 How much do we need Neurophysiology in Migraine?, F. Pierelli (Lotto), A. Ferrelita (Pozzuoli)
 Conclusions Chairmen

13:30-14:30 Light Lunch

14:30-16:30 **II - What happens in Italy**
Chairmen: R. Ciccone (Seregno), G. Mastroianni (Salerno), N. Di Pugliese (Salerno)

14:30-14:40 Introduction Chairmen
 14:40-15:00 Neuropathic pain and migraine: antithesis or synonymy?, G. Coppola (Lotto)
 15:00-15:20 Cranial neuralgia and cervicogenic headache, M. Evangelista (Rome)
 15:20-15:40 Chronic headaches and rehabilitation, V. Di Piero (Rome)
 Headache and psychiatric comorbidities, F. Galli (Varese), D. Cassano (Nocera Inf.)
 16:00-16:20 Ilicit drug use in cluster headache patients, A. Bossi (Oristano), C. Tassorelli (Pavia)
 Conclusions Chairmen

The end of the Congress

UNDER THE PATRONAGE OF



Fondazione La Scuola Medica Salernitana
 Diversity Consortium for Adaptive Disorders and Head pain
 Seconda Università Scuola Cefalee
 Azienda Ospedaliera CEBA Fondazione Onor

OBITUARY

“In Memoriam” of Arrigo Moglia

Enrico Alfonsi



I met Professor Arrigo Moglia at the beginning of 1981. I had just entered the Neurology specialization course of the University of Pavia. In those years Arrigo Moglia was university assistant at the Neurophysiopathology Department of the Neurological Institute “Casimiro Mondino” and collaborated both in the Epileptic and Electromyography Service. Those were glorious years for this Neurological Institute in which both Arrigo Moglia and Antonio Arrigo collaborated in clinical and research fields with the mythical Director of the Neurological Clinic, Professor Paolo Pinelli, who had made it possible to apply electromyography to investigations clinics of neuromuscular pathologies. He was the first in Italy - at the Mondino Institute - to include electromyography among the diagnostic methods for studying neuromuscular pathologies. Professor Arrigo Moglia was among his pupils. Since my first meeting with Moglia I was particularly impressed by his great affability, ability to socialize with other colleagues and, above all by his intelligence in solving problems that for others, including myself, were considered difficult.

With his election as Secretary, of the Italian Society of Clinical Neurophysiology, Prof Arrigo Moglia was the first to understand the need to create a new figure in the healthcare field that would support the neurophysiologist and contributed fundamentally to starting

the Diploma of University degree for Neurophysiopathology Technician.

After the premature death of prof. Antonio Arrigo, prof. Arrigo Moglia has become Head of the EMG Service of our Institute. Our daily working life has also become a profound human relationship and I have been able to appreciate even more the skills of the Neurologist and the “Man”. Shrewd person, with high intelligence, quick to understand all situations and give enlightened and correct advice in solving clinical and scientific problems.

After his election as Full Professor and Director of the Neurophysiopathology Service of the National Neurological Institute “Casimiro Mondino”, our collaboration and friendship have become, day after day, deeper and deeper, based on solid foundations of mutual understanding and respect . The scientific works written together or revised by him with always precise and effective indications have allowed me to grow from a scientific and professional point of view. The few disagreements, the few misunderstandings between us - quite common when working and dating for more than 30 years - have always been resolved with a hug or a handshake and, therefore, with a cup of coffee taken together as a sign of clarification between true friends. You have to believe me, I loved Professor Arrigo Moglia very much. And





about a month ago -I mentioned it yesterday in a message to Miriam, the sweet wife of Professor Moglia- when I also had pneumonia from Covid 19- I sent him

a phone message. We congratulated each other hoping to get out of this damned pathology soon. So, it was the first time I felt him undecided and not very optimistic. I remember the words I wrote to him, "Come on Arrigo, 4-5 more days of hard work, then the descent will come and we will ski together. Don't forget, we have to do a long ski together in Haute-Savoie ... we must not fail to do it, you and me ". It didn't go like this, fate took away Arrigo Moglia.

As Saint Agostino says "Those who have left us are not absent, they are only invisible: they keep their eyes full of glory focused on ours full of tears".

Goodbye dear Master and Friend,
The Earth be light to you,
Enrico Alfonsi

INDICE CUMULATIVO 2019

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 genetico-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 *Sónia 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 Milanesi*
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, Eemicrania e altri Malditesta

RUBRICHE**STORIA DELLA MEDICINA**

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

TECHNICAL DEVICE

- 49 *Mark Christopher Arokiaraj*
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

Volume 29 / n. 2

Agosto 2019

EDITORIALE*Maurizio Bejor*

- 93 La Medicina Riabilitativa ed il suo futuro

DALLA RICERCA

- 95 *Roberto Fogari, Matteo Cotta Ramusino, Federica Lepore, Alfredo Costa*
Il sistema renina-angiotensina: aspetti filogenetici
- 105 *Alfredo Costa, Angela D'Angelo, Annalisa Zoppi, Matteo Cotta Ramusino, Giulia Perini, Daniele Bosone, Roberto Fogari*
Benzodiazepine e rischio cardiovascolare: recenti acquisizioni e revisione della letteratura
- 115 *Giuseppe Nappi, Egidio D'Angelo, Fabio Blandini, Giorgio Sandrini*
Uno sguardo veloce ai primi 40 anni dell'IRCCS Mondino: (1973-2013)
- 130 *Florencio Vicente Castro, Juan José Maldonado Briegas, Ana Iabel Sánchez Iglesias, Franco Lucchese*
Memoria, envejecimiento y longevidad

RUBRICHE**ASSOCIAZIONE PER PAZIENTI**

- 141 *Paolo Rossi†*
Vivere con l'emicrania. Dalla sottovalutazione al condizionamento esistenziale

LETTERA AL DIRETTORE

- 143 *Pier Giuseppe Milanesi*
Aggressività di genere

IN MEMORIAM

- 145 *Umberto Balottin*
Ricordo di Giovanni Lanzi (1932-2009)

DALLA LETTERATURA INTERNAZIONALE

- 149 *Marta Allena, Cristina Tassorelli, Eliana Antonaci, Noemi Faedda, Giulia Natalucci (a cura di)*
Abstract di interesse cefalalgico

- 155 **RECENSIONI**

Volume 29 / n. 3

Dicembre 2019

EDITORIALE*Roberto Fogari*

- 169 La medicina neurologica tra passato e futuro

DALLA RICERCA

- 171
- Martina Maria Mensi, Caterina Cerati, Marika Orlandi, Chiara Rogantini, Franca Rosa Guerini, Elisabetta Bolognesi, Valentina Martinelli, Matteo Alessio Chiappedi*

Empatia e Alessitimia nei disturbi dello spettro dell'autismo in età evolutiva: studio caso-controllo

- 176
- Francisco Ferreira, Cecília Soares, Leandro Fabião, Sônia Brito-Costa, Juan José Maldonado Briegas*

Prevenção de comportamentos de consumo de álcool e tabaco em adolescentes: Estudo Longitudinal "Independências"

- 187
- Juan Idiaguez, Ricardo Fadic*

Syncope in migraine

ANASTATICA. ARTICOLI DA NON DIMENTICARE

- 190
- Romeo Lucioni, Ida Basso*

COLOMBO 2000. Metafora di un viaggio

- 201
- Giuseppe Nappi, Cristiano Termine; Ubaldo Nicola, Klaus Podoll; Gloria Porcella*

Aure visive nella pittura metafisica di Giorgio De Chirico

1) Migraine auras and the eyes of the mind

2) Le avventure di Giorgio De Chirico nel paese dell'Emicrania

3) Al di là delle cose fisiche

RUBRICHE**ASSOCIAZIONE PAZIENTI**

- 217
- María de Lourdes Figuerola*

La cefalea: un problema universal

CONVEGNI E SIMPOSI

- 221
- Giorgio Sandrini, Cristina Tassorelli, Vincenzo Guidetti, Franco Lucchese, Giuseppe Nappi*

Quando la salute parla italiano

DALLA LETTERATURA INTERNAZIONALE

- 231
- Marta Allena, Cristina Tassorelli, Eliana Antonaci, Noemi Faedda, Giulia Natalucci (a cura di)*

Abstract di interesse cefalalgico

- 237
- RECENSIONE**

IN MEMORIAM

- 328
- Giorgio Bono*

Ricordo di Giorgio Kauchtschischvili (1923-1975)

- 240
- Arrigo Moglia*

Ricordo di Antonio Arrigo (1929-1990)

- 243
- Carla Pettenati (Carlina), Tomaso Musicco (Tom)*

In ricordo di Massimo Musicco