

CONFINIA CEPHALALGICA *et* NEUROLOGICA

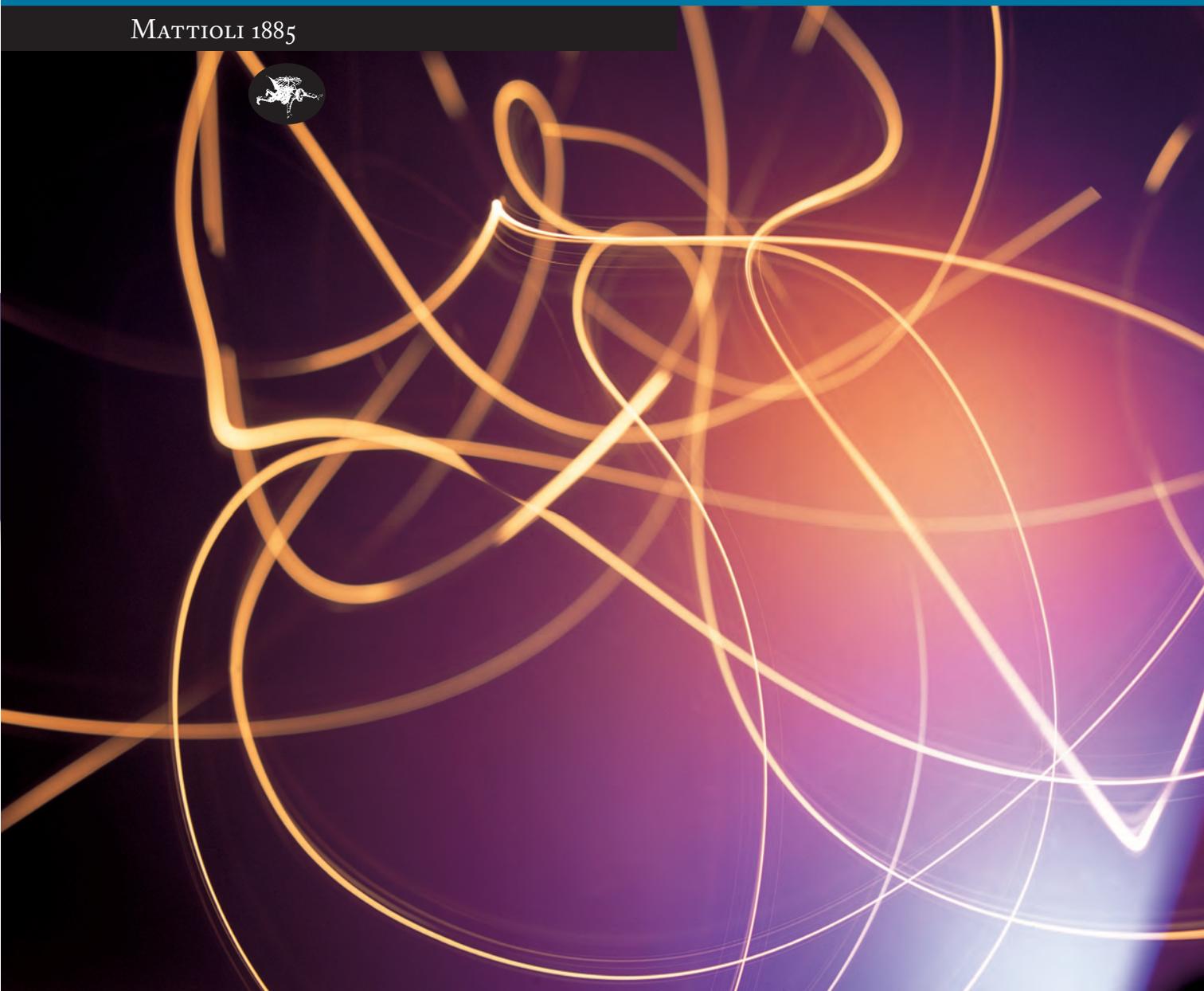
Organo C.I.R.N.A. ONLUS

Centro Italiano di Ricerche in Neuroscienze Avanzate

Indexed in Scopus

www.cefalea.it

MATTIOLI 1885



CONFINIA CEPHALALGICA ET NEUROLOGICA

ORGANO C.I.R.N.A. ONLUS

CENTRO ITALIANO DI RICERCHE IN NEUROSCIENZE AVANZATE

EDITORIAL BOARD

FOUNDING EDITOR

Giuseppe Nappi (Pavia, Roma)

EDITOR-IN-CHIEF

Francesco Maria Avato (Ferrara)

CO-EDITORS

Vincenzo Guidetti (Roma)

Pier Giuseppe Milanese (Pavia)

Giorgio Sandrini (Pavia)

Cristina Tassorelli (Pavia)

ADVISORY BOARD

Colette Marie Andrée (Zurigo, Basilea)

Marco Arruda (Riberão Preto)

Giampaolo Azzoni (Pavia)

Giacinto Bagetta (Cosenza)

Umberto Balottin (Pavia)

Veronika Baltzer (Concepción)

Nelson Barrientos (Santiago del Cile)

Giorgio Bono (Pavia, Varese)

Carlos Bordini (Riberão Preto)

Mario Borghese (Cordoba)

Daniele Bosone (Pavia)

Audrey Craven (Dublino)

Egidio D'Angelo (Pavia)

Federico Dajas (Montevideo)

Silverio Di Rocca (Lugano)

Maurizio Evangelista (Roma)

Rosa Maria Gaudio (Ferrara)

Roberta Gazzini (Parma)

Armando Genazzani (Novara)

Antonio Guidi (Roma)

Faycal Hentati (Tunisi)

Eugenio Luigi Iorio (Salerno)

José Miguel Lainez (Valenza)

Giovanni Pietro Lombardo (Roma)

Gian Camillo Manzoni (Parma)

Liberio Marmiroli (Reggio Emilia, Santo Domingo)

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

Paolo Mazzarello (Pavia)

Mario Medici (Montevideo)

Giuseppe Miceli (Pavia)

Arrigo Moglia (Pavia)

Dimos Mitsikostas (Atene)

Enrico Montanari (Parma)

José Pereira Monteiro (Oporto)

Emilio Perucca (Pavia)

Massimo Musicco (Milano)

Rossella E. Nappi (Pavia)

Aynur Ozge (Mersin)

Ennio Pucci (Pavia)

Plinio Richelmi (Pavia)

Gianluigi Riva (Pavia)

Gustavo C. Román (Bogotá, Houston)

Ernes Rosan (Pordenone)

Paolo Rossi (Roma)

Jorge Salerno (Varese, Asunción)

Marjolijn J. Sorbi (Utrecht)

Leopold Saltuari (Innsbruck)

Gerardo Sangermano (Salerno)

Eidiltz Markus Schneider (Tel Aviv)

Jean Schoenen (Liegi)

Aksel Siva (Istanbul)

Santiago Spadafora (Buenos Aires)

Tim Steiner (London, Trondheim)

Mario Giovanni Terzano (Parma)

Roberto Thomas (Roma)

Luciano Vasapollo (Roma)

Tomaso Vecchi (Pavia)

Pierangelo Veggiotti (Pavia)

Carlo Ventura (Bologna)

Nathan Watenberg (Tel Aviv)

Alessandro Zanasi (Bologna)

Nicola Zerbinati (Pavia, Varese, Buenos Aires)

ASSOCIATE EDITORS

Francisco Aguilar (Città del Messico)

Fabio Antonaci (Pavia)

Filippo Brighina (Palermo)

Deusvenir de Souza Carvalho (San Paolo)

Letizia Casiraghi (Pavia)

Domenico Cassano (Salerno)

Florencio Vicente Castro (Badajoz)

Cristina Cereda (Pavia)

Mauro Ceroni (Pavia)

Alfredo Costa (Pavia)

Stefania de Matteo (Roma)

Cherubino Di Lorenzo (Milano)

Vittorio Di Piero (Roma)

Cecilia Ferronato (Ferrara)

Gioacchino Legnante (Pavia)

Maria de Lourdes Figuerola (Buenos Aires)

Lourdes Alicia Diaz Fernandez (La Habana)

Roberto Fogari (Pavia)

Rosario Iannacchero (Catanzaro)

Jera Kruja (Tirana)

Franco Lucchese (Roma)

Ion Moldovanu (Chisinau)

Sofia Natriashvili (Tbilisi)

Isabella Neri (Modena)

Cristina Perez (Montevideo)

Antonio M. Persico (Messina)

Lino Potenza (Buenos Aires)

Adina Roceanu (Bucarest)

Mario Ireneo Sturla (Pavia)

Noemi Tinetti (Buenos Ayres)

Paola Torelli (Parma)

Chanhez Charfi Triki (Sfax)

Vincenzo I. Valenzi (Milano, Lugano)

Alexandre Veriano (San Paolo)

Maurizio Versino (Pavia)

SCIENTIFIC SECRETARY

Simonetta Adamanti (Parma)

Marta Allena (Pavia)

Natalia Arce Leal (Cordoba)

Sandro Blasi Esposito (San Paolo)

Sara Bottiroli (Pavia)

Silvano Cristina (Pavia)

Davide Maria Daccò (Pavia)

Ilaria De Cillis (Pavia)

Roberto De Icco (Pavia)

Rui Duarte (Lisbona, Pavia)

Alex Espinoza (Santiago del Cile)

Federica Ferraroni (Parma)

Letizia Gambazza (Parma)

Vanessa Potenza (Berna)

Caterina Ricupero (Pavia, Ciudad Bolivar)

Gianluigi Riva (Pavia)

Salvatore Terrazzino (Novara)

Federica Vasapollo (Roma)

Michele Viana (Pavia, Novara)

Cristina Voiticovschi-Iosob (Chishinău)

DIRETTORE RESPONSABILE

Roberto Nappi (Pavia)

DIRETTORE EDITORIALE

Silvia Molinari (Pavia)



MATTIOLI 1885

srl- Strada di Lodesana 649/sx
Loc. Vaio - 43036 Fidenza (Parma)
tel +39 0524 530383
fax +39 0524 82537
www.mattioli1885.com
E-mail: redazione@mattioli1885.com

EDITORIAL OFFICE

Valeria Ceci

E-mail: valeriaceci@mattioli1885.com

FONDAZIONE CIRNA ONLUS

Editore

Piazza castello 19, 27100 Pavia

Fax 0382 520070

E-mail: cirna@cefalea.it

website: www.cefalea.it

REDAZIONE CONFINIA CEPHALALGICA ET NEUROLOGICA

Biblioteca IRCCS Fondazione "Istituto Neurologico

Nazionale C. Mondino" (Pavia)

Tel.: +39.0382.380299 - Fax: +39.0382.380448

E-mail: confinia@mondino.it

PRESIDENTE ONORARIO

Giuseppe Nappi

PRESIDENTE

Francesco Maria Avato

DIRETTORE

Massimo Radaelli

CDA

Vando Fossati, Giorgio Sandrini, Goffredo Rossi,
Giuseppe Accroglia, Andrea Arrigo

SCOPO DELLA RIVISTA

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

NORME PER GLI AUTORI

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

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

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

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

Il materiale in formato elettronico, accompagnato da una lettera con gli estremi per poter contattare facilmente gli Autori, dovrà essere inviato al Direttore Editoriale: dr.ssa Silvia Molinari, Direzione Scientifica, "Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino", Via Mondino, 2 - 27100 Pavia; silvia.molinari@mondino.it, almeno 20 giorni prima della pubblicazione del numero (indicativamente metà febbraio; metà giugno, metà ottobre).

Tutto il materiale deve avere i seguenti requisiti:

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Mattioli 1885

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

DIREZIONE GENERALE

Direttore Generale
Paolo Cioni
Vice Presidente e Direttore Scientifico
Federico Cioni

DIREZIONE EDITORIALE

Editing Manager
Anna Scotti
Editing
Valeria Ceci
Foreign Rights
Nausicaa Cerioli

MARKETING E PUBBLICITÀ

Direttore Commerciale
Marco Spina
Responsabile Area ECM
Simone Agnello
Project Manager
Natalie Cerioli
Massimo Radaelli
Responsabile Distribuzione
Massimiliano Franzoni

CONFINIA CEPHALALGICA et NEUROLOGICA

Registrazione Tribunale di Milano
N. 254 del 18/04/1992
Periodicità quadrimestrale

I dati sono stati trattati elettronicamente e utilizzati dall'editore Mattioli 1885 spa per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico scientifico. Ai sensi dell'Art. 13 L. 675/96 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati o semplicemente opporsi all'utilizzo scrivendo a: Mattioli 1885 srl - Casa Editrice, Strada della Lodesana 249/sx, Loc. Vaio, 43036 Fidenza (PR) o a direct@mattioli1885.com

Confinia Cephalalgica et Neurologica è indicizzata in Scopus.

INDICE

Volume 27 / n. 1

Giugno 2017

EDITORIALE

- 5 *Giuseppe Nappi, Francesco Maria Avato*
Oltre i confini della cefalea

RASSEGNE

- 7 *Cecilia Ferronato, Francesco Maria Avato, Rosa Maria Gaudio*
Headache disability evaluation and impairment assessment in the Italian Health Care and Welfare System

TRA NEUROSCIENZE E MONDO DELLE IDEE

- 13 *Pier Giuseppe Milanese, Giorgio Sandrini, Giuseppe Nappi*
Il processo di temporalizzazione della coscienza e l'esperienza del *déjà vu* (Parte II)

RUBRICHE

Salus per Aquam Manusque

- 25 *Ennio Pucci, Silvano Cristina, Natascia Ghiotto, Plinio Richelmi*
Il progetto "Tabula Rasa". Disassuefazione in ambito termale nei pazienti cefalalgici in politerapia cronica

Biorisonanza e Bioelettromagnetismo

- 29 *Stefania de Matteo*
Le onde elettromagnetiche (Parte I)

ASSOCIAZIONI PER PAZIENTI

- 34 *Paolo Rossi*
Di fronte al dolore non ci sono eroi
- 36 *Paolo Rossi*
21 Marzo 2017: la giornata europea della cefalea a grappolo. "Il dolore più intenso che l'uomo può provare"
- 38 *Lara Merighi, Francesco Maria Avato*
Lettera al Ministro della Salute: inserimento di alcune cefalee primarie altamente disabilitanti tra i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA)

DALLA LETTERATURA INTERNAZIONALE

- 39 *Marta Allena, Michele Viana, Eliana Antonaci, Noemi Faedda, Giulia Natalucci*
(a cura di)
Abstract di interesse cefalalgico
- 44 Indice cumulativo 2016

Oltre i confini della cefalea / Beyond Headache

Giuseppe Nappi¹, Francesco Maria Avato²

¹Founding Editor Confinia Cephalalgia et Neurologica e Direttore Scientifico Emerito, IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia; ²Editor-in-chief Confinia Cephalalgia et Neurologica e Università degli Studi di Ferrara

“Confinia cephalalgica et neurologica”: il nuovo nome della Rivista, fondata nel lontano 1992, sintetizza un programma editoriale strettamente correlato al nuovo impulso che intendiamo dare alla Fondazione di cui la Rivista è Organo: C.I.R.N.A. ONLUS, Centro Italiano di Ricerche in Neuroscienze Avanzate, che oltre al tema vastissimo e multidisciplinare delle cefalee, intende da quest’anno spaziare ancora di più nel più ampio ambito neurologico generale, istituendo al proprio interno Comitati Tecnico Scientifici dedicati, che si occuperanno di argomenti che spaziano dal dolore ai problemi del sonno, dall’aging alle malattie neurodegenerative, dalle turbe del comportamento alle malattie psicosomatiche, in una visione d’insieme in cui la Neurologia rappresenta una sorta di “tessuto connettivo” interdisciplinare, non essendoci attività biologica che non sia direttamente o indirettamente sotto controllo nervoso. La Rivista manterrà la sua caratteristica di “vetrina” per contributi teorici e sperimentali nell’ambito delle ricerche biomediche ed in Scienze umane, ai confini tra Natura e Cultura, Mente e Cervello, archetipi, comportamenti e stili di vita, in un programma editoriale che si presenta ambizioso e che necessita del contributo di tutti i cultori della nostra Disciplina. Non mancheranno una finestra sui farmaci in arrivo e una rivisitazione di molecole di vecchia data ma ancora valide, così come sarà dato spazio alla Medicina

Complementare e Alternativa (CAM), al Termalismo e alle terapie naturali, quali Fitoterapia e Massoidroterapia, quest’ultima in una sezione della Rivista non a caso denominata “Salus per Aquam Manusque”, in collaborazione con la più importante Associazione di Professionisti del settore (AnaM), che già ha emanato un “Decalogo” sulla Cefalea, frutto del lavoro congiunto con la nostra Associazione AlCe (Alleanza Cefalalgici). Daremo spazio anche all’affascinante terra di confine fra Fisica, Biochimica e Clinica che rappresenta un futuro imminente delle Scienze biomediche in generale e della Neurologia in particolare: Biorisonanza e Bioelettromagnetismo, con una sezione della Rivista dedicata, già da questo numero. Supplementi monotematici e Quaderni di approfondimento completeranno un programma editoriale di ampio respiro, nella certezza che molti confini possono ancora essere superati, in una visione del sapere medico che il nuovo millennio sta delineando come pressante esigenza.

Bibliografia

- Nappi G. Oltre Confinia: dalla medicina alle scienze psicosociali, *Confinia Cephalalgia* 2001; 10 (3): 85-86.
- Nappi G, Milanese P.G. Dalla interdisciplinarietà alla ricerca di nuovi modelli. *Confinia Cephalalgia* 2010; 9 (1):1-2.

Headache disability evaluation and impairment assessment in the Italian Health Care and Welfare System

Cecilia Ferronato, Francesco Maria Avato, Rosa Maria Gaudio

Dipartimento di Scienze Mediche, Sezione di Medicina di Sanità Pubblica, U.O.L. di Medicina Legale, Università degli Studi di Ferrara

Abstract. Headache is a public health problem concern to impairment of physical, social and emotional functioning, both in everyday life and in work activities, with a significant economic impact in terms of direct and indirect costs. The diagnosis of headache is often difficult, as it is based on the patient's subjectivity and objective signs can sometimes be lacking. Several specific questionnaires have been developed to measure its severity, associated disabilities, the effects on quality of life, disability and the overall impact of chronic headache (HRQoL, MIDAS, HIT-6). In Italy, the citizens who suffer from headaches may relate to certain forms of social protection as the Law 68/1988 ("employment of people with disabilities"), the Law 104/92 ("framework law for the assistance, social integration and rights of disabled people") and the recognition of disability (Ministerial Decree of 5 February 1992 "approval of new tables of disabling diseases").

Key words: disability, headache, law, migraine

VALUTAZIONE DELLA DISABILITÀ DELLA CEFALEA NEL SISTEMA DI SALUTE E WELFARE ITALIANO

Riassunto. La cefalea è un problema di salute pubblica che porta alla compromissione del funzionamento fisico, sociale ed emotivo, sia nella vita di tutti i giorni e nelle attività lavorative, con un significativo impatto economico in termini di costi diretti e indiretti. La diagnosi di mal di testa è spesso difficile, in quanto è fondata molto sulla soggettività del paziente e i segni oggettivi possono essere a volte carenti. Diversi questionari specifici sono stati sviluppati per misurarne la gravità, la disabilità associata, gli effetti sulla qualità della vita, sulla disabilità e l'impatto complessivo della cefalea cronica (HRQoL, MIDAS, HIT-6). In Italia, i cittadini che soffrono di mal di testa possono riferirsi ad alcune forme di protezione sociale come la Legge 68/1988 ("occupazione delle persone con disabilità"), la Legge 104/92 ("Legge quadro per l'assistenza, l'integrazione sociale e i diritti delle persone disabili") e il riconoscimento della disabilità (Decreto Ministeriale del 5 febbraio 1992 "Approvazione delle nuove tabelle di malattie invalidanti").

Parole chiave: disabilità, emicrania, legislazione, mal di testa

CLASIFICACIÓN DE LA DISCAPACIDAD DEL DOLOR DE CABEZA EN EL SISTEMA DE SALUD Y BIENESTAR ITALIANA

Resumen. La cefalea es un problema tanto a nivel de salud pública, tanto a nivel de funcionamiento físico, social ed emocional, tanto en la vida diaria como por el trabajo, que tiene un impacto considerable en el ámbito económico, en materia de costos directos y indirectos. El diagnóstico de la cefalea usualmente es difícil porque fundada en la subjetividad y porque signos objetivos a menudo carecen. Se han desarrollado diferentes cuestionarios para medir la severidad, la discapacidad y las consecuencias en la calidad de vida de la cefalea crónica (HRQoL, MIDAS, HIT-6). Los ciudadanos de lo Estado Italiano que sufran de cefalea crónica pueden beneficiar de unas medidas de protección social, como la Ley 68/1988 ("empleo de las personas con discapacidad"), la Ley 104/92 ("Ley marco de ayuda social por la asistencia, la integración social y los derechos de las personas con discapacidad") y el reconocimiento de la discapacidad (Decreto Ministerial de 5 de febrero 1992 "La aprobación de las nuevas tablas de enfermedades discapacitantes").

Palabras claves: cefalea, discapacidad, la legislación, la migraña

Introduction

Headache is a chronic pain disorder representing a major global health problem, affecting 50 millions persons in Europe, leading to impaired physical, social and emotional functioning, both in the everyday life and in the work activities, with significant economical impact in term of direct and indirect costs.

Globally, the percentage of the adult population with an active headache disorder is 46% for headache in general, 11% for migraine, 42% for tension-type headache and 3% for chronic daily headache.

Despite the high prevalence of headache in the general population the real impact on quality of life is often underestimated.

The World Healthcare Organization (WHO) brings headache disorders into the 10 most disabling conditions for the two genders, and into the five most disabling for women.

The few Italian population-based studies confirm the high prevalence of this disorder and its severe impact on quality of life in our Country, with relevant implications for health-care policy, planning and resource allocation (1).

Diagnosis of headache is complicated by the fact that it is founded on patient's subjectivity and objective signs are lacking and the consultations in general practice rarely take place during a migraine attack so that diagnosis it's substantially based on symptoms experiences remotely by the patients.

Discussion

Direct and indirect costs of headach

Headache is a public-health concern given the large amount of associated disability and estimated financial costs to society.

The World Health Organisation have pointed out that the world's economical impact of headache is about £ 140 billion a year.

Several studies have quantified overall costs associated with migraine, ranging from 581 to 7089 dollars per year (2).

The greatest costs of headache have to do with "direct costs", related to the use of medical care resources (hospital admissions, diagnostic tests and therapies).

The individual "indirect costs" concern the loss of workplace productivity, of workdays or reduced productive time spent during a workday, due to headache.

There is general consensus that indirect costs are predominant over the direct costs, amounting to the 93% of the total economic burden of headache (3).

Infact, workers with headache stay on the workplace, but use to work at a lower level with significative loss of productivity.

Absenteeism from tension-type headache alone is the equivalent of 0.4 to 1.2 days per year for every person in the workforce; migraine causes the average sufferer to lose approximately 4.6 work days annually.

Thus, all form of headache together are estimated to produce at least the equivalent of 1 lost workday per year for every employed person.

Recently, an italian study have compared the impact of chronic migraine and episodic migraine on the individual, in terms of costs and on the National Health System (NHS), confirming the higher economic toll of chronic migraine respect to episodic migraine (4).

Headache continue to be under diagnosed, misdiagnosed, and mistreated as it's not perceived by the population as a serious disease, since it's mostly episodic, do not cause death, and it's not contagious.

Generally, patients are reluctant to go to primary care physicians with complaints about recurrent headache as they can get relief by using symptomatic medications.

Therefore, although headache is clearly a major significant health problem, the public and many health care professionals use to see as somewhat trivial complaint and not as an organic debilitating disease.

As a result, the physical, emotional, social and economic burdens of headache are poorly acknowledged compared with those of other, less prevalent, neurological disorders.

The low consultation rates in developed countries may indicate that many subjects are unaware that effective treatments exist and 50% of people with headache are estimated to be self-treating.

It is important to underline that headache is not only painful, but also disabling, as it produces impairment of productivity at work and school as well as of family and leisure time.

The World Health Organization, in the Global Burden of Disease Study, updated in 2004, pointed out

that migraine on its own account for 1.3% of years lost due to disability.

Headache disorders impose a recognizable burden on sufferers including sometimes substantial personal suffering, impaired quality of life and financial cost.

Repeated headache attacks, and often the constant fear of the next one, deeply damage family time, social life and employment, relationships, recreation activity.

A cross sectional telephone survey, conducted on 1810 woman, between 18 and 35 years, from Israel and 8 European Countries, with a self-report of migraine or severe headache (5), showed that nearly one half (46%) of participants missed at least 1 day of work or school because of migraine during the prior 6 months of observation; 74% of participants was prevented from functioning fully at work or school because of migraine; 39 % of participants indicated that migraine had negatively affected their job or school performance.

The same study showed that migraine has a substantial detrimental impact on the family life and leisure time: 62% of participants reported one or more occurrences of being unable to spend time with family or friend because of migraine and the 67% admitted to be unable to enjoy recreational or leisure activities as a consequence of migraine.

Not only patient's life is affected during the migraine attack, but also in the illness free period.

For these reasons patients frequently show avoiding conducts (avoiding some food or drink, not sunbath or sleeping too much).

Anxiety and depression are often associated with migraine.

The long-term effort of coping with a chronic headache disorder may also predispose the individual to other illnesses.

Although patients tend to think that depression is the normal response to the chronic pain, the association between headache and psychological diseases is well known (6-9).

For example, depression is three times more common in people with migraine or severe headaches than in healthy individuals.

Assessment of disability in patients with headache

A lot of specific instruments have been developed to measure severity, associated disability, effects on

quality of life, related disability and overall impact of chronic headache.

Assessment of disease burden focused on health-related quality of life (HRQoL) has become an important component of the evaluation of patients with headache.

Health-related quality of life is one component of overall quality of life and encompasses an individual's health status, functional status, and well-being.

Patients with primary chronic headache have a reduced HRQoL measured by the Medical Outcomes Study Short Form (SF-36) generic health-related quality of life profile questionnaire (10).

In particular, quality of life has been shown to be negatively associated with headache severity, impacted more by migraine headaches than by other forms of episodic headache, and diminished to a similar degree in migraine and in other chronic disorders such as depression.

The impact of chronic headache on HRQoL depends more on the frequency than on the severity of the headache attacks (11).

Population-based studies demonstrated that HRQoL scores in the migraine population were significantly lower than those in the control population. These studies also described the relationships between HRQoL and migraine frequency and disability. As migraine frequency and disability increased, HRQoL decreased (12,13).

Another approach to assess headache impairment is based on disability evaluation.

The Migraine Disability Assessment (MIDAS) is the most frequently tool used to measure headache disability. It consists of 5 questions that focus on lost time in three domains: schoolwork or work for day; housework or chores; and family, social, or leisure activities (14).

Migraine and other headaches are associated with significant limitations in all measured dimensions of patient well-being and functioning compared to the general population and to patients with other chronic diseases [10]. Bigal et al confirmed this concept, showing the direct relationship between migraine chronicity and disability (15).

Moreover, the global impact of headaches is measured using the HIT-6 questionnaire, which discriminates between different headache types.

Italian social protection policies in patients with headache

Italian citizens with medical diseases and, so, the ones with headache, can long for some forms of social protection:

1. Law 68/1988 (“*employment of people with disability*”).

Headache is a highly prevalent on the young and productive population with significant socio-economical consequences (direct and indirect costs).

The law 68/1988 is addressed to:

- people with a permanent or a progressive physical, mental or sensory impairment with reduction of the ability to work greater than 45%;
- industrially disabled people with a degree of handicap of more than 33%, certified by the National Institute for the Insurance against Accidents at Work (INAIL);
- deaf or blind people;
- disabled ex-servicemen, registered disabled civilians and legally disabled persons with impairment as per DPR 915/78.

The law establishes special lists of people with disabilities who are looking for a job according to their abilities.

Employers, both in the public and private sector, are obliged to guarantee the workplace to people in these categories.

The Law obliges both public and private employers with at least 15 workers, to hire disabled workers in accordance with reserve quota.

This mandatory hiring, limited to new workers and valid for technical/executive staff only, also concerns political parties, trade unions and no-profit associations operating in the field of social solidarity, assistance and rehabilitation.

In our opinion, the law can be applicable to citizens with headache, with the aim of employment and re-employment of the worker with reduction of the ability to work greater than 50%, considering stress-related trigger factors in the workplace (for example, noises, computer, repetitive movements).

2. Law 104/92 (“*Framework Law for assistance, social integration and rights of the disabled people*”).

The aim of this law is guaranteeing the respect for human dignity, the rights to freedom and the autonomy of persons with disabilities, promoting the

integration (in the familiar, scholastic and social context); preventing and removing negative conditions that stop the human development, the highest possible level of autonomy and participation in social life, as well as the enjoyment of civil, political and patrimonial rights; achieving a functional and social rehabilitation of people with physical and sensory impairment, while ensuring adequate services and prevention, care and rehabilitation measures, as well as a legal and economic protection; preparing adequate initiatives to overcome marginalization and social exclusion (art. 1 a), b), c) and d)).

Article 2, law 104/92 dictates the basic principles in order of disabled person’s rights, social integration, care and assistance.

Article 3, law 104/92, defines a “disabled person” as someone «having a permanent or a progressive physical, mental or sensory impairment that determines difficulties in learning, social relations and work integration, in such a way as to determine a process of social disadvantage or marginalization». This notion stresses the limitations of faculties (impairments) and the social disadvantage (handicap), that is, on the elements that have a negative impact on the life of persons with disabilities. The idea according to which, handicap is a consequence of the impairment, is a potentially critical aspect overcome by the most recent perspectives on disability, such as the idea promoted by the World Health Organization (WHO) through the ICF (International Classification of Functioning, Disability and Health), on which the Government has been working for years in order to include the ICF, among others, in the job system, while considering environment as a key factor. A handicap is considered as severe when it determines a reduction of personal autonomy and requires permanent, global and continuous assistance, both in the individual sphere and in social life. However, the normative indication aimed at distinguishing “handicap” from “severe handicap” has not been followed by any specific evaluation instrument or national guidelines.

The quantification of the social and economical handicaps caused by headache is a complex problem, especially given the great variability of headache patients clinical pictures.

For example, patients with headache, which is a disabling disease, must have the possibility, by the

recognition of the handicap status, of the workplace nearing, as the headache trigger factors include sleep deprivation.

The patient suffering from headache must have the possibility to easily gain access to social and health-care services and enhance their individual abilities, involving families and communities.

3. Ministerial Decree of 5th february 1992 (“*Approval of new tables of disabling diseases*”).

The definition of registered disability (“*invalidità civile*”) can be found in a law dated 1971 (law 118/71), amended in 1988, according to which “mutilated and disabled people are those people affected by congenital or acquired disability, even of a progressive nature, including mental disability caused by organic or dys-metabolic oligophrenia, mental insufficiency caused by sensory or functional impairment having reduced permanently the ability to work by one third at least, or, if under 18 years old, persons with permanent difficulties to carry out their tasks and activities.

In order to claim socio-sanitary assistance and attendance allowance, mutilated and disabled people shall be over the age of 65, with permanent difficulties to carry out the activities and tasks of their age”.

In the category of patient between 18 and 65 years, the main reference is the reduction of the ability to work.

However, the scientific idea establishing a link between a disease and the reduction of the ability to work (which is referred to very generically) is very weak, and appears to be more the consequence of multiple compromises than a series of clearly explicable principles. In addition, the definition of the “ability to carry out the daily activities” is even vaguer; the evaluation of this ability does not rely on any methodological indication for the entire National territory. Other evaluation methods are applied to sensory impairment (deaf and blind persons), but with the same rationale.

The Local Health Units (“*ASL*”) Medical Commissions are aimed at evaluating disabling diseases generally refer to specific tables, approved in 1992, based on the ICDH (International Classification of Impairments Disabilities and Handicaps), that include, for each “pathology, disease, impairment”, a fixed or a variable score.

Unfortunately, these specific tables do not include headache disorders, so that Medical Commissions

must refer to generic chronic pain diseases for the attribution of precise scores.

In this contest, the approach to patients with headache is really complex, as, in most cases, there are no laboratory and radiologically findings or clinical signs to substantiate the presence of headache and the diagnosis is usually established through patients’ reported symptoms (pain, photophobia, nausea, etc..).

Socio-sanitary assistance and attendance allowance are reserved for those suffering from conditions so severe that they are unable to work.

But, given that headache can range from mild to severe forms, it is not always easy to determine whether a headache sufferer is impaired to such a level as to be entitled to Social Security Disability benefits.

As with most other conditions that are not included in the table system, there is a lengthy process to access to disability benefits.

- first, the condition must be medically documented (headache diaries, nuclear magnetic resonances, neurological examinations, ecc..) and chronic;
- secondly, the documentation must show the impairment of the everyday life and of the work activity.

4. Regional proposal.

Recently, Lombardy, with the intention of better apply the social protection national system to people with headache, has spread an orientative table (table 1) for the specific evaluation of people with headache (Circolare regionale 14 dicembre 2006, n. 30, “*Indicazioni operative per la valutazione delle cefalee nell’ambito dell’invalidità civile*”).

This table, that graduates headache from mild forms (15%) to chronic and therapy-resistant headache (46%) can be an useful tool of the Medical Commission in the evaluation of this disease.

However, this approach, based on attacks frequency, duration and intensity doesn’t reflect the real impact of headache on the everyday activities (working activity included) and appear insufficient for the evaluation of the person with headache disability.

Moreover, referring to these tables, the higher score accessible to people with headache is 46%, precluding economical benefits (with are for scores greater than 74%).

The maximum score for people with headache neither is sufficient to relieve from the payment of sanitary supply or therapies.

Table 1. Evaluation of people with headache. *Circolare regionale* 14 dicembre 2006, n. 30, "Indicazioni operative per la valutazione delle cefalee nell'ambito dell'invalidità civile".

0-15%		16-30%		31-46%	
A) episodic headache with low-medium frequency of attacks and good response to therapy		B1) episodic headache with medium-high frequency of attacks and poor response to therapy		C) chronic forms refractory to treatment	
1) migraine with or without typical aura		1) migraine with or without typical aura		1) chronic migraine	
2) tension-type headache		2) tension-type headache		2) chronic daily headache with or without medication overuse	
3) episodic cluster headache		3) episodic cluster headache		3) chronic cluster headache	
4) episodic recurrent migraine		4) episodic recurrent migraine		4) chronic recurrent migraine	
		5) Short-lasting Unilateral Neuralgoform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing (SUNCT)		5) Short-lasting Unilateral Neuralgoform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing (SUNCT)	
		6) continuous migraine		6) continuous migraine	
		7) new daily persistent headache (NDPH)		7) new daily persistent headache (NDPH)	
8) Trigeminal cephalalgias and facial pains		8) Trigeminal cephalalgias and facial pains		8) Trigeminal cephalalgias and facial pains	

References

1. Allena M., Steiner T. J., Sances G. et al. Impact of headache disorders in Italy and the public health and policy implications: a population based study within the eurolight project. *J Headache and Pain* 2015;16:100-8.
2. Stang P.E., Crown W.H., Bizier R., et al. The family impact and costs of migraine. *Am J Manag Care* 2004;10:313-320.
3. Lipton R.B., Stewart W.F., Korff M. The burden of migraine: a review of cost to society. *Pharmacoeconomics* 1994;6:215-21.
4. Berra E., Sances G., De Icco R. et al. Cost of chronic and episodic migraine: a pilot study from a tertiary headache centre in northern Italy. *J Headache and Pain* 2015;16:50.
5. Dueland A.N., Leira R., Burke T., et al. The impact of migraine on work, family and leisure among young women – a multinational study. *Current Medical Research and Opinion* 2004;10: 1595-604.
6. Beghi E., Allais G., Cortelli P. et al. Headache and anxiety-depressive disorder comorbidity: the HADAS study. *Neurological Sciences* 2007;28: 218-9.
7. Wang S.J., Juang K.D., Fuh J.L. et al. Psychiatric comorbidity and suicide risk in adolescents with chronic daily headache. *Neurology* 2007;68:1468-73.
8. Juang K.D., Wang S.J., Fuh J.L. et al. Comorbidity of depressive and anxiety disorders in chronic daily headache and its subtypes. *Headache*. 2000;40:818-23.
9. Lake A.E. Rains J.C., Penzien D.B. et al. Headache and Psychiatric Comorbidity: Historical Context, Clinical Implications, and Research Relevance. *Headache* 2005;45:493-506.
10. Monzon M.J., Lainez M.J. Quality of life in migraine and chronic daily headache patients. *Cephalalgia* 1998;18:638-43.
11. Guitera V., Muñoz P., Castillo J. et al. Impact of chronic daily headache in the quality of life. A study in the general population [abstract]. *Cephalalgia* 1999;19:412-3.
12. Lipton R.B., Hamelsky S.W., Kolodner K.B et al. Migraine, quality of life and depression. A population-based case-control study. *Neurology*. 2000;55:629-35.
13. Terwindt G., Launer L., Ferrari M. The impact of migraine on quality of life in the general population. The GEM study. *Neurology*. 2000;55:624-29.
14. Stewart W.F., Lipton R.B., Kolodner K et al. Validity of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score in comparison to a diary-based measure in a population sample of migraine sufferers. *Pain*; 2000;88:41-52.
15. Bigal M.E., Rapoport A.M., Lipton R.B. et al. Assessment of Migraine Disability Using the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire: a comparison of chronic migraine with episodic migraine. *Headache* 2003;43:336-42.

Il processo di temporalizzazione della coscienza e l'esperienza del *déjà vu* (Parte II)

Pier Giuseppe Milanese¹, Giorgio Sandrini^{1,2,3}, Giuseppe Nappi^{1,2}

¹Gruppo Neuroteoretica "Alla Porta di Elea", Pavia; ²IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia;

³Università degli Studi di Pavia

Riassunto. Nella prima parte dello studio è stato evidenziato il ruolo esercitato dal complesso insulare nella produzione dell'esperienza di *déjà vu* sia patologico che non patologico. Questa particolare sollecitazione suggerisce l'iscrizione del *déjà vu* nel più ampio cerchio dei processi di introspezione, dove lo "sdoppiamento del medesimo" (che trova espressione nello sdoppiamento temporale) costituisce anche il presupposto formale su cui si sviluppa sia il rapporto di autocoscienza (Io=Io), sia il principio di intelligenza (A=A). In questa seconda parte si ripercorre, con opportune contestualizzazioni neuroscientifiche, il percorso attraverso cui la coscienza, separando le dimensioni del tempo, si apre al suo sviluppo come coscienza storica. Nel corso di questo movimento che comporta una azione di dimensionamento del tempo, si creano situazioni critiche di mescolanza "di tempo ed eternità", dove tutto ciò che è, è contemporaneamente *anche* "già stato". In tal modo viene generata quella confusione tra dimensioni (tra passato e presente) tale da suscitare quella impressione di "falsa familiarità" che costituisce una delle caratteristiche dell'esperienza *déjà vu*. All'interno di questo ampio scenario fenomenologico viene ricercata una possibile correlazione neurale. Essa può essere ritrovata lungo il "circuitto della salienza" che vede al suo centro il complesso insulare e una sequenza di moduli che gestiscono i processi di introspezione e autocoscienza, i meccanismi di attrazione emozionale aventi valenza esclusiva, i sistemi a base dopaminergica che governano le aspettative e alimentano l'esperienza estesa del tempo ed infine l'ippocampo in quanto principale gestore del calendario temporale.

Parole chiave: autocoscienza, *déjà vu*, dopamina, rete della salienza, sistema limbico, tempo

THE TEMPORALISATION OF CONSCIOUSNESS AND THE DÉJÀ VU EXPERIENCE (PART II)

Abstract. The first part of this essay highlighted the key role played by the insular complex in producing the experience, both pathological and otherwise, of *déjà vu*, and suggested that *déjà vu* may fall within the broader ambit of processes of introspection, wherein the "duplication of the same" (expressed through temporal duplication) represents the formal basis for the development of both the relationship of self-awareness (I=I) and the first principle of formal logical thinking (A=A). This second part, supported by appropriate neuroscientific contextualisation, focuses instead on the process through which consciousness, separating the dimensions of time, becomes amenable to its own development as historical awareness. During this process, involving this division of time into specific dimensions, there arise critical situations that amount to a blending "of time and eternity", wherein all that "is" has also "already been". It is this circumstance that gives rise to the confusion between dimensions (between past and present) responsible for generating the sense of "false familiarity" that characterises the *déjà vu* experience. Within this broad phenomenological scenario, a possible neural correlate may be sought. This may reside in the "salience circuit", which revolves around the insular complex and a sequence of modules that manage the processes of introspection and self-awareness, the mechanisms of emotional attraction which have unique value, the dopaminergic systems

that govern expectations and underpin our long-term experience of time, and, finally, the hippocampus, which is the organism's main timekeeper.

Key words: déjà vu, dopamine, limbic brain, salience network, self-awareness, time

TEMPORALIZACIÓN EL PROCESO DE CONCIENCIA Y DE LA EXPERIENCIA DE DEJA VU (PARTE II)

Resumen. En la primera parte del estudio se puso de relieve el papel desempeñado por el complejo de islas en la experiencia de producción de deja vu es que no hay enfermedad patológica. Este estrés particular, sugiere la entrada deja vu en el círculo más amplio de los procesos de introspección, donde el “desdoblamiento de la misma” (que se expresa en la división temporal) constituye también la premisa formal sobre el que se desarrolla tanto en la relación de auto-conciencia ($I = I$) y el principio de la inteligencia ($a = a$). En esta segunda parte se trazan, con contextualizaciones apropiadas neurociencia, el camino a través del cual la conciencia, la separación de las dimensiones del tiempo, se abre a su desarrollo como una conciencia histórica. En el curso de este movimiento, lo que implica un tiempo de acción de tamaño, creando situaciones críticas de barajar “de tiempo y la eternidad”, donde todo lo que es, sino que también es al mismo tiempo “Ya hemos estado.” De esta manera se genera que la confusión entre el tamaño (entre el pasado y presente), como para despertar la impresión de “falsa familiaridad”, que constituye una de las características vu experiencia Deja. Dentro de este amplio escenario fenomenológica se busca una correlación neuronal posible. Se puede encontrar a lo largo del circuito de “prominencia” que ve en su centro el complejo insular y una secuencia de módulos que gestionan los procesos de introspección y auto-conciencia, los mecanismos de atracción emocional que tienen valor exclusivo, los sistemas dopaminérgicos base que rigen la expectativas y alimentando la extensa experiencia del tiempo y, finalmente, el hipocampo como el gestor principal de calendario.

Palabras clave: conciencia de sí mismo, deja vu, la dopamina, la red de prominencia, el sistema límbico, el tiempo

Lo spettro del tempo

Il nostro viaggio nel cervello (1) è comunque servito a qualcosa, vale a dire abbiamo tratto la conclusione che il processo di concentrazione dell'attività cerebrale su un punto massimo di sincronia creerebbe le condizioni per l'insorgenza della coscienza, la quale, in quanto figlia della massima sincronia, sarebbe quindi ... “senza tempo” – figlia dell'eternità, come ci esprimeremmo qualora colti da improvviso trasporto metafisico. Da questo stato di indifferenziata estensione temporale, *la coscienza è chiamata a differenziare internamente se stessa e perciò a differenziare anche la percezione che essa ha del tempo*, perché solo attraverso una operazione di differenziazione del tempo essa può “entrare nel tempo” vale a dire avere una *storia*, essere soggetto del suo stesso sviluppo. Anche in questo caso prenderemo un poco le distanze dagli psicologici ponendoci piuttosto a fianco dei filosofi, ripercorrendo a fior di metafora l'antica dottrina del “cammino dell'anima che entra nel mondo”, che ha trovato anche moderne riformulazioni ad esempio nella ricerca filo-

sofica di Hegel o, in tempi ancora più recenti, nello Heidegger di *Essere e Tempo*.

Noi veniamo dunque da un “senza tempo”! La nostra più remota e soffusa aspirazione – così rifletteva Nietzsche – è diventare ... senza tempo! Il tempo, che si materializza e si articola a mano a mano che la vita procede, ci viene incontro come una spaventosa voragine che ci inghiotte come *Crono* divorava i suoi figli. A mano a mano che si procede nella vita, il tempo diventa una *rigida catena* dove il passato, il presente e il futuro sono inseriti in una cintura di trasmissione irreversibile a senso unico. Forse è anche questa la ragione per cui i vecchi non esperiscono episodi di *déjà vu* – le ormai irrigidite dimensioni del tempo non riescono più a mescolarsi insieme.

Gli psicologi distinguono tra un tempo vissuto – lo *specious present* – e un tempo stimato che offre un nutrito ventaglio di determinazioni e varianti. Tuttavia questa nostra possibilità di percepire il tempo in modo elastico – un tempo che corre a diverse velocità – è già un segno che l'“anima” (mi si conceda ancora questo nobile termine ormai caduto in disuso in ambito neuroscientifico) è

già entrata a pieno ritmo nel tempo. Invece, diverso è il caso in cui il tempo non corra affatto, o non ancora, per cui esso si presenta alla coscienza come una distesa uniforme, sempre uguale, dove il *Dopo* si fonde irrimediabilmente con il *Prima*. E' il tempo della nostra infanzia! Un *tempo senza tempo* che lentamente poi si dissolve in concomitanza con la raggiunta maturità del processo di formazione dell'ippocampo (attorno ai 7 anni).

L'ippocampo separa ciò che il cervello unisce ed è l'organo principale in grado di restituire alla coscienza, sulla base della discriminante del *Prima e del Dopo*, una massa di dati sensibili che giacciono compressi nelle varie regioni della corteccia, connessi soprattutto da legami di tipo associativo o analogico. La funzione di base dell'ippocampo è di tenere chiara traccia della successione temporale. La memoria a breve termine – gestita direttamente dall'ippocampo – consente una chiara e distinta riproduzione meccanica della *successione temporale* di eventi recenti, che vengono allineati secondo la loro corretta successione. In questo modo io sono in grado di ricostruire fedelmente tutte le azioni che ho compiuto negli ultimi minuti o nell'ultima parte della giornata collocandole nella giusta sequenza, valutandone anche la durata. Questa funzione di *tracking* è altrimenti nota, ad esempio dall'osservazione del comportamento delle *place cells* nei ratti. Le *place cells* conservano prevalentemente la successione dei luoghi e consentano ad esempio all'animale di memorizzare un percorso. Le *place cells* funzionano un po' come le briciole della favola di Pollicino.

Quanto più ci si allontana dalle esperienze di giornata, tanto più si perde la capacità di ricostruire l'ordine temporale degli eventi – ricostruire una “storia”. La maggior parte del vissuto viene perduto, nel senso che le memorie subiscono un processo di *condensazione*. Solo a fatica riusciamo discernere il meno remoto dal più remoto e quasi mai siamo in grado di inquadrare una scena che emerge dal nostro passato all'interno di una cornice temporale databile. In effetti poco importerebbe, dal punto di vista evolutivo, conservare la nuda successione cronologica degli eventi della propria vita. In realtà ciò che chiamiamo “memoria a lungo termine” è un sistema costituito da una rete di connessioni e associazioni semantiche fortemente consolidate, il cui alone temporale o storico, da cui sono in qualche modo avvolte, presenta contorni sempre assai incerti e sfumati.

“Acqua passata non macina più” – ammonisce il detto popolare. La mera datazione può anche essere dimenticata. Dal punto di vista evolutivo, è infatti di superiore utilità biologica conservare e *consolidare* le *associazioni semantiche* e i nessi logici causali – ciò che giovevole e ciò che è dannoso, vale a dire ciò che è essenzialmente significativo, privilegiando soprattutto ciò che ha determinato una svolta nella nostra storia personale. A quel punto gli angoli di svolta ci appaiono più illuminati e ricordiamo con maggiore precisione i loro dettagli anche a distanza di decenni. Anche gli eventi richiamati più volte alla memoria – cioè trasferiti ripetutamente entro lo spazio del presente – vengono interpretati dal sistema come se fossero di importanza vitale e perciò conservano una superiore risoluzione temporale e possono essere richiamati con maggiore velocità, in quanto probabilmente provvisti di un numero superiore di radici connettive nella rete della memoria. Il “richiamo” conserva in sé anche un significato di tipo “difensivo” – in quanto comporta un innalzamento del livello di *saliienza*. Questo particolare, anche se marginale, non va trascurato nella interpretazione del *déjà-vu* che da questa prospettiva appare come un “richiamo esagerato” a fronte di una situazione critica contingente. Il che non comporta che vi sia effettivamente qualcosa di specifico da richiamare.

Tra tempo ed eternità. Tutto è “già stato”. La noia

Ciò che viene interpretato come un “senso di familiarità”, in realtà sarebbe piuttosto un tentativo di *cercare un riparo* nel seno accogliente della certezza. Questa interpretazione potrebbe anche essere avanzata riguardo un caso problematico che è stato pubblicato e studiato di recente relativamente ad un giovane 23enne che viveva in una bolla di *déjà vu* permanente (2). I medici che avevano affrontato il caso suggerirono un possibile collegamento tra la sindrome con una patologia di tipo ansioso di cui era affetto il giovane. L'ansia – che ha riscosso l'attenzione dei padri della *Existenzphilosophie* prima ancora degli psichiatri, in quanto forma di smarrimento di fronte al Tutto e al Nulla – è di per sé sintomo di una *cattiva modalità* di essere nel tempo. L'assenza di un oggetto, che caratterizza la sindrome ansiosa, significa che l'oggetto è il *tempo stesso*, vale a dire un oggetto che

è nel contempo un *non-oggetto*, giacché il tempo è un alcunché di imponderabile che non cade in nessun organo di senso, ossia è qualcosa che, come scrive il filosofo, mentre *c'è, non c'è, e mentre non c'è, è*.

Questo ci porta a considerare il passaggio dall'infanzia all'adolescenza e alla giovinezza come un momento assai critico per quanto riguarda il processo di *storicizzazione* della coscienza in quanto evento che procede dal nulla. Esistono in realtà *due tempi* che entrano in conflitto e devono imparare ad integrarsi.

Noi viviamo all'interno di una cultura "soggettivista" – che culmina nell'attuale psicologismo – per cui stentiamo a rapportarci ad una realtà che possa depositarsi su un alcunché di proprio e di indipendente della percezione che ne abbiamo. Anche la fisica ha contribuito a demolire ogni ultima traccia di "cosa in sé", privando di fondamento la concezione di uno spazio-tempo assoluto. La dimensione soggettiva, oggi implementata da potenti sensori tecnologici, è diventata la *misura* di tutte le cose, come nel detto di Protagora: "L'uomo è la misura di tutte le cose, per ciò che esse sono e per ciò che non sono."

Così, anche nei fenomeni di *déjà vu*, tosto ci affrettiamo a classificare come disturbo quella sensazione che ci coglie quando crediamo di avere già visto un paesaggio che vediamo per la prima volta. Eppure quel paesaggio esisteva *davvero* anche prima! Anche se noi non lo abbiamo mai guardato! Eppure a nessuno psicologo si è mai esposto con un paziente in questi termini: "Guardi che lei ha solo percepito la realtà in sé: ha colto l'eternità che alberga nell'anima di tutte le cose!"

Forse questo è il modo infantile con cui noi all'inizio abbiamo percepito il mondo. Il bambino percepisce la "cosa in sé" vale a dire *sub specie aeternitatis*, come lo sguardo di un Dio. Nel *déjà vu* forse due modalità di percezione, quella dell'adulto e del bambino, si fondono insieme per un attimo. Scrive Pavese:

*Verrà il giorno che il giovane dio sarà un uomo,
senza pena, col morto sorriso dell'uomo
che ha compreso. Anche il sole trascorre remoto
arrossando le spiagge. Verrà il giorno che il dio
non saprà più dov'erano le spiagge d'un tempo.*

La rappresentazione di questo transito della coscienza da una modalità all'altra di essere nel tempo,

viene mitologicamente rappresentata come una discesa progressiva dell'anima dalla sua eterna dimora ad un ulteriore stadio in cui l'eternità, ormai svanita, si presenta come una immagine mobile e inafferrabile: il tempo che scorre inarrestabile dividendosi nelle sue tre dimensioni. Esiste un momento in cui l'anima si trascolora nel tempo? Platone caratterizza questo punto di impatto usando l'avverbio *exaiphnes* che significa "istantaneamente". Tutto avviene in un attimo e in un attimo compare davanti all'anima lo spettro del tempo.

Noi riteniamo invece che questo parto dell'anima sia molto più lento e difficile e che le due modalità della coscienza di essere nel tempo si sovrappongano prima che compaia la percezione di istantaneità, ovvero prima che nell'uomo compaia quel "morto sorriso di chi ha compreso" della poesia di Pavese.

Il punto di incontro è un continuo *stridere* di rotaie diverse. Uno stridore che produce un suono sgradevole che si colora nell'anima di emozioni struggenti e che, qualora irrisolte, si predispongono ad evolversi in senso patologico. Il momento della mescolanza tra le due forme di coscienza del tempo può essere colto in quella forma di inquietudine e struggimento che caratterizza il sentimento della *noia* adolescenziale – giornate e pomeriggi interminabili, le ore che non passano mai! Gli psicologi sostengono che il tempo si velocizza con l'età. Infine vorremmo fermarlo per frenare questo scivolare sempre più veloce verso la morte.

Dall'adolescenza si diparte il viaggio che conduce alla piena "maturità temporale". E' circa attorno a quella età che noi nasciamo "temporalmente" ed entriamo nella nostra stessa storia. E' nell'arco di tempo che va dai 15 ai 25 anni che si concentra anche la maggior parte degli episodi di "già visto" spesso associati ad eventi del tutto banali (3).

La *noia* rappresenta il tempo incompiuto e può essere definita come un infinito presente che contiene in sé anche l'*infinitamente atteso* (come senso di ansia ed irrequietezza) e l'*infinitamente perduto* (il senso della nostalgia). Vediamo quindi che le tre dimensioni del *tempo storico o scorrevole* (presente-futuro-passato) sono tutte presenti in *potenza*, vale a dire circonfuse di un alone di infinità e indeterminatezza. Tutto è già infinitamente stato e tutto è già infinitamente accaduto.

Qualcosa "avviene" prima ancora che accada, e qualcosa "si perde" prima ancora di averlo ottenuto.

Dovremo far memoria di questa aggrovigliata dialettica della noia perché essa probabilmente ancora agisce come supporto nella produzione delle sindromi di *prescienza* e *deja-vu* (che dovrebbero essere studiati assieme). Secondo questo scenario esse dovrebbero essere causate da una improvvisa irruzione di una modalità “pre-ippocampale” di processare il tempo dentro una modalità “ippocampale”. Il disturbo dell’attività dell’ippocampo dovuta ad una attività elettrica disturbata, nel caso della epilessia lobo-temporale, resetterebbe il sistema della gestione della temporalità, retrocedendo la coscienza al conflitto primario tra la sua impotenza a processare il tempo (il suo interno *non-tempo*) e l’ordine attuale degli eventi.

Stream casuale e caotico dei dati corticali e loro ordinamento sequenziale

Già da una serie di esperimenti condotti negli anni '50 Wilder Penfield scoprì che era possibile, con opportune stimolazioni dei lobi temporali, produrre gli stessi effetti, sul piano psichico, pari a quelli provocati da una crisi epilettica (4). L'ipotesi formulata fu allora che la scarica fosse in grado di evocare uno *stream* di coscienza, come veniva definito da James. Stimolando vari punti della corteccia temporale è possibile simulare molti stati di alterazione psichica solitamente associati ad una epilessia lobo-temporale (allucinazioni, *déjà vu*, *jamais vu*, panico, esperienze *out of body*, illusioni percettive e posturali). Come nel caso dell'esperienza *out of body* sembra mancare il principio ordinatore dello spazio, così nel *deja-vu* (e simili) sembra mancare l'apporto di un ordinatore del tempo. Ciò non toglie che quei contenuti “psichici” siano disseminati lungo il tratto che viene forzato a risuonare. Come nei sogni, essi emergono in modo disordinato. Potremmo da ciò intuire che la stimolazione unilaterale e casuale della corteccia, in assenza di una guida, al di fuori di un contesto motivazionale e in assenza di moduli qualificati ad ordinare e ad interpretare quei dati, genera un effetto caotico.

Però, l'esperimento di Penfield ha mostrato che la stimolazione di questo o quel punto della corteccia, è in grado di evocare una sequenza di “contenuti psichici” come da una scatola magica, e addirittura una cascata di “ricordi” di cui la persona non era consape-

vole. Ciò induce a pensare che una parte della nuda materia cerebrale (materia che assume configurazioni sempre diverse da individuo e individuo) sia “memoria consolidata” - rappresentazione *calcificata* di storie passate, come i cerchi del tronco dell'albero - e forse, per alcuni tratti ancora più profondamente incisi, anche del passato della *specie*. Queste incisioni devono però essere lette, decodificate, disposte nel giusto ordine al fine di produrre sequenze coerenti o *stream di coscienza* coerenti. La ricerca dei “lettori” che agiscono al fine di generare sequenze coerenti e controllate comporterebbe uno sforzo immane di studio e di conoscenza. La corteccia cingolare, tra le sue molteplici funzioni - in quanto importante interfaccia sollecitata a rilevare e a modulare conflittualità interne al sistema - senz'altro avrà un suo ruolo nella restituzione di uno *stream* coerente di dati. Però noi pensiamo che un importante lettore e depositario dei misteri della corteccia sia proprio l'ippocampo - la struttura che insieme alla corteccia si è co-evoluta e che intrattiene con essa un fitto dialogo corrente, sotto molti aspetti ancora misterioso.

Se l'ippocampo, al pari di una chiromante che legge la mano, è in grado di leggere la corteccia del cervello traducendo i suoi grafi neuronali in rappresentazioni caratterizzate da determinazioni temporali - in “storia vissuta” - allora non è escluso certamente che, opportunamente stimolato, possa anche tentare di leggere non solo ciò che è stato scritto nell'età della prima infanzia, ma anche ciò che non è stato scritto da esso stesso, ma che comunque si trova da sempre, da millenni, codificato in architetture neuronali. Il cervello che ci portiamo dentro ha visto e ascoltato molte più cose di quelle riportate dai nostri sensi. Si potrebbe ammonire i neurologi e gli psicologi (visto che i filosofi sono già stati da tempo ammoniti) con la celebre frase di Shakespeare: “Ci sono più cose in cielo e in terra, Orazio, di quante ne sogni la tua filosofia.”

Dimensionamento del tempo. Il sentimento dell'Irreversibile e la fluidità temporale

Sono però congetture, perché in effetti un ruolo diretto dell'ippocampo come agente in grado di interpretare e trasformare scritte corticali in rappresentazioni di coscienza si discosta dalla maggior parte

delle teorie sul rapporto mente/cervello che tendono a collocare il “seme” della coscienza nel sistema talamico-corticale. Esiste tuttavia anche una “ipotesi ippocampale” di J. A. Gray” - *Gray's Hippocampal Predictor model*, secondo cui le determinazioni della coscienza sarebbero riconducibili ad un sistema di proiezione alimentato dal sistema limbico (e in particolare all'ippocampo) atto a rendere disponibili (e perciò rappresentabili) scenari “virtuali” indispensabili per pianificare azioni future. Essa è dunque figlia dall'affanno e della cura: l'ansia è il principio della sua malattia che, qualora si aggravasse nella impossibilità di sopportare il futuro, può tradursi in una malattia mortale (5).

L'ippocampo leggerebbe nel passato per scrivere nel futuro. Questa tesi adatta alla nostra visione generale che mette in connessione il processo di sviluppo della coscienza alla implementata capacità del cervello di processare l'ordine temporale. E con ciò torniamo al nostro adolescente in preda a quella forma di inquietudine che è la noia, posto di fronte a quella che Nietzsche chiama “l'orrendo sentiero”. Egli deve traghettare l'anima dall'eternità al tempo, ed affinché ciò possa avvenire è necessario che “accada qualcosa” che *spezzi* l'infinità della noia e spinga l'esistenza a navigare.

Nel progresso di temporalizzazione della coscienza, nel tragitto che conduce oltre l'adolescenza, infine accade effettivamente “qualcosa” – sia pure un evento insignificante - *intriso di storicità* che agisce da ponte o stimolo o urto in grado di *sospingere* la coscienza definitivamente dentro il mondo. E' forse in questo momento che subentra nella coscienza la percezione della fuggevole istantaneità - dell'*exaiphnes* - vale a dire il senso della *scorrevolezza* e fuggevolezza che non è possibile trattenere. E' su questo punto di volta che inizia la progressiva *separazione reale* del Prima e del Dopo.

L'evento che è in grado di sprigionare questo effetto – poco importa quale sia – potrebbe essere inteso come una forma di infrazione o di trasgressione. In fondo la nostra storia inizia con un atto di trasgressione o di disubbidienza agli dei. Però non è necessario l'intervento di Dio o di Giove, di Adamo o di Prometeo. Disobbedire a Dio oppure rompere volutamente un prezioso antico vaso cinese sono gesti equivalenti. L'importante è questo confronto con l'Irreparabile, perché solo messa di fronte all'Irreparabile la coscienza

è in grado di *separare* definitivamente e per sempre il Prima dal Dopo. Attraverso questa fessura l'esistenza entra nel tempo della storia, che da quel momento inizia a fluire.

La trasgressione è una forma di provocazione indirizzata contro il mondo affinché esso riveli la regola interna che eternamente lo governa: la forza del principio di causalità – l'antecedente e il conseguente. La “terribile conseguenza” che si ripercuote sul destino del soggetto, nello stesso tempo collega la sua esistenza al meccanismo inesorabile che governa tutte le cose.

Tra neuroscienze e fenomenologia

Il nostro “andirivieni” tra mente e cervello non nasconde un tentativo di sovrapporre processi mentali a processi neuronali. Anche se le sue sfere sono inesorabilmente agganciate e addentellate, oltre a costituire impresa impossibile identificare tutti i “dentini” di aggancio della cerniera e stabilire le modalità di aggancio, nello stesso tempo bisogna riconoscere che la coscienza è una forma di linguaggio generato per interagire e reagire *con altre coscienze* e quindi predisposta a reagire *soprattutto a se stessa* e alle sue determinazioni. Di solito si parte dalla convinzione che debba esistere un solo linguaggio adottato dalla natura per tessere le sue trame. Invece non è così. La natura - così come il Padreterno - è poliglotta. La *Teoria dei Colori* di Goethe mostra come persino la distribuzione dei colori costituisca un “linguaggio”, per certi aspetti “rigoroso”! Un rigore fenomenologico!

Inoltre è necessario notare che la “velocità” della coscienza è molto più lenta rispetto alla velocità del cervello. Non solo riguardo al tempo – per cui l'“istante” della coscienza non è certamente misurabile in millisecondi! – ma ad esempio affinché nasca un *qualia*, ad esempio affinché una stimolazione di retina si traduca in una percezione visiva, sono necessari 250 millisecondi. Questi “ritardi di coscienza” non agevolano certamente il lavoro del tennista che deve rispondere al servizio del suo avversario con la pallina che viaggia a 200 chilometri orari!

Quindi è necessario che la retina solleciti il sistema motorio a rispondere *prima* che si perfezioni l'atto di coscienza. Come osservato da Libet nel suo noto

esperimento – che ha ravvivato in pieno XX secolo il dibattito vetero-teologico sul libero arbitrio – (6) il cervello si muove in piena autonomia non aspettando gli ordini della coscienza. Ovviamente la domanda che sorge spontanea è questa: “*A che serve la coscienza se in fondo il cervello (e il resto del corpo) è in grado di cavarsela da solo?*” Semplici segnali provenienti dal mondo esterno e interno verrebbero comunque processati dalla macchina generando risposte adeguate. Probabilmente (anzi, assai certamente!) la natura ha però ritenuto che una semplice reazione meccanica non fosse sufficiente a garantire una migliore efficienza del sistema. Un suono è in grado di suscitare *anche* rappresentazioni non sonore, ma visive, e un profumo è in grado di evocare scenari, ricordi ed emozioni riferiti a contesti oggettivi che non esistono più. Come fanno le onde sonore a tradursi in immagini? E non solo! La capacità di rappresentare *mondi possibili* e di confrontare situazioni e opportunità diverse richiede la capacità di ridurre il mondo a una *dimensione portatile*. Non solo, ma se per alcuni processi il cervello batte la coscienza in velocità, in altri casi il “messaggio” veicolato in *modalità fenomenologica*, può essere più veloce e più efficace sul piano semantico poiché la modalità fenomenologica consente di inviare messaggi complessi, già assemblati.

Indubbiamente deve esistere una chiave che consente tradurre il rigore fenomenologico in un rigore fisico o fisiologico. Però questa chiave è preclusa alla conoscenza a causa della proibitiva complessità del sistema; avrebbe poco senso invero tentare di spiegare la mente analizzando il cervello perché il cervello si presenta a noi molto più oscuro della mente stessa. Inoltre, più un sistema è complesso e più è in grado di produrre lo stesso risultato attraverso procedure diverse, se non addirittura *opposte*. Un sistema può dirsi perfetto e compiuto in sé quando tutto è in grado di generare tutto!

L'analisi fenomenologica finora condotta ha inteso evidenziare la presenza di una problematica di fondo della coscienza nel vivere il tempo – nell'essere nel tempo. Questa dimensione categoriale o “trascendentale”, a nostro avviso, *precede* ogni discorso sulla memoria, per cui noi riteniamo che si debba interpretare sia il *déjà vu* che la *prescienza*, come un disturbo pre-categoriale (in altri termini: sub-corticale o limbico). Il

caso citato (2) del giovane inglese affetto da sindrome ansiosa il quale vive in un perpetuo *déjà vu*, contribuisce a dirottare la nostra analisi dal campo della memoria a quello della temporalità. L'ansia è un sintomo classico e diffuso che tradisce il *cattivo modo* sistemico di essere nel tempo.

Lo scenario che è venuto a delinearci nella ricerca si è inoltre arricchito di altre determinazioni. Lo *sdroppiamento del Medesimo*, che si manifesta nel *déjà vu*, dove si presenta con determinazioni temporali, è in realtà il primo principio della conoscenza ($A=A$) e nello stesso tempo è anche il principio della *autocoscienza*. Nello stesso tempo noi abbiamo suggerito che ciò che quello stato d'animo che caratterizza il *déjà vu* e che gli psicologi definiscono con la parola “famigliarità”, debba essere piuttosto inteso come una forma di *attrazione*. “Attrazione” non solo richiama la sfera dell'*eros* ed il rapporto erotico – la cui componente principale è proprio l'esclusività del rapporto con l'oggetto, ma *attrazione esclusiva* è lo stesso di $A=A$ e del rapporto che ognuno intrattiene con se stesso. In un certo senso siamo di fronte ad uno scenario concettualmente omogeneo.

La corteccia insulare. Il rapporto con se stessi

Questa costellazione concettuale sembra indirizzarci verso una associabile costellazione neuronale, alllocata nel centro del cervello, distribuita su più moduli, ma che ha il suo centro di controllo principale nella corteccia insulare. In questo modo noi ritorneremmo nello scenario classico di studio dei disturbi LTE, discostandoci da quello proposto dal *team* di O Connor discusso nella prima parte (7). Partiamo quindi da una ricerca parallela condotta da un *team* italiano.

Trattasi di una sperimentazione compiuta dai ricercatori dell'Istituto di bioimmagini e fisiologia molecolare del Consiglio nazionale delle ricerche (Ibfm-Cnr) di Catanzaro in collaborazione con l'Istituto di neurologia della locale Università *Magna Graecia*. Come appena accennato, lo studio ha seguito il percorso classico della ricerca su questi temi riconducendo le cause della sindrome all'interno del quadro patologico in cui essa si manifesta con maggiore ricorrenza e frequenza, vale a dire in presenza di disturbi a carico delle

regioni temporali del cervello (8). La ricerca si prefigge in particolare lo scopo di evidenziare i correlati neuro-nali afferenti alle manifestazioni di *déjà vu non* patologico rispetto a quello patologico.

Se il *déjà vu* non è ascrivibile, almeno riguardo al suo *trigger* originario, ad una *défaillance* della memoria, ma piuttosto un *crash* nel sistema di *tracking* del tempo, allora è l'ippocampo (e la rete a cui esso è connesso) ad essere *in ultima istanza* chiamato in causa, sia nel caso di *déjà vu* patologico che non patologico. Senza l'attivazione di un più vasto circuito che disturbi l'attività ippocampale non dovrebbe verificarsi alcuna manifestazione di disorientamento temporale. L'ippocampo è anche un *generatore di memorie*, vale a dire è in grado di convertire delle associazioni semantiche, conferendo loro una rappresentazione temporale – vale a dire esso guarda il mondo “con gli occhiali del tempo” – e quindi sarebbe spiegabile il fatto per cui, in una fase di sovraeccitazione di questo modulo vengano generate memorie *inesistenti* – e cioè viene presentato alla coscienza, in forma di memoria, ciò che memoria *non è*.

Quindi, in teoria poco importa, solo per principio, se l'attività di disturbo dell'ippocampo abbia origine patologica o non patologica. Le cause “patologiche” sono però note, quelle non-patologiche invece non sono così certe. Ed è infatti su questo fronte che noi intenderemmo più approfonditamente scavare. Avere spostato l'attenzione sulle frontiere dell'*eros* e della conoscenza, può sembrare un salto un po' troppo brusco e non confortato da alcuna precedente ricerca o fonte (che non sia prettamente filosofica).

Sul piano strutturale e anatomico, esiste una certa criticità a carico delle stesse aree – in particolare l'area temporale – tra soggetti epilettici e non epilettici affetti da episodi di *déjà vu*. In particolare, uno studio precedente (9) mostrava significative riduzioni della materia grigia in regioni corticali e subcorticali, con predominanza delle regioni mesiotemporali, in soggetti sani con esperienze di *déjà vu*. Nelle suddette regioni il volume della materia grigia era infatti inversamente correlato alla frequenza degli episodi. Ovviamente trattasi di un dato da interpretare. Gli autori ritengono che il decremento della materia grigia in questi soggetti affetti da esperienze di *déjà vu* riduca la funzionalità ippocampale.

Lo studio successivo di Labate e colleghi intende approfondire ulteriormente la ricerca di ulteriori cri-

teri di differenziazione tra le esperienze di *déjà vu* in soggetti affetti da patologie di tipo epilettico rispetto a soggetti “sani”. Gli autori rilevano in questo tipo di soggetti anomalie morfologiche nella parte anteriore insulare. Questa regione viene considerata come parte del sistema limbico e quindi particolarmente coinvolta nella gestione dei processi emozionali; essa rappresenta in un certo senso una interfaccia che riceve informazioni dal corpo e interviene nella trasformazione degli stati viscerali in “sensazioni” coscienti (come suggerisce Damasio). La funzione principale sembra dunque strettamente connessa alla esperienza immediata dei propri stati soggettivi – ciò che in un contesto più astratto e filosoficamente raffinato potrebbe essere inteso come la base dell'*autocoscienza*.

Gli autori suggeriscono l'ipotesi che un aumento del volume insulare possa agire come elemento di disturbo della rete di relazioni complesse che attraversano il sistema e che i disturbi nel processo rievocativo siano l'effetto di una connettività alterata. Gli autori citano infine, come particolare curioso, l'aumento del volume insulare anteriore riscontrato nei soggetti dediti alla *meditazione*. Questo particolare, che è apparso in sé trascurabile, ha viceversa attratto la nostra attenzione, perché è attraverso la meditazione che l'individuo instaura un rapporto più stretto con se stesso: è il momento in cui la coscienza si fa autocoscienza e l'individuo celebra in tal modo lo *sposalizio* con se stesso, sdoppiando la propria originaria unità.

Questo fatto per cui gli stessi processi fisiologici di gestione della salienza siano comuni al *déjà vu* ad allo stato di meditazione “trascendentale”, consente di compiere una ulteriore riflessione di rilevanza filosofica e cognitiva. Noi non abbiamo la capacità di gestire un oggetto senza averlo collocato in una successione temporale (Kant). In altre parole: non siamo in grado di concepire un *inizio assoluto* – un *Prima* che a sua volta non sia contemporaneamente anche un *Dopo* di un *Prima* precedente. Non riusciamo pertanto a pensare un mondo – l'oggetto del nostro sapere – che possa avere avuto un inizio da sé, autogenerandosi. All'inizio del mondo dovremmo porre il nulla. Ma il nulla non è pensabile come oggetto della coscienza, visto che la coscienza è necessariamente coscienza *di qualcosa*. La soluzione che si è presentata alla coscienza al fine di risolvere il problema dell'Inizio è stata di porre *se stessa*

come il vero inizio e principio assoluto di tutte le cose. All'inizio del mondo è dunque esistita la *coscienza del mondo* (Dio stesso), oltre il quale non ha più alcun senso risalire perché il nostro desiderio di sapere si appaga. Ed è per questa ragione che non sarà mai possibile spiegare come *un cervello* possa “produrre” coscienza – nessuna spiegazione sarà mai credibile – perché tra i due termini quello più forte e che tiene tra le mani la “chiave” dell'Inizio, è la coscienza stessa. La coscienza che pone se stessa come oggetto è appunto l'auto-coscienza e nell'autocoscienza, non solo il soggetto e l'oggetto si identificano, ma anche il Prima e il Dopo *si fondono insieme*.

La falsa familiarità

Il senso della “familiarità” non è pregiudizialmente connesso ad un atto della memoria. Infatti avevamo in precedenza osservato la contraddizione implicita nel fatto che i nostri sensori andassero preventivamente a individuare qualcosa di familiare in un ambiente totalmente nuovo ed estraneo. La reazione spontanea sarebbe infatti quella contraria, tendente cioè a riservare maggiore attenzione alle componenti di novità anche perché potenzialmente carichi di insidie. La reazione emotiva più attendibile sarebbe piuttosto una crisi d'ansia. Come abbiamo visto, nel caso del giovane che vive perennemente dentro una bolla di *déjà vu* permanente, uno stato ansioso sarebbe in grado di generare una emozione contraria, vale a dire di trasformare in un alcunché di familiare ciò che è infinitamente pauroso (il mondo).

Questo senso di familiarità – presente nel *déjà vu* – potrebbe essere dunque una illusione generata dal perturbamento del sistema emozionale nel suo complesso, vale a dire da una sollecitazione anomala locale che si ripercuote sui moduli collegati. Verrebbe per questa via sollecitato anche “l'organo della familiarità” – se ci è consentito questo modo di esprimerci. Si tratterebbe di una familiarità *fasulla* o patologicamente sollecitata. Come tale non avrebbe alcun rapporto con la memoria.

Riconoscimento di familiarità e rievocazioni di memoria non sono la stessa cosa, anche se non è facile distinguere questi due momenti. Nella demenza di

Alzheimer, dove le strutture della memoria vengono progressivamente intaccate, uno dei sintomi più drammatici nelle fasi acute della malattia è caratterizzata dal fatto che il soggetto non riconosce nemmeno se stesso allo specchio e a volte si infuria contro la sua stessa immagine riflessa cercando di inferire su di essa quasi essa fosse il ritratto di un minaccioso aggressore. In generale nulla appare familiare, nemmeno la casa da sempre abitata. Tutto diventa *jamaïs vu*. $A=A$ diventa $A \neq A$. Non si tratta però di una semplice dissociazione del Medesimo di natura esclusivamente intellettuale. L'aggressività e l'eccesso di agitazione che accompagnano il senso di estraneità rivela che ad essere interessata sarebbe piuttosto la regione limbica entro la quale si dovrebbe agire il meccanismo atavico di allarme per cui il non-riconoscimento si traduce immediatamente in un atto aggressivo.

Al riconoscimento della “familiarità” provvedono invero regioni specifiche della regione temporale (l'area peririnale e entorinale), distinte dall'ippocampo il quale rappresenta l'organo principale di ricostruzione dei ricordi (10). Da ciò si è stati portati a ritenere che il “segnale anomalo” in grado di suggerire la rappresentazione di una falsa familiarità debba essere originato da una attivazione positiva di quelle aree. La conferma sperimentale viene da una ricerca in cui la stimolazione artificiale delle sopraccitate regioni ha prodotto oltre alle classiche risposte emozionali, anche altre risposte specifiche caratterizzate da manifestazioni di reminiscenza, di *déjà vu* e *déjà vecu*. Questi ultimi in particolare sono stati provocati da stimolazioni della corteccia entorinale, mentre la reminiscenza viene evocata da una stimolazione della corteccia peririnale (11).

Quindi – almeno nel caso di *déjà vu* patologico – il senso di familiarità non sarebbe connesso ad una falsa associazione semantica elaborata dalla memoria, bensì potrebbe anche essere di natura *illusoria*, suscitata da una anomala stimolazione della corteccia rinale provocata dalla perturbazione generale del sistema.

La stessa sensazione potrebbe essere indotta anche da altri tipi di eccitazione originate da altre fonti del più vasto circuito limbico, non escludendo una forma di *incantamento*, di aspirazione dell'anima che si appropria di una sensazione che *da sempre* avrebbe desiderato fosse sua. Perciò essa vede la differenza temporale quasi come una distanza o una barriera da

abbattere per ricostituire una simbiosi esclusiva – ed è forse la barriera più dura da abbattere o da superare perché disegnata da una matita metafisica.

Il circuito della salienza

Dovremmo esaminare questo “più vasto circuito” che – dalla ricerca di Labate e colleghi – dovrebbe trovare nella corteccia insulare anteriore un importante nucleo di riferimento. La corteccia insulare è una componente integrale del processo neurologico coinvolto nella interocezione, nella generazione di un momento emozionale nel tempo – di un “sentirsi” attraverso la percezione del proprio stato psicofisico (12). La parte anteriore della corteccia insulare – la stessa implicata nella fenomenologia sindromica qui considerata – svolge anche una importante *funzione anticipatoria* o preparatoria (13). Questa funzione “anticipatoria” ha indotto gli studiosi a ritenere questa area particolarmente implicata nella genesi di disturbi caratterizzati da un eccessivo e non giustificato stato di apprensione (14).

Questa area non solo riceve informazioni interoceptive, ma è anche in grado di generare modelli previsionali che forniscono all’individuo segnalazioni su come il corpo si sentirà – similmente ai *loop* dei “come se” dei *marker* di Damasio. Secondo questa ipotesi, la regione insulare anteriore sarebbe in grado di istanziare sensazioni corporee senza avere ricevuto *input* periferici. Nel caso del tocco, ad esempio, si è costata una attivazione di questa area negli istanti *precedenti* al contatto, come se lanciasse un *segnale previsionale* sulla intensità dello stimolo aspettato, forse al fine di favorire l’integrazione di esperienze sensoriali ed emozionali conciliandole con le esigenze del proprio stato interno. Le sindromi ansiose – che a loro volta sono alla base di una più vasta gamma di patologie – potrebbero essere messe in connessione ad una eccessiva intensità del segnale previsionale, vale a dire da una sopravvalutazione dell’impatto che i dati provenienti dal mondo esterno possono avere sul nostro mondo “interiore”.

Questa funzione del sistema di salienza è detto “switching”, vale a dire una attività di “internamento” o “interiorizzazione” per cui i risultati dell’attività di ampie reti cerebrali volte alla gestione dell’esperienza esterna vengono riconvertiti e rimodulati in processi

interiormente orientati. Il circuito che fa capo all’isola di Reil è prettamente quello che viene altrimenti definito “circuito di salienza”, vale a dire un sistema di filtraggio e di amplificazione degli stimoli su molti percorsi che viaggiano dal *milieu* interno o dal mondo esterno verso la coscienza. Il filtro incrementa risposte soprattutto per quegli stimoli che sono *infrequenti* nello spazio e nel tempo e che richiamano una maggiore attenzione (15).

Questa particolare sensibilità del sistema nei confronti del nuovo e dell’insolito giustifica – almeno per mera associazione di idee – l’incremento dell’attività insulare riscontrato in soggetti particolarmente predisposti a provare esperienze di *déjà vu* a fronte di situazioni del tutto nuove. Si potrebbe ipotizzare che il disturbo nella rappresentazione temporale dell’evento, che scuote alle radici le strutture che sostengono la base storica della coscienza, possa essere sollecitato da un *eccesso* di risposta del sistema a fronte di un flusso di dati che si caratterizza per la sua novità. Tuttavia, se il circuito che gestisce i segnali previsionali è per sua natura estremamente sensibile, *ogni evento* viene percepito come insolito e come uno sbarramento che la *coscienza* incontra nel suo percorso di ingresso nel tempo mondano. In questo caso il sistema di gestione della sequenzialità viene inibito e compresso.

Anche il *principio di causalità* – la nostra primaria risorsa cognitiva – viene trasferito nella sfera della immaginazione: la persona è avviluppata in un *loop* di cause immaginarie con le quali è chiamata ad interagire (come nelle sindromi ossessivo-compulsive). Il temperamento ossessivo combatte in nome di una identità e integrità mitologica, per cui deve sempre tornare indietro a raccogliere se stesso dalla sua stessa dispersione temporale. La coazione a ripetere – che troviamo anche nei vari rituali religiosi – ha un significato scaramantico, conservativo e protettivo. Il Dopo e il Prima anche in questo caso si identificano, pur raggiungendo la loro identità *ripetendo* ossessivamente il Medesimo. Troviamo anche in questo caso, nella fedeltà ripetuta di gesti rituali, una *celebrazione della salienza*, connessa alla rievocazione di un evento originario che è stato in grado di mettere in moto il ritmo del tempo.

Il racconto del “Dio che si è fatto Uomo” – *l’evento prodigioso* collocato nel nucleo centrale della ideologia filosofico-religiosa dell’Occidente – è il racconto

allegorico del *bambino* che diventa adulto – come nella citata poesia di Pavese – e che deve infine confrontarsi con l'Evento o con l'Insolito affinché la struttura “a priori” del tempo possa venire modificata per trasformarsi in una piattaforma di sviluppo della coscienza storica. Si passa dalla ripetizione del Medesimo propria della *noia* – dove il Prima e il Dopo si pareggiano nella immobilità del *futuro che non viene* e del *passato che non passa* – ad una struttura della ripetizione del Medesimo come prodotto di una ripetizione ossessiva dell'evento saliente che ha fatto irruzione nel sistema, presentandosi come *l'assolutamente insolito*, contrassegnando con ciò il passaggio della coscienza da una modalità a-storica di processare il tempo, ad una modalità “storica”.

Il *déjà vu* – come abbiamo più volte accennato – si presenta come una forma della ripetizione del Medesimo e viene evocato, secondo la nostra interpretazione, quando viene empiricamente eccitato il punto di origine della *coscienza storica*. La sua comparsa, come attestato anche dai riscontri di *imaging* negli studi sull'epilessia, è da riferirsi assai probabilmente alla attivazione di quella fluida rete interna alla regione limbica e paralimbica che Edelman definiva “sistemi-valore” e che trovano soprattutto nella corteccia insulare un centro di equilibrio e di bilanciamento tra l'esperienza interna ed esterna. L'isola di Reil rappresenta anche un importante centro di *feedback* del sistema viscerale. Nel caso della epilessia lobo-temporale la comparsa del disorientamento temporale è tra i sintomi che si accompagnano ad altri disturbi a carico del sistema autonomico, quali ad esempio l'aura epigastrica.

La porta della memoria. Conclusione

La sollecitazione anomala del circuito della salienza può però provenire da molti punti interni alla vasta e articolata rete del sistema stesso, dove si prefigurano non solo scenari negativi – connessi alle sindrome di tipo ansioso e relative evoluzioni in senso patologico – ma anche scenari positivi, con particolare riferimento alla sfera dell'*eros*. In questo caso la *salienza* acquisisce il particolare carattere della *attrazione esclusiva*.

Noi siamo indotti a ritenere che il *déjà vu* non patologico abbia soprattutto questa origine, ossia deb-

ba essere inteso come una forma di *incantamento*. Il termine “eros” va inteso nella sua accezione universale, come un tipo di trasporto verso l'oggetto che è in grado di instaurare un legame esclusivo, o di magica attrazione. Anche un quadro, un paesaggio, una circostanza possono generare questa forma di attrazione.

Ma soprattutto il primo oggetto d'attrazione siamo proprio ... noi stessi. Nel rapporto di autocoscienza noi ci leghiamo per sempre a noi stessi in forma esclusiva. L'autocoscienza diventa quindi lo scenario allestito di una specie di *déjà vu* permanente. Guardando dentro di noi abbiamo sempre l'impressione di esserci già visti da sempre: *Io=Io, A=A!* Questo nostro interno, solitario, *déjà vu produce memoria*. Più ci approfondiamo in noi stessi e più sprofondiamo nei vortici della memoria. Come abbiamo scritto in una riga all'inizio, il *déjà vu*, in quanto sdoppiamento del Medesimo in un Prima e in un Dopo, è la forma più semplice e primitiva di impianto della memoria – il “presente ricordato” di Edelman – una *apertura* che si apre nel seno stesso del presente, da quale sgorga il tempo, come un fiume che ci porta via, come il vento del noto verso di Dante:

*Guido, i' vorrei che tu e Lapo ed io
fossimo presi per incantamento
e messi in un vasel, ch'ad ogni vento
per mare andasse al voler vostro e mio.*

Il circuito della salienza è una rete che si estende nello spazio limbico fino a comprendere i gangli della base, la sostanza nera e il tratto ventro-tegmentale. E' un sistema a forte connotazione dopaminergica, a sua volta implicato nella gestione dei meccanismi di anticipazione e di *aspettativa gratificanti* (e perciò di gestione del tempo nel suo aspetto dinamico o “elastico”). Inoltre il fascicolo che corre tra il nucleo accumbens e l'area VT è un corda sensibile in grado di generare uno *stress* edonico spesso connesso al “colpo di fulmine” del *romantic love* – atto quindi a generare un *picco* di salienza. La coincidenza tra un flusso di dati sensibili e la contestuale sollecitazione di questo tratto può provocare uno “*stress* edonico” che a sua volta è in grado di condizionare la ritmica di *scorrimento temporale* dell'esistenza – e cioè la storicità stessa della coscienza – dal momento che uno *stress* edonico può generare un rapporto di *dipendenza a lungo termine* –

tra cui la dipendenza amorosa. Anche in questo caso, l'evento "insolito" proietta l'esistenza nel vortice di una storicità costellata di eventi ripetitivi, ciascuno costituisce la fine, ma nello stesso l'inizio, di una eterna attesa del Medesimo.

La rappresentazione di una *storia* che sgorga dall'interno stesso del circuito di salienza, nella forma di un originario incantamento, è ciò che avviene ogni notte nel sogno. Lo stesso circuito in precedenza citato è infatti attivo nei sogni, nella fase Rem del sonno. Anzi viene ritenuto essere la vera causa del sogno, al punto che inibendo il trasporto dopaminergico, anche qualora la fase Rem del sonno fosse attiva, il soggetto non sogna (16). Anche in questo caso il ponte tra "patologico" e "non patologico" è molto stretto. Un elevato trasporto dopaminergico è parimenti rilevabile in pazienti affetti da epilessia lobo-temporale (17). E' nota comunque l'implicazione del circuito dopaminergico nella alimentazione di stati di coscienza di tipo allucinatorio – quali appunto il sogno o altri fenomeni di alterazione patologiche della coscienza – come si evidenzia in molte ricerche.

Il sogno rappresenta in modo emblematico l'immagine di una coscienza che sorge dal nulla, da uno *stress* edonico, o da un incantamento, per poi scorrere sviluppando la sua intrinseca storicità connettendo luci che raccoglie lungo sentieri corticali ancora attivi. E' una storicità puramente interiore: una *storia senza storia*, giacché nulla di ciò che il sogno racconta è mai accaduto. Eppure noi percepiamo questi eventi mai avvenuti come "intimamente nostri" e come se ci fossero da sempre appartenuti. Questo intimo appropriarsi di una *storia senza storia* da parte di una coscienza sorgiva, rivela la natura stessa della coscienza come pura storicità "a priori": il suo essere "storica" nel fondamento. Noi ci rammarichiamo che questa storia non sia poi quella "reale". Eppure gettando lo sguardo indietro nei secoli, verso le nostre origini, ci accorgeremo che l'umanità si è assai spesso proiettata all'interno di storie molto più immaginarie che reali.

Bibliografia

1. Milanese P.G. Sandrini G. Nappi G. Il processo di temporalizzazione della coscienza e l'esperienza del déjà vu (Parte I). *Confinia Cephalalgica* 2016; 26 (3):109-119
2. Wells C.E., Moulin C.J., Ethridge P., Illman N.A., Davies E., Zeman A. Persistent psychogenic déjà vu: a case report. *Journal Medical Case Reports* 2014;8:414-5
3. McCready W.C. Greeley A.M. *The Ultimate Values of the American Population*. Beverly Hills: Sage Publications 1976
4. Penfield W. The Role of the Temporal Cortex in Certain Psychological Phenomena *Journal Mental Science* 1955;424:451-65
5. Gray J.A. A model of the limbic system and basal ganglia: application to anxiety and schizophrenia. *Journal Cognitive Neuroscience* 1995;1:1165-76
6. Libet B. Do we have free will? *Journal Consciousness Studies* 1999; 8(9):47-57
7. Urquhart L.A. O'Connor A.R. The awareness of novelty for strangely familiar words: a laboratory analogue of the déjà vu experience. <https://doi.org/10.7717/peerj.666>
8. Labate A., Cerasa A., Mumoli L., Ferlazzo E., Aguglia U., Quattrone A., Gambardella A. Neuro-anatomical differences among epileptic and non-epileptic déjà-vu. *Cortex* 2015; 64: 1-7
9. Brázdil M., Mareček R., Urbánek T., Kašpárek T., Mikl M., Rektor I., Zeman A. Unveiling the mystery of déjà vu: the structural anatomy of déjà vu. *Cortex* 2012;4(9):1240-3
10. Bowles B. et al. Impaired familiarity with preserved recollection after anterior temporal-lobe resection that spares the hippocampus. *Proc Natl Acad Sc USA* 2007;104(41):16382-7
11. Bartolomei F., Barbeau E., Gavaret M., Guye M., McGonigal A., Régis J., Chauvel P. Cortical stimulation study of the role of rhinal cortex in déjà vu and reminiscence of memories. *Neurology* 2004;63:858-64
12. Craig B. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:655-66
13. Lovero K.L., Simmons A.N., Aron J.L., Paulus M.P. Anterior insular cortex anticipates impending stimulus significance. *Neuroimage* 2009;45(3):976:83
14. Paulus M.P., Stein M.B. An insular view of anxiety. *Biol Psychiatry* 2006; 60(4):383-7
15. Knudsen E.I. Fundamental components of attention. *Annu Rev Neurosci* 2007;30:57-78
16. Solms M. Dreaming and REM sleep are controlled by different brain mechanisms. *Behav Brain Sci* 2000;23(6):843-50
17. Rocha L., Alonso-Vanegas M., Villeda-Hernández J. et al. Dopamine abnormalities in the neocortex of patients with temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis* 2012;45(1):499-507

Il progetto “Tabula Rasa”. Disassuefazione in ambito termale nei pazienti cefalalgici in politerapia cronica

Ennio Pucci¹, Silvano Cristina², Natascia Ghiotto², Plinio Richelmi³

¹Headache Science Center - University Consortium for the Study of Adaptive Disorders and Headache (UCADH), Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, IRCCS “C. Mondino” Pavia; ²Headache Science Center - University Consortium for the Study of Adaptive Disorders and Headache (UCADH), IRCCS “C. Mondino” Pavia; ³Department of Internal Medicine and Medical Therapy, University of Pavia

Riassunto. Il Termalismo è per il Paese una risorsa fondamentale, a disposizione del Servizio Sanitario Nazionale. L’idea di utilizzare sedi termali nella disassuefazione di pazienti affetti da forme croniche di cefalea, che necessitano di “ripulire” complesse interazioni farmacologiche mediante trattamenti integrati, porta alla nascita del Progetto “Tabula rasa”. Questi pazienti necessitano di complesse strategie terapeutiche mirate alla normalizzazione enzimatica. Il Progetto prevede un “washout” enzimatico, utilizzando Integratori Alimentare Bioenzimatici e riduzione dei farmaci precedentemente assunti, sotto sorveglianza diretta, durante un periodo di due settimane in ambiente termale. Al termine della permanenza “termale” i pazienti proseguiranno a domicilio il trattamento con agenti biodinamici e verranno indirizzati a controlli periodici. L’osservazione quotidiana da parte di Specialisti nel periodo di permanenza in strutture termali consentirà di istituire strategie terapeutiche per il singolo caso.

Parole chiave: abuso di farmaci, cefalea cronica, cure termali, integratori alimentari biodinamici, progetto Tabula Rasa

DISAPPEARANCE IN THE SPA AREA IN CEPHALALGIC PATIENTS IN CHRONIC POLYTHERAPY

Abstract. For our Country Thermalism is an essential resource, available to National Health System. The idea to use thermal facilities in detoxification of chronic headache patients, who need to clean out complex pharmacological interaction, by combined treatments leads to the Project “Tabula rasa” launch. These patients need complex therapeutic strategies directed to enzymatic normalization. The Project consider an enzymatic washout, by enzymatic nutritional supplements and drugs withdrawal, under direct medical monitoring, during a period of two weeks in thermal setting. At the end of the thermal stay the patients will continue at home the treatment with biodynamic agents and will be addressed to follow-up. The daily monitoring by Headache Specialists during the stay in thermal settings will allow to establish tailored therapeutic strategies.

Key words: biodynamic nutritional supplements, chronic headache, medication overuse, Tabula Rasa project, thermal setting

EL CESE EN EL SPA EN PACIENTES CON DOLOR DE CABEZA EN LA POLITERAPIA CRÓNICA

Resumen. La Curas para el país es un recurso fundamental, a disposición del Servicio Nacional de Salud. La idea de utilizar asientos térmicos en el cese de los pacientes con formas crónicas de dolor de cabeza, que necesitan para “limpiar” las interacciones farmacológicas complejas a través de tratamientos integrados llevaron a la creación del proyecto “Tabula Rasa”. Estos pacientes requieren estrategia terapéutica complejo dirigido a la enzima de normalización. El proyecto proporciona para una enzima “lavado”, utilizando Bioenzimatici

complementos alimenticios y reducción de los fármacos previamente tomadas, bajo la supervisión directa, durante un período de dos semanas en el ambiente de spa. Al final de la “SPA” pacientes siguen el tratamiento en su casa usando agentes biodinámicas y serán dirigidos a controles periódicos. La observación diaria por especialistas en el periodo de estancia en las instalaciones del spa permitirá establecer estrategias terapéuticas para el caso individual.

Palabra clave: abuso de drogas, dolor de cabeza crónico, proyecto Tabula Rasa, suplementos alimenticios proyecto biodinámica, tratamientos de spa

Che il Termalismo sia per il Paese una risorsa fondamentale, a disposizione del Servizio Sanitario Nazionale, trova consensi trasversali in politica: ormai da molti mesi, l’Intergruppo parlamentare “Amici del termalismo”, organo che comprende più di cento fra deputati e senatori di diversi schieramenti, ha avviato un percorso di confronto con operatori del settore e attori istituzionali, finalizzato all’obiettivo primario di rilanciare l’intero comparto e il suo indotto. A tale proposito, è stata ufficialmente presentata sia alla Camera che al Senato una proposta di legge specifica sul termalismo, provvedimento, che contiene importanti misure di valorizzazione tra cui l’istituzione di una “Giornata Nazionale delle Terme d’Italia”. In questo contesto trova spazio l’idea di utilizzare sedi e tempi termali nella disassuefazione di pazienti affetti da forme croniche di cefalea in politerapia, mirata a “ripulire” complesse interazioni farmacologiche per consentire adeguate strategie di trattamento integrato, farmacologico, strumentale e massoterapico: nasce il Progetto “Tabula rasa”.

Terme: Fanucci, proposta di legge per il rilancio del settore

Il 1 febbraio 2017, presso la Sala Stampa di Montecitorio si è tenuta la conferenza di presentazione di un progetto incentrato sullo stanziamento di 20 milioni di euro annui per il triennio 2017-2019, finalizzato alla riqualificazione degli stabilimenti termali, alla istituzione della Giornata Nazionale Terme d’Italia e alla stabilizzazione della corresponsione, da parte di INPS e INAIL, delle prestazioni economiche accessorie ai propri assistiti aventi diritto a cure termali. Sono i punti-cardine previsti dalla proposta di legge per il rilancio del settore termale presentata

dall’Intergruppo parlamentare “Amici del termalismo”, depositata sia alla Camera che al Senato. L’On. Edoardo Fanucci, coordinatore dell’Intergruppo e primo firmatario della proposta di legge, ha sottolineato che “siamo di fronte ad un passo decisivo nel progetto di rilancio del settore termale reso possibile solo grazie ad un lavoro costante che ha coinvolto, nei mesi scorsi, attori istituzionali, operatori del settore e realtà territoriali, come testimoniano i tanti sindaci e società termali presenti oggi. In Italia il termalismo è una risorsa preziosa a disposizione del Servizio Sanitario Nazionale”-ha continuato Fanucci – e le cure termali costituiscono uno strumento indispensabile per contrastare una pluralità di patologie cronico-corrosive ampiamente diffuse nella popolazione, oltre a garantire la rigenerazione di un complessivo stato di benessere psicofisico per l’individuo. Inoltre il patrimonio termale nazionale può essere un’occasione di sviluppo e di rilancio del nostro PIL economico, in Italia e in Europa. Pensiamo, infatti, che dalle privatizzazioni delle società termali in mano ai Comuni e alle Regioni possa esserci una grande occasione di rilancio dell’economia nazionale. Per facilitare tale processo, la mia proposta di legge istituisce un fondo di 15 milioni annui per il triennio 2017-2018 al fine di favorire l’attuazione di politiche virtuose di privatizzazione, finalizzate al definitivo rilancio degli stabilimenti termali ancora gestiti dagli enti territoriali.”.

Pazienti cefalalgici in politerapia cronica: importanza delle strategie di washout

Farmaci analgesici assunti irrazionalmente e spesso con modalità “fai da te”, associati all’impiego di psicotropi, inevitabilmente creano una situazione di terreno

in cui diventano difficili sia l'approccio diagnostico che la corretta impostazione di strategie farmacologiche, strumentali e fisiche. Essendo il metabolismo, in senso generale, coordinato da complesse catalisi enzimatiche (i circa 5.000 enzimi che rappresentano il patrimonio della specie umana sono facilmente alterabili da interventi esterni: stress ossidativo, tossine, metalli pesanti) il nostro progetto prevede una fase iniziale di washout mirata alla normalizzazione enzimatica di almeno 10 giorni, in cui i pazienti siano sotto la stretta osservazione di Specialisti. Per evidenti motivi logistici ed economici l'ambito ambulatoriale o il day-hospital sono di difficile utilizzazione, per tale motivo si è ritenuto di utilizzare strutture attrezzate in ambienti vocati ad una ospitalità organizzata in senso sanitario e, da questo punto di vista, alberghi selezionati in ambito termale potrebbero rappresentare la sede ideale di un progetto che abbiamo battezzato "Tabula rasa", finalizzato al washout su base enzimatica. Fra i preparati a disposizione sono stati identificati i cosiddetti "Integratori Alimentari Biodinamici" (IAB: capostipite: Citozym), che di fatto rappresentano una terza via fra farmaci ed integratori convenzionali, in quanto esercitano la propria azione attivando e riportando alla normalità funzionale enzimi legati soprattutto al metabolismo mitocondriale. Frutto di avanzatissime ricerche biotecnologiche "a conversione enzimatica sequenziale", questi preparati vengono definiti "biodinamici" grazie alla loro capacità di favorire i metabolismi bioenergetici intracellulari, fondamentali per tutti gli altri metabolismi della cellula. Un'esperienza di oltre trent'anni di lavoro nel campo delle biotecnologie delle conversioni enzimatiche costituisce il know-how alla base di studi che hanno portato a identificare sia gli enzimi sia le sequenze enzimatiche che, emulando le sequenze biologiche intracellulari, hanno consentito di elaborare specifici substrati nutrizionali riconoscibili da parte degli enzimi, che possono così utilizzarli per liberarsi di eventuali antagonisti presenti nei siti attivi (metalli pesanti) ed essere nuovamente disponibili per le attività enzimatiche connesse al metabolismo glucidico e alle vie metaboliche correlate con il Ciclo di Krebs. Sono in corso importanti ricerche universitarie sull'impiego di questi preparati nel trattamento di patologie croniche e degenerative, infettivologiche ed oncologiche. Il nostro Gruppo sta utilizzando da

tempo la Terapia Complementare Cito-Enzimatica nelle strategie di "washout" di pazienti che giungono alla nostra osservazione con una politerapia in atto che impedisce di fatto l'impostazione di adeguate strategie nel trattamento di cefalee di lunga data e proprio alla luce di queste esperienze è nata l'idea di una sorveglianza diretta dei pazienti in fase di wash-out durante un periodo di due settimane, in ambiente termale.

Il progetto "Tabula rasa"

Dopo la visita iniziale ai pazienti verrà raccomandato un periodo di 3 giorni con l'assunzione mattutina e serale di 10 ml di Citozym, per complessivi 20 ml giornalieri, che dal quarto al quattordicesimo giorno verranno portati al dosaggio complessivo di 0,5 ml/kg di peso corporeo da assumere a piccoli sorsi in di 500 ml d'acqua durante l'arco della giornata. Sulla base di nostre esperienze-pilota già in questa fase sarà possibile la graduale riduzione dei farmaci precedentemente assunti, in base ad una valutazione (mediante Carta-Diaria ad hoc) del Profilo Psicologico-Comportamentale, con valutazione generale da parte dello Specialista e, laddove necessario, con sedute massoterapiche effettuate da Professionisti operanti in aderenza con il "Decalogo" Al-Ce/A.Na.M. (Alleanza Cefalalgici/Associazione Nazionale Massoterapisti), già illustrato precedentemente su questa Rivista e che qui sotto riportiamo.

1. Educare il paziente al miglioramento della propria "igiene di vita"
2. Educare il paziente al miglioramento della qualità del sonno
3. Educare il paziente ad aumentare la propria attività fisica
4. Programmare adeguato wash-out da precedenti politerapie
5. Definire caso per caso la terapia sintomatica più adatta
6. Definire caso per caso le terapie profilattiche "di fondo"
7. Valutare l'opportunità di terapie psicologiche personalizzate
8. Testare l'efficacia di terapie strumentali
9. Affiancare cicli di terapia manuale mirata
10. Raccomandabile, sempre, adeguata idratazione.

Al termine della permanenza "termale" i pazienti verranno invitati a proseguire per due mesi un protocollo basato sull'utilizzo di 0,5 ml/kg/die di Citozym, a cui verranno aggiunte la somministrazione di un altro agente biodinamico (Propulzym) al dosaggio di 10

ml/die, miscelato alla soluzione acquosa di Citozym, e 10 ml al mattino di un terzo agente biodinamico (Ergozym Plus) mirato al riequilibrio energetico e ad una necessaria integrazione vitaminica. Dopo i primi mesi di trattamento domiciliare sono previsti controlli periodici programmati, monitoring a cura del medico/dell'ambulatorio/ Centro di riferimento; orientate alla progressiva eliminazione di farmaci pregressi e alla eventuale introduzione di nuovi.

Nota Conclusiva

Il problema del wash out da terapie pregresse rappresenta un potenziale ostacolo all'istituzione di razionali strategie terapeutiche nei pazienti affetti da cefalea cronica: con l'ausilio di nuovi preparati biodinamici, in grado di modificare favorevolmente il "terreno enzimatico", inevitabilmente compromesso in tali situazioni, e con l'osservazione quotidiana da parte di Specialisti,

operanti in adeguate strutture attrezzate del circuito termale, si ritiene possibile uscire dall'empirismo operativo e istituire strategie terapeutiche razionali, mirate al trattamento dei singoli casi.

Bibliografia essenziale

1. Decalogo: Confinia Cephalalgica (1/2016, 35-37)
2. Radaelli M. Il progetto Veronesi sul Termalismo. Pianeta Salute Nov.2016:35.
3. Pucci E. Il possibile ruolo delle terapie complementari nel trattamento delle cefalee: dalle modalità "classiche" ai preparati enzimatici biodinamici. Confinia Cephalalgica 2016; Vol.26, 2:73-76.
4. Pucci E, Antonaci F, Costa A, De Cillis I, Sandrini G, Nappi G. Medicina complementare e cefalee primarie. Confinia Cephalalgica 2010; XIX(1).
5. Ghiotto N, Sances G, Galli F, Tassorelli C, Guaschino E, Sandrini G, Nappi G. Medication overuse headache and applicability of the ICHD-II diagnostic criteria: 1-year follow-up study (CARE I protocol). Cephalalgia, 2008; 29:233-243.

Le onde elettromagnetiche (Parte I)

Stefania de Matteo

Complementary Medicine Association UK www.the-cma.org.uk

Visiting Professor Saint George School www.saintgeorge.it

President HEALTHQE Consortium www.healthqe.cloud

In natura esistono campi elettromagnetici di origine naturale, come quelli prodotti dai fulmini; inoltre sulla Terra è presente un fondo elettromagnetico, le cui sorgenti principali sono la terra stessa (la forza che sposta l'ago della bussola), l'atmosfera ed il sole, che emette radiazioni IR, luce visibile e radiazioni UV. Gli esseri viventi hanno da sempre convissuto con tali radiazioni, evolvendosi in modo da adattarsi ad esse, proteggersi o utilizzare al meglio questi agenti fisici. A campi elettromagnetici di origine naturale si sono però aggiunti, al passo con il progresso tecnologico, i campi prodotti dalle sorgenti legate all'attività dell'uomo, innalzando così il fondo naturale di centinaia e migliaia di volte. La Terra risulta quindi avvolta da un'immensa ragnatela di onde elettromagnetiche che trasportano energia di diversa intensità e diversa lunghezza d'onda, che coinvolge tutti in un abbraccio più o meno intenso che crea sviluppo e progresso, ma sul quale non possiamo fare a meno di interrogarci. A tutto questo va aggiunta la considerazione che l'uomo "emette ed assorbe onde elettromagnetiche", e che l'uomo lavora sia su base chimica che su base elettromagnetica. Quindi, il nuovo paradigma per una salute deve prevedere da una parte la difesa dalle onde elettromagnetiche nocive, dall'altra l'utilizzo delle onde elettromagnetiche benefiche. Di seguito una breve panoramica di cosa sono le onde elettromagnetiche.

Parole chiave: bioinformazione, bioelettromagnetismo, onde elettromagnetiche, campo elettrico, campo magnetico

ELECTROMAGNETIC WAVES

In nature there are electromagnetic fields of natural origin, such as those produced by lightning; There is also an electromagnetic base on the Earth, the main sources of which are the Earth itself (the force that displaces the compass needle), the atmosphere and the sun, which emits IR radiations, visible light and UV radiation. Living beings have always lived together with such radiation, evolving to fit, protect or utilize these physical agents. Natural-field electromagnetic fields, however, have been added, in step with technological progress, to the fields produced from sources related to human activity, thus raising the natural background of hundreds and thousands of times. The Earth is therefore wrapped in a huge realm of electromagnetic waves that carry energy of varying intensity and different wavelengths, all of which involve a more or less intense embrace that creates development and progress, but on which we can not help to question. All this must be added to the consideration that man "emits and absorbs electromagnetic waves", and that man works on both chemical and electromagnetic basis. Therefore, the new paradigm for health must provide defense against harmful electromagnetic waves, on the one hand the use of beneficial electromagnetic waves, on the other side. Below is a brief overview of what electromagnetic waves are.

Key words: bioinformation, bioelectromagnetism, electromagnetic waves, electric field, magnetic field

LAS ONDAS ELECTROMAGNÉTICAS

Resumen. En la naturaleza hay campos electromagnéticos de origen natural, como los producidos por el rayo; También hay una base electromagnética en la Tierra, cuyas fuentes principales son la Tierra misma (la fuerza que desplaza la aguja de la brújula), la atmósfera y el sol, que emite radiaciones IR, luz visible y radiación UV. Los seres vivos siempre han vivido juntos con esa radiación, evolucionando para encajar, proteger o utilizar estos agentes físicos. Los campos electromagnéticos de campo natural, sin embargo, se han añadido, de acuerdo con el progreso tecnológico, a los campos producidos a partir de fuentes relacionadas con la actividad humana, elevando así el fondo natural de cientos y miles de veces. La Tierra, por lo tanto, está envuelta en un enorme campo de ondas electromagnéticas que transportan energía de intensidad variable y diferentes longitudes de onda, todas las cuales implican un abrazo más o menos intenso que crea desarrollo y progreso, pero sobre el cual no podemos dejar de cuestionar. Todo esto debe agregarse a la consideración de que el hombre “emite y absorbe las ondas electromagnéticas”, y que el hombre trabaja tanto en base química como electromagnética. Por lo tanto, el nuevo paradigma para la salud debe proporcionar defensa contra las ondas electromagnéticas perjudiciales, por un lado el uso de ondas electromagnéticas beneficiosas, por el otro lado. A continuación se presenta un breve resumen de lo que son las ondas electromagnéticas

Palabras clave: bioinformación, bioelettromagnetismo, elettromagnético, campo elettrico, campo magnético

Introduzione

Lo scienziato Jacques Benveniste ha detto una frase rivelatrice: “Ogni reazione molecolare chimica può essere mimata con l’elettromagnetismo”.

Dunque, con questa nuova rubrica, risponderemo alle seguenti domande:

- Che cosa è la biorisonanza?
- Perché la parola “biorisonanza” si collega sempre all’elettromagnetismo?
- E che cosa è il bio-elettromagnetismo?
- Quali tipi di onde elettromagnetiche esistono?
- E come fa l’organismo biologico a utilizzare ed emettere le onde elettromagnetiche?
- Possiamo curarci con le onde elettromagnetiche?
- Con quali strumentazioni?
- Per quali patologie?
- A che punto è la ricerca internazionale?
- A che punto è Il Servizio Sanitario Nazionale nel recepimento di queste nuove tecnologie e metodi?

Generalità

Ogni fenomeno in cui sia presente l’elettricità, in forma di corrente o di tensione, comporta la presenza nello spazio circostante di un campo elettrico e/o magnetico.

In generale, i cavi e le apparecchiature in tensione (quindi anche con apparecchiature non funzionanti) pro-

ducono campi elettrici. Invece la circolazione di corrente (apparecchiature funzionanti) comporta la formazione di campi magnetici.

Questi campi elettromagnetici possono avere effetti dannosi o benefici sulle persone; quelli dannosi sono stati battezzati comunemente come “elettrosmog”, includendo tali fenomeni nel novero degli inquinanti con cui tutti i giorni dobbiamo combattere.

L’elettrosmog viene quindi prodotto dai campi elettrici e magnetici generati da frequenza industriale, radiofrequenze e microonde, appartenenti alla sezione non ionizzante (NIR) dello spettro elettromagnetico. Sono sempre esistiti campi EM di origine naturale, come quelli prodotti dai fulmini; inoltre sulla Terra è presente un fondo elettromagnetico naturale, le cui sorgenti principali sono la terra stessa (la forza che sposta l’ago della bussola), l’atmosfera ed il sole, che emette radiazioni IR, luce visibile e radiazioni UV.

Gli esseri viventi hanno da sempre convissuto con tali radiazioni, evolvendosi in modo da adattarsi ad esse, proteggersi o utilizzare al meglio questi agenti fisici.

A campi elettromagnetici di origine naturale si sono però aggiunti, al passo con il progresso tecnologico, i campi prodotti dalle sorgenti legate all’attività dell’uomo, innalzando così il fondo naturale di centinaia e migliaia di volte.

Imputati sono innanzitutto i grandi conduttori di energia elettrica (elettrodotti ad alta, media e bassa tensione), gli impianti radar e di emittenza radio televisiva, i

ponti radio televisivi e per telefonia mobile (stazioni radio base), nonché, anche se in misura minore, gli elettrodomestici, i telefoni cellulari e, in questi ultimi anni, i satelliti in orbita geostazionaria per telecomunicazioni e per la telefonia cellulare satellitare globale.

La Terra risulta quindi avvolta da un'immensa ragnatela di onde elettromagnetiche che trasportano energia di diversa intensità e diversa lunghezza d'onda, che coinvolge tutti in un abbraccio più o meno intenso che crea sviluppo e progresso, ma sul quale non possiamo fare a meno di interrogarci.

A tutto questo va aggiunta la considerazione che l'uomo "emette ed assorbe onde elettromagnetiche", e che l'uomo lavora sia su base chimica che su base elettromagnetica.

Quindi, il nuovo paradigma per una salute, deve prevedere da una parte la difesa dalle onde elettromagnetiche nocive, dall'altra l'utilizzo delle onde elettromagnetiche benefiche.

Onde elettromagnetiche

Le onde elettromagnetiche sono il fenomeno fisico attraverso il quale l'energia elettromagnetica può trasferirsi da luogo a luogo per propagazione. Tale fenomeno di trasferimento di energia può avvenire nello spazio libero (via etere) oppure può essere confinato e facilitato utilizzando appropriate linee di trasmissione (guide d'onda, cavi coassiali ecc.).

La caratteristica fondamentale che distingue i vari campi elettromagnetici e ne determina le proprietà è la

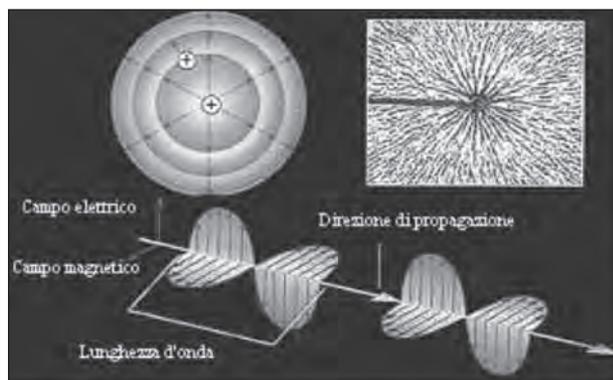


Figura 1. Le onde elettromagnetiche, secondo la teoria di Maxwell, sono fenomeni oscillatori, generalmente di tipo sinusoidale, e sono costituite da due grandezze che variano periodicamente nel tempo: il campo elettrico ed il campo magnetico. In condizioni di campo lontano i due campi sono in fase, ortogonali tra loro e trasversali rispetto alla direzione di propagazione.

Frequenza, che rappresenta il numero di oscillazioni effettuate dall'onda in un secondo (unità di tempo). La frequenza si misura in Hertz (Hz).

Strettamente connessa con la frequenza è la **Lunghezza d'onda**, che è la distanza percorsa dall'onda durante un tempo di oscillazione e corrisponde alla distanza tra due massimi o due minimi dell'onda.

Queste due grandezze, oltre ad essere tra loro legate, sono a loro volta connesse con l'**ENERGIA** trasportata dall'onda: l'energia associata alla radiazione elettromagnetica è infatti direttamente proporzionale alla frequenza dell'onda stessa.

Quando un'onda elettromagnetica incontra un ostacolo penetra nella materia e deposita la propria energia producendo una serie di effetti diversi a seconda della sua frequenza.

Sulla base di questo, lo spettro elettromagnetico viene suddiviso in una sezione *ionizzante*, comprendente raggi X e raggi gamma, aventi frequenza molto alta (> 3000 THz) e dotati di energia sufficiente per ionizzare direttamente atomi e molecole, ed una *non ionizzante* (NIR), le cui radiazioni non trasportano un quantitativo di energia sufficiente a produrre la rottura dei legami chimici e produrre ionizzazione.

Le NIR oggetto della nostra attenzione in quanto sorgenti di elettrosmog sono quelle aventi frequenze che vanno da 0 a 300 GHz, che possono a loro volta venire suddivise in:

- campi elettromagnetici a frequenze estremamente basse (ELF);
- radiofrequenze (RF);
- microonde (MO);
- campi elettromagnetici a frequenze estremamente alte (EHF).

Esistono inoltre onde EMF con frequenza ancora superiore, nell'ordine dai 301 Ghz ai Thz-TeraHertz (infrarosso, ultravioletto, luce visibile), dei Phz-Peta Hertz (radiazioni ionizzanti, come raggi X) e degli Ehz-ExaHertz (raggi Gamma)

Frequenza e lunghezza d'onda

Le onde elettromagnetiche costituiscono una delle modalità più comuni ed importanti di propagazione del campo elettromagnetico.

Esse sono caratterizzate da:

- intensità= ampiezza dell'onda
- frequenza= numero di cicli di onda completi che si susseguono nell'unità di tempo (Hz)
- lunghezza d'onda= distanza nello spazio tra due massimi (o minimi) successivi dell'onda. La lunghezza d'onda λ di un campo elettromagnetico (in metri) è definita da: $\lambda = c/f$ ove c è la velocità della luce (300.000 km/s), f = frequenza (in kHz).

Quindi minore la frequenza, più grande la lunghezza d'onda; possiamo facilmente costruire la Tabella 1.

Suddivisione campo frequenze (Tabella 2, Figura 2)

Unità di misura per i campi elettromagnetici (Tabella 3)

Tabella 1. Tabella frequenza / lunghezza d'onda

Frequenza	Lunghezza d'onda λ
50 Hz	6000 km
100 kHz	3 km
300 kHz	1 km
1 MHz	300 m
3 MHz	100 m
10 MHz	30 m
30 MHz	10 m
100 MHz	3 m
300 MHz	1 m
1 GHz	30 cm
10 GHz	3 cm
100 GHz	0,3 cm

Tabella 2. Suddivisione campo frequenze

Denominazione	Sigla	Frequenza	Lunghezza d'onda	
Frequenze estremamente basse	Elf	0 - 3Khz	> 100Km	
Frequenze bassissime	Vlf	3 - 30Khz	100 - 10Km	
Radiofrequenze	Frequenze basse (onde lunghe)	Lf	30 - 300Khz	10 - 1Km
	Medie frequenze (onde medie)	Mf	300Khz - 3Mhz	1Km - 100m
	Alte frequenze	Hf	3 - 30Mhz	100 - 10m
	Frequenze altissime (onde metriche)	VHF	30 - 300MHz	10 - 1m
Microonde	Onde decimetriche	Uhf	300Mhz - 3Ghz	1m - 10cm
	Onde centimetriche	Shf	3 - 30Ghz	10 - 1cm
	Onde millimetriche	Ehf	30 - 300Ghz	1cm - 1mm
Infrarosso	Ir	0,3 - 385Thz	1000 - 0,78mm	
Luce visibile		385 - 750Thz	780 - 400nm	
Ultravioletto	Uv	750 - 3000Thz	400 - 100nm	
Radiazioni ionizzanti	X	> 3000Thz	< 100nm	

I campi ELF sono definiti come quelli di frequenza fino a 300 Hz. A frequenze così basse corrispondono lunghezze d'onda in aria molto grandi (6000 km a 50 Hz e 5000 km a 60 Hz), e, in situazioni pratiche, il campo elettrico e quello magnetico agiscono in modo indipendente l'uno dall'altro e vengono misurati separatamente.

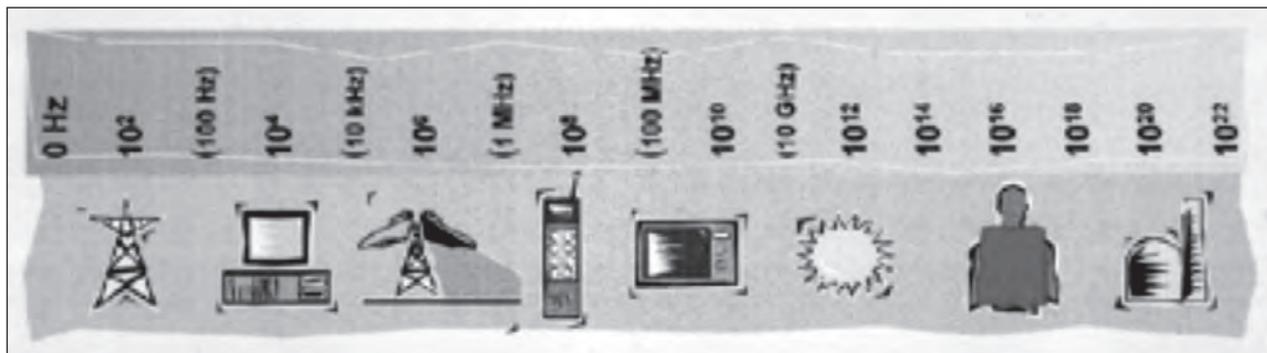


Figura 2. Spettro elettromagnetico

Tabella 3. Unità di misura per i campi elettromagnetici

campo elettrico (E)	V/m	Volt per metro
campo magnetico (H)	A/m	Ampere per metro
induzione magnetica (B) <i>(espressione del campo magnetico usata in bassa frequenza)</i>	T , mT, μ T	Tesla, milliTesla, microTesla
induzione magnetica (B) <i>grandezza alternativa a T</i>	G	Gauss
Densità di potenza (S)	W/m ²	Watt al metro quadro

Terminata la panoramica sulle onde elettromagnetiche, nel prossimo numero di *Confinia Cephalalgica et Neurologica* parleremo di cosa è il bio-elettromagnetismo. A presto!

Bibliografia

1. David Halliday, Robert Resnick, Jearl Walker: Fondamenti di fisica. Elettromagnetismo, Ed. Zanichelli, 2009
2. Paolo Mazzoldi, Massimo Nigro, Cesare Voci: Elementi di Fisica. Elettromagnetismo e Onde, Ed. EdiSES, 2008
3. <http://vimeo.com/221163095>

Di fronte al dolore non ci sono eroi

Paolo Rossi

Vice Presidente European Headache Alliance

Lettera aperta ai Membri del Parlamento Europeo (MEPs) sulla necessità di assicurare in tutta Europa cure di elevata qualità, ricerca, uguali opportunità lavorative e supporto socio-economico per la persone che soffrono di Cefalea a Grappolo (CH).

Una pubblicazione per celebrare la seconda giornata della cefalea a grappolo

La Cefalea a Grappolo (CH) è una cefalea primaria, infrequente, caratterizzata da intensissimi attacchi ricorrenti di cefalea unilaterale, di breve durata, in cui il dolore, straziante, si associa a sintomi di attivazione del sistema nervoso autonomo (rinorrea/congestione nasale, lacrimazione/iniezione congiuntivale) ed irrequietezza. Gli attacchi si presentano per lo più raggruppati in periodi attivi, spesso coincidenti con i cambi stagionali maggiori a cui seguono periodi di remissione delle crisi (1).

La cefalea a grappolo è senza dubbio il dolore più intenso che può affliggere l'uomo. I pazienti lo descrivono come «avere un tizzone infuocato infilato nell'occhio» una «agonia», «un viaggio all'inferno senza controllo» e riportano che l'intensità del dolore è così forte che non può essere paragonato a nulla di cui possono avere avuto esperienza (2).

Molti pazienti sopportano, ogni giorno, attacchi ripetuti che possono durare anche tre ore. La severità del dolore ha fatto guadagnare alla CH l'appellativo di cefalea da suicidio ed un rischio suicidio in questa malattia esiste realmente (in un recente sondaggio il 55% dei pazienti affetti da CH ha riportato pensieri suicidi (3).

A causa della straordinaria intensità del dolore le conseguenze della malattia su chi ne soffre sono drammatiche ed includono problemi di occupazione (più di un terzo dei pazienti cronici ha perso il lavoro), problemi psichici, una scarsa qualità della vita e problemi

famigliari (il 60% dei pazienti riferisce un impatto devastante della malattia sulla famiglia; il tasso di divorzi negli uomini è superiore a quello della popolazione generale e le donne hanno meno figli rispetto alle donne non affette da CH (4).

Vivere con la CH è un'esperienza drammatica perché il dolore, come una tortura senza fine», ruba qualsiasi impulso vitale. Per chi soffre di CH ogni giorno è fatto di paura, di solitudine, di impotenza e frustrazione (5).

Nonostante la diagnosi di questo tipo di cefalea sia molto semplice e nonostante siano disponibili terapie in grado di alleviare rapidamente ed efficacemente il dolore, la CH è largamente ed incomprensibilmente sotto-stimata, sotto-diagnosticata e sotto-trattata. Solo il 20% dei pazienti riceve una diagnosi accurata alla presentazione dei sintomi e meno di 2/5 ricevono una diagnosi corretta. In media il ritardo nella diagnosi è di 5.3 anni e questo ritardo pregiudica l'accesso a terapie efficaci. È stato stimato che 2/3 dei pazienti non riceve la prescrizione di terapie adeguate! (6)

La cattiva gestione della cefalea a grappolo va oltre la mancata diagnosi e prescrizione delle terapie efficaci. In molti paesi della UE le terapie efficaci come l'ossigeno ed il sumatriptan in fiale non sono rimborsate (o lo sono solo con restrizioni capziose) o sono addirittura indisponibili (la International Headache Society ha recentemente fatto un appello ai suoi membri affinché si faccia pressione sulle autorità nazionali dei singoli stati affinché l'ossigeno, per chi soffre di CH, sia rimborsabile in ogni paese). Inoltre, nella maggior parte dei paesi europei, non sono previste forme di tutela medico-legale per chi soffre di questa malattia né è garantito un accesso rapido a centri specialistici o a qualsiasi forma di supporto psicologico (7).

I pazienti che soffrono di cefalea a grappolo sperimentano un doppio dramma; da una parte la malattia

con i suoi attacchi di dolore insopportabile, dall'altra la difficoltà nell'accedere a cure mediche di elevata qualità e a trovare un supporto emotivo, il rispetto, l'accettazione o semplicemente qualcuno che capisca quanto questa malattia possa essere devastante. Il viaggio della vita di chi soffre di CH è lastricato da un tragico sentimento di solitudine, incomprensione e sfiducia (5).

Le barriere che limitano l'accesso a cure adeguate per chi soffre di CH sono fortemente correlate alla bassa prevalenza della malattia ed alla storica inattenzione che il sistema medico ha verso le patologie dolorose. Come altre malattie infrequenti, la CH è conosciuta solo da pochi specialisti e riceve una scarsissima attenzione nei curricula formativi dei medici ed una bassa priorità nell'agenda delle autorità sanitarie e dei ricercatori.

La maggior parte delle barriere che ostacolano la possibilità di cure adeguate per chi soffre di CH sono però superabili con un piccolo sforzo organizzativo e culturale.

La European Headache Alliance e la European Headache Federation hanno lanciato il Cluster Headache Day con l'intenzione di sollecitare l'aiuto dei membri del parlamento europeo nel promuovere azioni che migliorino la qualità della vita di queste sfortunate persone. A tal fine abbiamo identificato quattro aree principali di intervento:

1. I MEPs sono chiamati, in stretta collaborazione con gli Stati Membri a migliorare la legislazione per consentire un accesso semplice ed uguale in tutta Europa alle cure efficaci per chi soffre di CH (l'ossigeno ed il sumatriptan fiale dovrebbero essere disponibili immediatamente, dovunque, ad un prezzo accessibile!);
2. I MEPs sono chiamati, in stretta collaborazione con gli Stati Membri, a supportare la Ricerca sullo sviluppo di terapie innovative per la prevenzione e la cura sintomatica della CH e di altre patologie dolorose ed a rafforzare il coinvolgimento delle associazioni dei pazienti ad ogni stadio di sviluppo della ricerca;

3. I MEPs sono chiamati ad implementare la legislazione EU per assicurare uguali opportunità lavorative a chi soffre di CH, o di altre patologie dolorose, e per collaborare con le associazioni pazienti e le parti sociali allo scopo di evidenziare tutte le esperienze di successo nella reintegrazione, o altre forme di tutela del lavoro, e per favorire modificazioni delle condizioni lavorative promuovendo l'uso del Fondo Sociale Europeo a supporto di queste azioni;
4. I MEPs sono chiamati ad incoraggiare gli Stati Membri a riconoscere che la CH è una malattia estremamente disabilitante, ad aumentare la consapevolezza delle forme di dolore cronico, a cancellare la stigmatizzazione di chi ne soffre, a promuovere azioni che migliorino la qualità dell'assistenza sanitaria.

Bibliografia

1. Rossi P., Whelan J., Craven A., Ruiz De La Torre E. What is cluster headache? Fact sheet for patients and their families. A publication to mark Cluster Headache Day 2016. *Functional Neurology* 2016; 31: 181-3.
2. Nesbitt A.D., Goadsby P.J. Cluster Headache. *BMJ* 2012;11; 344: e2407.doi: 10.1136/bmj.e2407.
3. Rozen T.D., Fishman R.S. Cluster headache in the United States of America: demographics, clinical characteristics, triggers, suicidality, and personal burden. *Headache* 2012; 52: 99-113.
4. Gaul C., Finken J., Biermann J., Mostardt S., Diener H.C., Müller O., Wasem J., Neumann A. Treatment costs and indirect costs of cluster headache: a health economics analysis. *Cephalalgia* 2011; 31(16): 1664-72.doi: 10.1177/0333102411425866.
5. Palacios-Ceña D., Talavera B., López-Ruiz P., Gutiérrez-Viedma Á., Palacios-Ceña M., Arias J.A., Fernández-de-Las-Peñas C., Cuadrado M.L. Living with cluster headache: a qualitative study of patients' perspectives. *Headache* 2016; 56: 1171-82.doi: 10.1111/head.12886.
6. Voiticovschi-Iosob C., Allena M., De Cillis I., Nappi G., Sjaastad O., Antonaci F. Diagnostic and therapeutic errors in cluster headache: a hospital-based study. *J Headache Pain* 2014; 1: 15-56.doi: 10.1186/1129-2377-15-56.
7. Evers S., Rapoport A. The use of oxygen in cluster headache treatment worldwide - a survey of the International Headache Society (IHS). *Cephalalgia* 2016; 27.pii: 0333102416647786.

21 Marzo 2017: la giornata europea della cefalea a grappolo. “Il dolore più intenso che l'uomo può provare”

Paolo Rossi

Vice Presidente European Headache Alliance

Nonostante la cefalea a grappolo affligga circa 4 persone su 1000, come la Sclerosi Multipla ed il Morbo di Parkinson, risulta quasi completamente sconosciuta al pubblico e purtroppo anche alla maggior parte dei medici ed alla politica sanitaria. Eppure si tratta di una malattia tremenda, “il dolore più intenso che l'uomo possa provare”, descritto da chi ne soffre come “uno spillone infuocato infilato nell'occhio”, “una tortura così intensa che ogni volta che arriva pensi che l'unica soluzione sia farla finita” (motivo per cui è nota con il nomignolo di cefalea da suicidio).

“Studi condotti in tutti i paesi sviluppati hanno rilevato che di media ci vogliono sei anni perché un paziente affetto da questa tremenda malattia riceva una diagnosi corretta ed un trattamento appropriato con conseguenti drammatiche sofferenze per chi ne è affetto” sottolinea il dott Rossi, responsabile del Centro Cefalee dell'INI e Vice-Presidente di European Headache Alliance. “Anche quando il paziente riceve la diagnosi corretta incontra una serie di barriere organizzative che ne precludono l'accesso alle cure. EHA ha dimostrato che nella UE solo 5 pazienti su 10 hanno accesso ai trattamenti efficaci, senza ostacoli (e l'Italia non è tra i paesi virtuosi)” riferisce il dott Rossi. “In più, come spesso accade per le patologie dolorose che non danno menomazioni immediatamente visibili, i pazienti affetti da cefalea a grappolo sperimentano un vuoto di empatia e di comprensione da parte di chi gli sta attorno e dei medici così che la malattia finisce per diventare una tremenda avventura solitaria”.

Per sensibilizzare la politica sanitaria e l'opinione pubblica sulle drammatiche conseguenze che la cefalea a grappolo ha su chi ne soffre, la European Headache Federation (EHF) e la European Headache Alliance (EHA) hanno indetto per il 21 Marzo la giornata eu-

ropea della Cefalea a Grappolo (il giorno dell'equinozio di Primavera è stato scelto perché la malattia, sensibile alle variazioni stagionali, si riattiva spesso proprio in questo periodo).

L'epicentro delle iniziative organizzate per questa giornata sarà un evento che si terrà in Parlamento Europeo a Bruxelles il prossimo 21 Marzo ospitato dalla Parlamentare Belga Helga Stevens in cui pazienti, rappresentanti delle associazioni a tutela dei diritti dei malati e specialisti delle cefalee illustreranno ai parlamentari europei “perché” e “come” la politica sanitaria deve occuparsi della cefalea a grappolo.

“Nella UE ci sono 600.000 persone affette da cefalea a grappolo, di cui meno della metà ha consultato uno specialista ed un terzo di loro è impossibilitato a lavorare con una perdita stimata di 7 miliardi di euro l'anno” sottolinea D. Mitstikostas, già presidente di EHF.

“EHA porterà alla attenzione dei Parlamentari Europei numeri dell'impatto della malattia, le voci dei pazienti, ma soprattutto una serie di proposte concrete per migliorare la qualità della vita di chi ne soffre” spiega Elena De La Torre (presidente di EHA), che invita tutti a leggere e supportare la lettera aperta ai parlamentari europei “che rappresenta il documento guida della giornata Europea della Cefalea a Grappolo” http://alcecluster.cefalea.it/index.php?option=com_k2&view=itemlist&layout=category&task=category&id=105&Itemid=706.

Per l'Italia sarà presente tra gli altri il Prof Paolo Martelletti presidente della European Headache Federation che anticiperà le soluzioni terapeutiche per il prossimo futuro che “aprono uno spiraglio di concreto ottimismo”.

Per maggiori dettagli visita

- <http://ehf-org.org/last-news/>
- http://alcecluster.cefalea.it/index.php?option=com_k2&view=item&layout=item&id=331&Itemid=435

Oppure contattare

generalmanager@europeanheadachealliance.org

Contatti utili

Elena Ruiz de la Torre

European Headache Alliance President

Tel: +34639669965

E-mail: elena@europeanheadachealliance.org

Francesca Romana Britti

European Headache Federation Secretariat

Tel: +390636010376 Ext. 205

E-mail: info@ehf-org.org

Sonia González,

General Manager, European Headache Alliance

Tel: + 34607316606

E-mail: generalmanager@europeanheadachealliance.org

Paolo Rossi,

European headache Alliance Vice President

Tel: +3906942851

Email: paolo.rossi@gruppoi.it

Lettera al Ministro della Salute: inserimento di alcune cefalee primarie altamente disabilitanti tra i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA)

Al Sig. Ministro della Salute
E p.c. Alle Commissioni Salute di Camera e Senato
Alle Commissioni Affari sociali di Camera e Senato
Ai Capigruppo di Camera e Senato.
Agli organi di Informazione

Ferrara, 22 gennaio 2017

Il testo recentemente approvato sui nuovi LEA non cita in alcun punto l'emicrania cronica e la cefalea a grappolo, due forme di cefalea primaria che si associano ad un grado di disabilità estremamente elevato, come si può evincere chiaramente dalla letteratura scientifica sull'argomento e da alcuni documenti ufficiali dell'OMS.

L'emicrania cronica è patologia frequente, in quanto colpisce l'1-2% della popolazione generale. La cefalea a grappolo è fortunatamente più rara. Entrambe le forme interessano prevalentemente soggetti in età adulta, anche se non ne sono esenti bambini ed adolescenti, e comportano un fardello gravissimo sulla famiglia, il lavoro e il sistema sanitario. Si tratta di persone che non riescono a gestire la vita di tutti i giorni, se non ingurgitando quantità sempre maggiori di farmaci, che diventano depressi a causa del dolore cronico, che girano da un centro all'altro alla ricerca della pozione miracolosa, quanto in realtà hanno bisogno innanzitutto di disintossicarsi dai farmaci che assumono e di essere guidati su terapie più specifiche ed efficaci.

Il testo dei LEA attribuisce molta enfasi alla medicina preventiva, approccio da cui l'emicrania cronica

potrebbe grandemente beneficiare, stante che uno dei determinanti maggiori della cronicizzazione è proprio l'uso sempre più elevato di farmaci sintomatici, a cui i pazienti fanno ricorso in mancanza della prescrizione di una terapia di profilassi. Dati recenti condotti sulla popolazione generale statunitense (studio CAMEO) dimostrano infatti che meno del 10% degli emicranici cronici riesce ad avere quello a cui avrebbe diritto sulla base delle conoscenze scientifiche: una diagnosi corretta, una buona terapia sintomatica e un'adeguata terapia di profilassi.

A ciò si aggiunga che a breve sarà immessa una terapia di profilassi specifica per l'emicrania cronica: la prima ideata e sviluppata specificamente per questa malattia, per la quale gli studi clinici stanno fornendo risultati positivi. Gli emicranici italiani ne saranno esclusi?

Sulla base di queste brevi premesse, che siamo disponibili ad integrare con evidenze cliniche e scientifiche, con la presente intendiamo segnalare l'urgenza di inserire almeno emicrania cronica e la cefalea a grappolo in percorsi assistenziali di medicina preventiva a cura ben definiti e adeguati.

Restiamo a disposizione per fornire tutte le informazioni cliniche e scientifiche necessarie.

Con osservanza.

Lara Merighi, Coordinatrice Laica - Al.Ce. Group-CIRNA Foundation Onlus

Francesco Maria Avato, Coordinatore Medico - Al.Ce. Group-CIRNA Foundation Onlus

Abstract di interesse cefalalgico

Marta Allena, Michele Viana (popolazione adulta)

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

Chronobiology differs between men and women with cluster headache, clinical phenotype does not

Lund N., Barloese M., Petersen A., Haddock B., Jensen R.
Neurology 2017 Mar 14;88(11):1069-76

La cefalea a grappolo (Cluster Headache- CH) è una rara, disabilitante, forma di cefalea primaria con un chiaro tratto cronobiologico e con una netta prevalenza nel sesso maschile.

La malattia è caratterizzata da attacchi dolorosi di elevata intensità, strettamente unilaterali, associati ad agitazione psicomotoria e sintomi oculo-nasali omolaterali, della durata compresa tra 15 e 180 minuti che possono verificarsi più volte nelle 24 ore, spesso con orari fissi. Nella forma episodica, gli attacchi occorrono esclusivamente in alcuni periodi dell'anno di durata variabile da settimane a mesi, chiamati appunto "grappoli", che sono separati da periodi di remissione della durata di mesi o anni. La CH episodica presenta tipicamente un andamento circadiano e circannuale caratteristico ed una stretta relazione con i ritmi cronobiologici. La periodicità dei grappoli durante l'anno (prevalenti in primavera ed autunno), così come la tendenza degli attacchi a presentarsi ad orari tipici durante le 24 ore, suggeriscono il possibile coinvolgimento dell'ipotalamo, ed in particolare del nucleo soprachiasmatico che è sede dell'orologio biologico endogeno. In generale, uomini e donne affette da cefalea a grappolo sembrano avere una simile presentazione clinica.

Tuttavia, pochi studi hanno valutato le effettive differenze tra i due sessi sia nella clinica che nella ciclicità cronobiologica.

In questo recente studio, mediante la somministrazione di un ampio e completo questionario associato ad una intervista strutturata effettuata da un medico cefalologo, sono state valutate le caratteristiche cliniche di 351 pazienti affetti da cefalea a grappolo afferenti al Centro Cefalee Danese di Copenhagen.

Gli Autori hanno riscontrato come l'età di esordio della cefalea a grappolo diminuisce con l'aumento dell'età in entrambi i sessi, senza significative differenze. Un ritardo diagnostico è risultato maggiore in termini di tempo negli uomini rispetto alle donne (6.56 vs 5.50 anni, $p = 0.21$), anche se un numero più elevato di donne ha avuto problemi di misdiagnosi e ricevuto solo tardivamente una diagnosi corretta presso un Centro specialistico di terzo livello. Da un punto di vista fenotipico, sono state riscontrate solo minime differenze di genere nella presentazione clinica e maggiormente nelle donne affette da cefalea a grappolo cronica che potrebbero aver contribuito al ritardo nel formulare la diagnosi.

Invece, la maggior parte dei pazienti ha riportato una ritmicità diurna degli attacchi che si è dimostrata essere anticipata di circa un'ora negli uomini rispetto alle donne, nonostante non siano state riscontrate differenze soggettive nell'orario per andare a dormire e nel cronotipo. Secondo gli Autori questa differenza suggerisce un'influenza differente nei due sessi sull'occorrenza degli attacchi da parte dell'ipotalamo che deve essere indagata con studi futuri.

Infine, le donne affette dalla forma cronica della malattia sembrano avere alcune differenze rispetto agli uomini. Per tale motivo è necessario "implementare"

la conoscenza della cefalea a grappolo soprattutto nel sesso femminile per permettere una diagnosi e, quindi l'impostazione di un trattamento corretto, il più precocemente possibile.

When cervical pain is actually migraine: an observational in 207 patients

Viana M., Sances G., Terrazzino S., Sprenger T., Nappi G., Tassorelli C.

Cephalalgia 2016 Dec 7;pii: 0333102416683917 [Epub ahead of print]

La gran parte dei pazienti con emicrania in Italia rimane non diagnosticata o riceve diagnosi errate. Nella nostra esperienza abbiamo notato che molti pazienti emicranici pensano di soffrire di una condizione che definiscono "cervicale" o "attacchi di cervicale", supponendo che il mal di testa derivi da un problema della colonna cervicale.

Gli Autori hanno svolto questo studio con l'obiettivo di definire e classificare gli attacchi che i pazienti definiscono di "cervicale" e definire quale sia la reale patologia. Gli Autori hanno quindi reclutato tutti i pazienti di età compresa tra 18 a 75 anni che si recavano al Centro Cefalee dell'Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino di Pavia per una prima visita per il mal di testa. I pazienti hanno dovuto compilare un questionario relativo agli attacchi di "cervicale" (se ne avevano mai sofferto, quali caratteristiche avessero e quali accertamenti e terapie avevano eseguito per tali attacchi) e sono stati successivamente valutati da un neurologo esperto in materia di cefalee. Lo studio è stato completato da 207 pazienti; di questi 132 (64%) riteneva di soffrire di "cervicale". In tutti i pazienti era presente un dolore alla testa durante gli attacchi. Sono quindi state formulate le diagnosi in accordo con i criteri della classificazione internazionale delle cefalee (ICHD-III). Dei 132 pazienti che si dichiaravano affetti da "cervicale" il 91% soffriva in realtà di emicrania. La restante quota di pazienti soffriva di cefalea tensiva o altre forme di cefalee più rare ma nessuno presentava una cefalea cervicogenica, ovvero un mal di testa causato da problemi alla colonna cervicale.

La maggioranza dei pazienti che pensava di soffrire di "cervicale" era stata sottoposta in passato a esami (tra cui nel 40% dei casi esami come radiografie

o TAC che implicano l'esposizione a radiazioni) o a trattamenti non indicati per la patologia di cui era realmente affetta.

In conclusione gli Autori rilevano che la misdiagnosi di "cervicale" è estremamente frequente ed evidentemente rappresenta una delle ragioni di mancata o errata diagnosi di emicrania in Italia. Questa situazione anomala porta i pazienti ad eseguire esami diagnostici e a terapie inappropriate. Campagne di educazione e sensibilizzazione rispetto a questa problematica sarebbero sicuramente utili per migliorare la diagnosi di emicrania e la sua gestione, migliorando da un lato la vita dei pazienti che ne soffrono e dall'altro riducendo i costi diretti ed indiretti di questa malattia disabilitante.

Trial of amitriptyline, topiramate, and placebo for pediatric migraine

Powers S.W., Coffey C.S., Chamberlin L.A., Ecklund D.J., Klingner E.A., Yankey J.W., Korbee L.L., Porter L.L., Hershey A.D.; CHAMP Investigators
NEJM 2017;12:376(2):115-124

Lo studio CHAMP (Childhood and Adolescent Migrain Prevention) ha perseguito l'obiettivo di confrontare l'efficacia di due farmaci, Amitriptilina e Topiramato, i più comunemente utilizzati nella prevenzione dell'emicrania nella popolazione pediatrica americana. Si è voluto verificare l'utilità dei trattamenti attivi e la superiorità o meno di uno o dell'altro farmaco rispetto al placebo.

In questo studio sono stati arruolati minori di età compresa tra gli 8 e i 17 anni con cefalea presente almeno 4 giorni su 28 e correlata ad un grado di disabilità almeno moderato. Sono stati raccolti dati completi riguardo a 328 pazienti con età media di 14,2 anni e per il 68% femmine che sono stati divisi in tre gruppi secondo il rapporto 2:2:1, a cui sono stati rispettivamente somministrati trattamenti con Amitriptilina, Topiramato e placebo. L'obiettivo primario, ovvero di una riduzione almeno del 50% del numero dei giorni con cefalea (dimostrata dalla compilazione di un diario della cefalea) è stato raggiunto dal 52% dei pazienti in trattamento con Amitriptilina e dal 55% dei pazienti con Topiramato, entrambi somministrati alla massima dose tollerata per sedici settimane, e nel 61% del gruppo che ha assunto placebo. Effetti collaterali si sono

manifestati nel 5% dei pazienti del gruppo che ha utilizzato Amitriptilina, nel 6% di quelli del gruppo che ha utilizzato Topiramato ma anche nel 2% del gruppo che ha assunto placebo.

Non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa nei vari gruppi né dalla compilazione del questionario sulla disabilità né nel numero di giorni in cui non si era presentata la cefalea e in generale i giorni in cui il sintomo era presente si sono ridotti da 11.14 a 4.6-5.2.

Gli autori hanno concluso, in questo studio della durata di 24 settimane di trattamento attivo, che non ci sono state differenze significative nella risposta alla terapia nei due gruppi trattati con farmaco rispetto al placebo. Questo dato fa riflettere in merito al fatto che questi due farmaci, suggeriti dagli esperti e che sono considerati come il miglior trattamento per prevenire l'emicrania, abbiano in realtà una modica efficacia terapeutica. D'altra parte, la presenza di un importante effetto placebo è in linea con altri studi riguardanti la cefalea.

Sicuramente emerge come sia fondamentale non fermarsi all'approccio del "non funziona nulla"; potrebbe risultare utile concentrarsi sugli approcci non farmacologici e considerare l'uso di farmaci potenzialmente meno problematici, come Paracetamolo o Ibuprofene, nella profilassi degli attacchi pur con i correlati problemi dell'utilizzo a lungo termine. Appare come sempre indispensabile sostenere la speranza di miglioramento, che è un aspetto importante del trattamento e rimane un dato positivo che può infondere fiducia sia ai pazienti che agli operatori.

Emotional abuse history and migraine among young adults: a retrospective cross-sectional Analysis of the Add Health Dataset

Tietjen G.E., Karmakar M., Amialchuk AA.
Headache 2017;doi:10.1111/head.12994

Il National Longitudinal Study of Adolescent Health (Add Health) è uno studio prospettico condotto su un campione americano rappresentativo da cui sono stati ricavati numerosi dati, parte dei quali sono stati utilizzati per testare l'ipotesi riguardante la possibile associazione tra abuso emotivo, fisico e sessuale ed emicrania. Questa associazione era già stata indagata

in numerosi studi seppure senza una completa caratterizzazione sia della cefalea che degli abusi.

E' stato preso in considerazione un campione di 14365 giovani adulti con età compresa tra i 24 e i 32 anni che sono stati sottoposti a vari questionari auto-somministrati per indagare: la tipologia di cefalea e l'età di diagnosi di tale disturbo; l'età di inizio, la tipologia, la frequenza dell'abuso; la presenza o meno di depressione al momento del questionario; la presenza o meno nel corso di tutta la vita di ansia e depressione.

I risultati hanno dimostrato la presenza nel 51% del campione almeno di una forma di abuso infantile (nel 47% dei casi di abuso emotivo, nel 19% fisico e nel 5% sessuale) e nel 14% del campione la diagnosi di emicrania.

E' presente una correlazione tra abuso e emicrania, che risulta maggiore nel caso di abuso emotivo (OR 1.47%) rispetto ad abuso fisico e sessuale (OR 1.06%); in generale c'è una forte correlazione tra emicrania e presenza di più di una forma di abuso. La stretta associazione tra emicrania ed abuso emotivo rimane tale nonostante la presenza di fattori di confondimento (variabili in grado di generare un'associazione apparente) come ansia e depressione presenti sia al momento della risposta ai questionari sia in generale durante l'arco della vita. L'ansia era presente nel 12% del campione totale, la depressione nel 15% mentre la doppia diagnosi di ansia e depressione nel 35% degli intervistati.

Nell'analisi dei sottogruppi è emersa una maggiore correlazione tra abusi emotivi e cefalea nel sesso maschile (dato già emerso in un ulteriore studio riguardante l'associazione tra emicrania e disturbo post traumatico da stress); non è invece emersa nessuna specifica correlazione con le diverse etnie. Si è inoltre evidenziata una correlazione tra l'emicrania e la frequenza degli abusi, con una frequenza maggiore di emicrania a posteriori di un singolo episodio o dopo più di sei episodi di abuso definendo una peculiare distribuzione a U del campione.

Il meccanismo della correlazione "emicrania - abuso emotivo" è ancora in studio seppur esistano già evidenze riguardanti collegamenti tra la disregolazione del sistema neuromorale, autonomico, immune e metabolico come conseguenza dello stress generato dall'abuso.

Pur non essendo possibile dimostrare una relazione causale tra abuso e emicrania emerge, secondo gli Autori, un aumento dell'associazione tra questi due fattori rinforzata dalla presenza di una correlazione temporale tra l'abuso e il successivo sviluppo di emicrania. Inoltre il contributo dell'abuso emotivo risulta maggiore rispetto agli altri tipi di abuso così come si evince una maggiore correlazione dell'emicrania con la presenza di più tipologie di abuso.

Recalled maltreatment, migraine, and tension-type headache: results of the AMPP study

Tietjen G.E., Buse D.C., Fanning K.M., Serrano D., Reed M.L., Lipton R.B.

Neurology 2015;84(2):132-40. doi:10.1212/WNL.0000000000001120

Il maltrattamento infantile rappresenta un problema mondiale di elevata entità, spesso non denunciato, di conseguenza, non riconosciuto e non trattato nel modo adeguato. Numerosi studi hanno evidenziato come un abuso subito durante l'infanzia sia in grado di provocare numerosi danni all'individuo, sia a livello neurobiologico che psicologico, che possono persistere per tutta la vita, influenzando le diverse aree di funzionamento.

Alcuni studi precedenti hanno osservato una relazione tra cefalee ricorrenti e abuso fisico, sessuale ed emozionale, subito durante l'infanzia, ma si sono limitati a riportare tale associazione senza tenere conto di numerose informazioni fondamentali per comprendere a pieno tale correlazione, come ad esempio il tipo di cefalea, la frequenza etc... L'obiettivo degli Autori del presente articolo è quindi quello di testare l'ipotesi per cui esperienze di vita avverse, vissute durante l'infanzia (nello specifico neglect emotivo, abuso emotivo e abuso sessuale), siano associate maggiormente ad una diagnosi di emicrania piuttosto che ad una diagnosi di cefalea tensiva. Gli autori hanno quindi reclutato un ampio campione di individui adulti con cefalea primaria (emicrania=8,305; cefalea tensiva=1,429), a cui hanno somministrato sia un questionario self-report per la valutazione delle caratteristiche del disturbo cefalalgico come frequenza, intensità, sintomatologia, secondo le linee guida della Classificazione Internazionale delle Cefalee (ICHD-2), sia il Childhood Trauma

Questionnaire (CTQ), per identificare la presenza di un abuso subito durante l'infanzia. Gli autori hanno inoltre raccolto le informazioni sociodemografiche e la presenza di un disturbo d'ansia e di depressione in comorbidità, rispettivamente valutato attraverso il Patient Health Questionnaire (PHQ) e il Patient Health Questionnaire–depression module (PHQ-9).

I risultati dello studio hanno confermato l'ipotesi di partenza, evidenziando una maggiore presenza di situazioni di vita avverse nei pazienti con diagnosi di emicrania rispetto ai pazienti con diagnosi di cefalea tensiva per tutti e tre le forme di abuso valutate: neglect emotivo (24.5% vs 21.5%), abuso emotivo (22.5% vs 16.7%), e abuso fisico (17.7% vs 13.3). La differenza tra le due forme di cefalea primaria riscontrata nell'abuso emotivo è l'unica a mantenere la sua significatività anche quando il modello ottenuto viene corretto tenendo in considerazione l'influenza delle variabili ansia e depressione. Tutte le forme di maltrattamento risultano inoltre associate ad una più elevata ricorrenza di attacchi emicranici, anche se anche in questo caso tali risultati sembrano influenzati e attenuati dall'ansia e dalla depressione. Pur presentando alcuni limiti, tra cui la mancanza nella ricerca di un gruppo di controllo, e sebbene siano necessari ulteriori studi sull'argomento, i dati sembrano confermare, almeno in parte, l'ipotesi di partenza sottolineando l'importanza di una valutazione globale nei pazienti con emicrania che comprenda anche un'indagine volta ad esplorare l'eventuale presenza di un'esperienza di vita avversa che potrebbe influenzare la sintomatologia cefalalgica.

The potential impact of internet and mobile use on headache and other somatic symptoms in adolescence. A population-based cross-sectional study

Cerutti R., Presaghi F., Spensieri V., Valastro C., Guidetti V.
Headache 2016 Jul;56(7):1161-70. doi: 10.1111/head.12840

L'utilizzo di internet e dei cellulari, o smartphone, ha rivoluzionato la comunicazione a livello mondiale. Infatti, l'utilizzo del web e di internet è diventato parte integrante e indispensabile della vita quotidiana di ogni individuo. Molto spesso, però, si fa un uso eccessivo di questi strumenti che possono influenzare negativamente la salute del soggetto provocando so-

prattutto sintomi somatici come cefalea, dolore muscoloscheletrico, affaticamento e disturbi del sonno. Studi precedenti hanno evidenziato come l'incremento dell'utilizzo dei telefoni cellulari sia correlato con l'insorgenza di sintomi come cefalea, disturbi del sonno, perdita della memoria, vertigini, acufeni, problemi di attenzione e concentrazione e affaticamento. Pertanto, gli Autori hanno voluto indagare in primo luogo se gli adolescenti con cefalea abusassero maggiormente di internet o dei cellulari rispetto a coloro che non riportavano mal di testa e, in secondo luogo, evidenziare eventuali differenze tra emicrania (M) e cefalea tensiva (TTH). Inoltre, hanno voluto comprendere se ragazzi con cefalea (M vs TTH) che abusavano sia di internet che del cellulare presentavano maggiori sintomi somatici associati. Per fare ciò è stato condotto uno studio trasversale utilizzando un campione composto da 841 ragazzi di età compresa tra i 10 e i 16 anni, reclutati in diverse scuole del centro Italia. I dati sono stati raccolti utilizzando strumenti self-report che esploravano la presenza di mal di testa o di sintomi somatici e che indagavano la qualità e la quantità dell'uso delle tecnologie prese in esame (internet e cellulare). Dai risultati è emerso che circa il 39,6% della popolazione non era dipendente né da internet né dal cellulare, il 26% abusava del cellulare, il 14,9% di internet, mentre coloro che abusavano di entrambi era circa il 19,5%. Per quanto riguarda il mal di testa, solo il 28% dei ragazzi considerati ne soffriva, con una prevalenza nel sesso femminile. Non sono state trovate però differenze tra

studenti con o senza mal di testa per quanto riguarda l'abuso delle tecnologie, né tra maschi e femmine indipendentemente dalla presenza di cefalea. Non si è evidenziata alcuna differenza nemmeno all'interno del gruppo cefalea riguardo l'abuso tecnologico (M vs TTH). Inoltre, chi utilizza quotidianamente internet presenterebbe una percentuale maggiore di sintomi somatici, rispetto a chi ne fa un uso sporadico sia nel gruppo con cefalea che senza. Chi soffriva di M o di TTH aveva una maggiore percentuale di sintomi fisici come rischio di somatizzazione rispetto a coloro che non presentavano mal di testa. In linea con ricerche precedenti, si è visto che coloro che erano dipendenti da cellulare e che presentavano mal di testa mostravano maggiori livelli di sintomi somatici. Infine, in accordo con studi che collegano l'eccessivo uso di tecnologie con una peggiore qualità del sonno, è stato riscontrato che i ragazzi con M che facevano un uso sproporzionato di internet riportavano maggiori disturbi del sonno rispetto a chi aveva TTH.

Sebbene lo studio riportato presenti alcuni limiti, tra cui l'errore o l'incapacità da parte dei ragazzi nel riconoscimento e nell'espressione dei loro sintomi o il fatto che le risposte possano essere influenzate da fattori di desiderabilità sociale, i risultati ottenuti dagli Autori sottolineano la potenziale influenza negativa che può avere l'uso eccessivo di internet e del cellulare sul corpo, manifestandosi attraverso differenti tipi di mal di testa, sintomi somatici in generale e disturbi del sonno in particolare.

INDICE CUMULATIVO 2016

Volume 26 / n. 1

Aprile 2016

EDITORIALE

- 3 *Francesco Maria Avato, Silvia Molinari*
Confinia Cephalalgica. 24 anni di esperienza editoriale in Italia tra scienza della salute e scienze umane

TRA NEUROSCIENZE E MONDO DELLE IDEE

- 5 *Pier Giuseppe Milanesi, Giorgio Sandrini, Giuseppe Nappi*
Genetica delle formazioni ideologiche

MEDICINA SISTEMICA

- 17 *Roberto Fogari*
Diabete e implicazioni neurometaboliche centrali e periferiche: un update

RUBRICHE**Salus per aquam manusque**

- 23 *Gianni Core, Ermes Rosan, Massimo Radaelli*
Trattamento miofasciale delle cefalee miotensive e altri interventi non farmacologici

Approfondimenti terapeutici

- 26 *Michele Viana, Giuseppe Nappi*
Emicrania ciclica. Dalla comprensione fisiopatologica alle opportunità terapeutiche in pazienti con attacchi di emicrania a periodicità prevedibile
- 30 *Sarah Cargnin, Salvatore Terrazzino, Ennio Pucci, Michele Viana*
La farmacoresistenza ai triptani: un problema che riguarda migliaia di persone in Italia
- 35 *Francesco Maria Avato, Cherubino Di Lorenzo, Ermes Rosan (a cura di)*
Cefalee di tipo tensivo: il decalogo Al.Ce./A.Na.M.

DALLA LETTERATURA INTERNAZIONALE

- 38 *Marta Allena, Michele Viana (a cura di)*
Abstract di interesse cefalalgico

Volume 26 / n. 2

Ottobre 2016

RASSEGNE

- 43 *Davide Maria Daccò*
L'emigrazione italiana in Argentina (Parte I)

DALLA RICERCA

- 57 *Franco Lucchese, Santiago Spadafora*
Attività internazionali di ricerca tra UCADH-Sapienza-ISALUD

RUBRICHE**Approfondimenti terapeutici**

- 62 *Marta Allena, Salvatore Terrazzino, Ennio Pucci, Cristina Tassorelli*
Antiemetici specifici in Europa e nel mondo
- 68 *Luisa Gervasio, Cinzia Fattore, Ennio Pucci, Fabio Antonaci*
Indicazioni all'uso della diidroergotamina nel trattamento del dolore emicranico alla luce della informativa AIFA 2013
- 73 *Ennio Pucci*
Il possibile ruolo delle terapie complementari nel trattamento delle cefalee: dalle modalità 'classiche' ai preparati enzimatici biodinamici

UNITI DAL MAL DI TESTA**La parola alle Associazioni**

- 77 *Paolo Rossi, Jane Whelan, Audrey Craven, Elena Ruiz De La Torre*
La Cefalea a Grappolo. Foglio di informazione a cura di European Headache Alliance

LETTERE ALLA REDAZIONE

- 80 *Ferruccio Diozzi*
Un libraio, un editore, un gentiluomo: ricordo di Geppino Guida

OBITUARY

- 82 *Nelson Barrientos Uribe*
Homenaje al Dr. Jorge Leston

DALLA LETTERATURA INTERNAZIONALE

- 84 *Marta Allena, Michele Viana (a cura di)*
Abstract di interesse cefalalgico

Volume 26 / n. 3

Dicembre 2016

RASSEGNE

- 91 *Davide Maria Daccò*
L'emigrazione italiana in Argentina (Parte II)
- 103 *Paolo Cristiani*
Basta la salute. O no? Invecchiare al meglio tra tecnologia, spending review e paradossi

TRA NEUROSCIENZE E MONDO DELLE IDEE

- 109 *Pier Giuseppe Milanesi, Giorgio Sandrini, Giuseppe Nappi*
Il processo di temporalizzazione della coscienza e l'esperienza del déjà vu (Parte I)
- 120 *Walter Minella, Pier Giuseppe Milanesi, Giorgio Sandrini*
Dialogo tra fede e scienza. Il pensiero di Pietro Prini a ponte tra due secoli

ANASTATICA. ARTICOLI DA NON DIMENTICARE

- 125 *Paolo Mazzarello*
La neurologia funzionale di Harold George Wolff (1898-1962)

RECENSIONE

- 129 *Roberto De Icco (a cura di)*
IMPACT proactive 2016 "the disparities". Le disuguaglianze nell'applicazione e nel rispetto della Legge 38 / 2010, nell'epoca della revisione del Titolo V

DALLA LETTERATURA INTERNAZIONALE

- 133 *Marta Allena, Michele Viana (a cura di)*
Abstract di interesse cefalalgico

circadin®

Melatonina a Rilascio Prolungato 2mg



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Circadin 2 mg compresse a rilascio prolungato.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 2 mg di melatonina.

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Popolazione pediatrica

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

Non ci sono dati disponibili.

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Non esistono dati clinici circa l'uso di Circadin in pazienti con malattie auto-immuni. Pertanto l'uso di Circadin non è raccomandato nei pazienti con malattie auto-immuni. Circadin contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit della LAPP lattasi o sindrome da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

Interazioni farmacocinetiche

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

Interazioni farmacodinamiche

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Elenco in forma tabellare delle reazioni avverse

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

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

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

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

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Razionale d'uso

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

In vitro il legame della melatonina con le proteine plasmatiche è circa del 60%. Circadin si lega principalmente all'albumina, alla glicoproteina alfa₂-acida ed alle lipoproteine ad alta densità.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

Sesso

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

Popolazioni speciali

Anziani

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

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

6-sulfatossimelatonina significativamente ridotta rispetto ai controlli.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29 giugno 2007

Data del rinnovo più recente: 20 aprile 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

17 Luglio 2015

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

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

circadin®

Melatonina a Rilascio Prolungato 2mg

Il Buongiorno si vede...
...da una BuonaNotte!

Il PRIMO
e UNICO
farmaco
a base di
melatonina



Indicazioni:¹

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

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

¹ Riassunto caratteristiche del prodotto.



www.fidiapharma.com