

confinia cephalalgica

RIVISTA INTERDISCIPLINARE FONDATA DA GIUSEPPE NAPPI

2013;XXII(3)

DIRETTORE RESPONSABILE

Roberto Nappi

DIRETTORE EDITORIALE

Silvia Molinari

DIREZIONE SCIENTIFICA

Pier Giuseppe Milanese (Pavia)

REDAZIONE

IRCCS Fondazione “Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino” (Pavia)
Tel.: +39.0382.380299 - Fax: +39.0382.380448 - E-mail: confinia@mondino.it

Confinia Cephalalgica è supportata dal Centro Italiano Ricerche Neurologiche Avanzate Onlus (Fondazione CIRNA Onlus), da University Consortium for Adaptive Disorders and Head pain (UCADH) e dall’Istituto C. Mondino.

Confinia Cephalalgica è indicizzata in EMBASE (Elsevier)

Registrazione del Tribunale di Milano N. 254 del 18 aprile 1992 - Periodicità Quadrimestrale

SCOPO DELLA RIVISTA

La rivista pubblica con periodicità quadrimestrale contributi teorici sperimentali di ricerche biomediche e in scienze umane a carattere multidisciplinare prioritariamente dedicati 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, che comprendono editoriali di interesse, saggi monografici, interviste con protagonisti della ricerca in neuroscienze, lavori originali e sezioni dedicate quali: neurofisiologia, neuroteoretica, scienze cognitive, neurogenetica, cybermedicina, arte emicranica, storia della medicina, sport e società, letteratura, medicina popolare.

COMITATO DI CONSULENZA

Controllo del Dolore

Giorgio Sandrini, Pavia

Cybermedicina

Paolo Rossi, Roma

Differenze di Genere

Rossella E. Nappi, Pavia

Filosofia

Ubaldo Nicola, Pavia

Informatica medica

Paolo Cristiani, Pavia

Medicina Popolare, Tradizioni, Società

Luigi M. Bianchini, Pesaro

Medicina Complementare

Daniele Bosone, Pavia

Medicina Trascendentale

Fulvio Pietramola

Musicoterapia

Roberto Aglieri, Pavia

Neurogenetica

Filippo M. Santorelli, Pisa

Neropolitica

Stefano Colloca, Pavia

Neuroscienze

Cristina Tassorelli, Pavia

Tra Oriente e Occidente

Graziano Lissandrin, Pavia

Storia e Diritti

Dimitri de Rada, Pavia

Storia della Medicina

Paolo Mazzarello, Pavia

Gruppo di interesse linguistico:

Natalia Arce Leal (Cordoba), Maria de Lourdes Figuerola (Buenos Aires), Calherine Wrenn (Pavia)

La pubblicazione o ristampa degli articoli della rivista deve essere autorizzata per iscritto dall'editore.

Fondazione CIRNA ONLUS

Editore

Sede Legale: Corso Mazzini, 3 - Pavia

Tel. 0382.539468 - Fax 0382.520070

e-mail: cirna@cefalea.it

website: www.cefalea.it

Sito internet

Pixeljuice snc - Genova

e-mail: info@pixeljuice.it

website: www.pixeljuice.it

Progetto grafico di copertina:

MIKIMOS, Pavia

INDICE

TRA NEUROSCIENZE E MONDO DELLE IDEE

Homo ridens. Neurofenomenologia del riso e del buon umore (Parte I)

P.G. Milanesi

I “SEMPRE VERDI”

Ipotensione ortostatica. Quadro sindromico a genesi multipla

G. Nappi, G. Micieli

APPROFONDIMENTI

C’era una volta una libreria...

S. Molinari

DALLA LETTERATURA INTERNAZIONALE

Abstracts di interesse

M. Allena, M. Viana (a cura di)

HOMO RIDENS
NEUROFENOMENOLOGIA DEL RISO E DEL BUON UMORE
Parte I

Pier Giuseppe Milanese

Gruppo di Neuroteoretica & Brain Connectivity Center, IRCCS Fondazione Istituto
Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia

Nell'ipotetico scenario del triune Brain di McLean, la risata - al di là del significato di vocalizzo, volto a segnalare un cessato allarme e un riconquistato rapporto positivo con l'ambiente - riesce a portare in trasparenza la modalità espressiva di una antica virtuale, primordiale, "coscienza rettiliana", quale modalità primitiva di gestire e risolvere conflitti e contraddizioni. La risata è parte di un più vasto circuito che coinvolge l'apparato sensoriale, motorio, emozionale e intellettuale che delimita in generale la sfera del comico. In uno scenario che si espande sul piano culturale, la sfera del comico può essere considerata come un primo stadio di una evoluzione dello spirito che procede alla conquista della ragione. Nella prima parte del saggio saranno in particolare evidenziati i meccanismi neurofisiologici e le strutture implicate nella produzione del riso, del pianto, del sorriso e il significato che queste espressioni rivestono da un punto di vista socio-evolutivo.

Parole chiave: falso allarme, pianto, risata, riso patologico, pianto, sorriso

DOLORE E PIACERE TRA CONTINUITÀ E RIPETIZIONE

Il piacere non scava solchi così profondi come il dolore nell'animo umano. Anzi la sua essenza pare così effimera al punto che esso deve sempre essere *ripetuto* non godendo di quei canali privilegiati di accesso alla memoria che invece sono riservati all'esperienza del dolore. È il nostro stesso cervello che separa questi due percorsi convogliando le nostre esperienze positive e negative lungo due direttive diverse a cui corrispondono altrettante modalità diverse di *richiamo*: il dolore sopravvive dentro di noi grazie alla *continuità* scavata nei solchi della memoria, mentre il piacere sopravvive dentro di noi grazie alla *discontinuità* del sistema, che prevede una forma di memorizzazione gestita dai circuiti di ripetizione/gratificazione (*reward*). In questo modo una latente malinconia, tristezza - o il senso dell'angoscia, elevata dagli esistenzialisti a situazione emotiva fondamentale e madre di tutti i sentimenti - si dispone sullo sfondo a formare il *leit motiv* della vita, mentre l'allegria, la gioia, il piacere sono fugaci ed è necessario procurarseli sempre *ex novo*. L'edificio della memoria si erge sui solidi pilastri dell'affanno e del dolore; i ricordi che consideriamo più dolci e preziosi sono tali perché è stato dimenticato la parte dolorosa del contesto che li aveva generati.

Al di là di ciascuna sfera - il cerchio del dolore e il cerchio del piacere - esiste però una sfera più ampia che in un certo senso le comprende entrambe, per cui la vita stessa, nella sua totalità è un continuo oscillare da una sfera all'altra, dove vediamo il dolore (l'affanno, lo struggimento, il desiderio, l'inquietudine) tramutarsi nello stimolo alla ricerca del piacere e vediamo il piacere a sua volta tendere all'eternità procurandosi da se stesso il dolore, il bisogno, per potersi conservare.

All'interno di questa oscillazione tra dolore e piacere, tra paura e sollievo, tra negativo e positivo, tra continuità e ripetizione ecc. si colloca la *sfera della risata e del comico*, che cercheremo di descrivere, se pur in modo non certamente esaustivo, in questo nostro intervento.

Quale esempio di questa oscillazione, possiamo riferirci al gioco comunissimo, semplice, elementare, che i genitori intrattengono con i loro bambini nei primi anni di vita: il gioco dove viene simulata la *trasformazione dello spavento in allegria*: quel gioco per bimbi che comunemente viene detto "il gioco del cucù". Ci si nasconde dietro un paravento e poi si riappare all'improvviso, facendo una faccia feroce o emettendo un suono improvviso che dovrebbe essere spaventoso. Ma il bimbo, dopo una prima reazione di (finto) terrore si mette a ridere a crepapelle emettendo squittii di piacere e pretendendo che il gioco sia

ripetuto più volte. La paura si tramuta in allegria e l'allegria nuovamente in spavento.

Secondo una delle tesi più accreditate, l'esplosione della risata dovrebbe corrispondere ad un segnale lanciato nell'aria di "cessato allarme", ossia improvviso rovesciamento di uno spavento o di una situazione di forte apprensione nel proprio opposto (1). Io odo un rumore di notte, mi spavento, temo sia un ladro intrufolatosi nella casa, mi armo di bastone e scendo in cucina; ma quando accendo la luce ... ecco, che scopro che il "ladro" era invece un topolino in fuga entrato da chissà quale fessura! A quel punto istintivamente, con moto spontaneo, il mio volto assumerà la maschera di un sorriso e si farà strada in me la voglia di ridere. La stessa reazione accade quando ad esempio noi tentiamo di raccontare ad un interlocutore una storia seria, preoccupante, ma falsa. A poco a poco, appena il nostro interlocutore si accorgerà che trattasi di una bufala, ecco che la sua espressione seria e cupa di colpo si tramuterà in quella opposta. Ci manderà ... a quel paese e si metterà a ridere.

Dai casi citati possiamo dedurre che il meccanismo della risata viene favorito da un brusco cambiamento di significato nella sfera emozionale e cognitiva. Il contesto di "cessato allarme" assume però anche un più ampio significato sul piano sociale. Noi vediamo infatti le risate abbondare e moltiplicarsi in modo contagioso nelle allegre compagnie e nei simposi, la risata che si diffonde come suono particolare nell'aria contribuisce ad allentare e *spegnere* il clima di allarme sociale disegnano un ipotetico *cerchio magico* che delimita una sfera virtualmente riparata, protetta, serena, che avvolge tutti gli astanti.

UNA VALLE DI LACRIME

Come nella costruzione del concetto del dolore possiamo individuare mediamente tre componenti – sensoriale, emotivo e intellettuale – così anche nello studio della gaiezza (e delle sue espressioni) dovremmo innanzitutto individuare a) una componente sensoriale (il piacere), b) emotiva (la gioia) ed infine c) un terzo aspetto di tipo più intellettuale, che corrisponderebbe al concetto di *humour*, o al senso del *comico* in generale.

Questi momenti appartengono, per così dire alla "esperienza interiore", alla quale però dobbiamo aggiungere la parte mancante, ossia il complesso sistema di *esteriorizzazione* di questi sentimenti, principalmente il pianto e il riso. Non sono ovviamente solo queste le modalità di esternazione della gioia e del dolore, ma sono quelle più comuni, immediate e spontanee. Per quando comportano una modificazione della *mimica facciale*, il pianto e il riso sembrano presentare mimiche facciali sovrapponibili, mentre ciò che li contraddistingue è la diversa frequenza e modulazione dei suoni. Ciò che il pianto e il riso sembrano invece avere in comune è l'emissione delle lacrime.

Il privilegio del pianto come espressione vocale sarebbe di per sé comprensibile se pensiamo che è principale forma di richiamo dei neonati. I bambini vengono al mondo piangendo, non ridendo (ad eccezione del biblico Isacco).

Con il pianto – o con pari forme di vocalizzazione negli animali – i neonati segnalano i loro bisogni, la fame, la sete, il bisogno di dormire, il dolore ecc. e attirano su di sé cure ed attenzioni. Non solo, ma è anche noto che i neonati usano diversi "stili" di pianto per segnalare disturbi o necessità di tipo diverso; queste differenze sono state anche rilevate e catalogate mediante l'analisi dello spettro sonoro del pianto neonatale (2).

Questo effetto del pianto si conserva anche in età adulta per cui la persona che piange, emettendo suoni a particolari frequenze, spegne nell'interlocutore ogni sentimento di ostilità e sollecita azioni soccorrevoli, favorendo atteggiamenti protettivi. Anche le lacrime che coprono gli occhi evocano una situazione di cecità, di vulnerabilità della persona per cui sono anche un segno di arrendevolezza o di *proposta di pacificazione*.

Pari gesto di sottomissione e offerta di riconciliazione è il sorriso. Il sorriso assume anche altri e più ampi significati – come segno di accoglienza e di cooptazione - come si è potuto osservare dai comportamenti di alcuni primati, dove il gesto di mostrare i denti senza emissione di alcun suono è un segnale inequivocabile di integrazione e collaborazione sociale e di rinuncia ad ogni atto di ostilità nei confronti dei conspecifici (3).

Le donne, statisticamente, piangono più degli uomini (in media circa 4 volte in più). Questa tendenza può essere interpretata come una forma di difesa naturale contro le aggressioni da parte maschile, data la minore prestanza fisica della donna. Questa ipotesi sarebbe confermata anche dalla ricerca neurochimica: le lacrime, che vengono espulse dalle contrazioni del pianto, emettono sostanze in grado di spegnere il desiderio sessuale maschile, abbassando il livello di testosterone (4). Tutte le emozioni, prima o poi ... finiscono in lacrime. Anche la più grande *vis comica* si dissolve in una grande lacrimazione. Il pianto consentirebbe di ottenere il risultato di *scaricare* nel modo più veloce e diretto la tensione emotiva incalzante. Nel riso e nel pianto, il viso e la relativa muscolatura si contraggono così da fare sgorgare le lacrime. Secondo una ricerca di William Frey (5), l'obiettivo da raggiungere sarebbe proprio questo: attraverso le lacrime vengono sottratte all'organismo ed espulse sostanze neurochimiche che alimentano i circuiti emotivi nervosi. Viene in tal modo sottratto al sistema emozionale il "carburante", per cui il circuito si spegne. Noi ci sentiamo "più calmi", dopo avere lacrimato.

IL CERVELLO RIDENTE

La produzione della risata ha come centro, come fucina centrale, la formazione pontina, che idealmente (e realmente) si colloca nel punto di incontro/coordinamento di diversi sistemi e che costituisce la cabina di regia di molte azioni e reazioni fisiologiche autonome.

Volendo rappresentare il sistema, sempre in modo ultra semplificato, potremmo proporre lo schema seguente che pone in connessione i sistemi emozionale, motorio volontario, motorio involontario, e sistema ideo-corticale, coordinati a livello pontino.

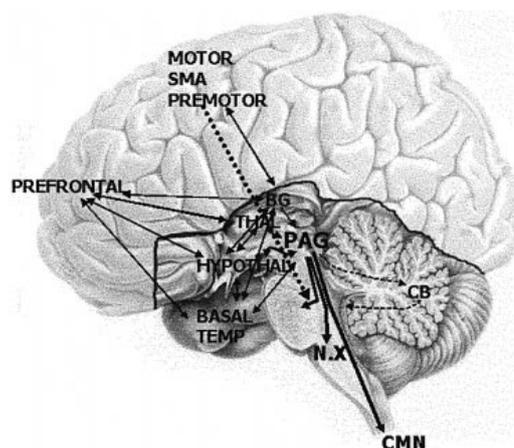


La risata si scatena, come moto spontaneo come un brivido che scorre lungo questo circuito che coinvolge percezione, rappresentazione, emotività e reazione motoria. e che può nascere da una scossa provocata in qualsiasi dei suoi punti.

Noi ridiamo alle movenze buffe dei mimi e ai capitomboli dei *clown*. In un test effettuato su pazienti (6) si è constatato che una stimolazione di una particolare area interna alla corteccia motoria supplementare nell'emisfero *sinistro*, era in grado non solo di provocare il riso, ma anche di suscitare, insieme al riso, autentiche emozioni di gioia e una generale sensazione di comicità, a partire in primo luogo dal fatto che la paziente considerava comicamente ciò che le stava accadendo.

Se questo circuito viene danneggiato o violato in modo traumatico, avremo il fenomeno del riso "patologico". Esso viene solitamente studiato insieme al pianto patologico. Si intende con tali termini la coazione a ridere o a piangere, con o senza interessamento della sfera emozionale, causata da particolare patologie o più genericamente senza che queste espressioni siano motivate o giustificate dalle circostanze. Il riso patologico si manifesta in una vasta gamma di disturbi, spesso gravi, quali l'epilessia gelastica, la sindrome di Angelman, il *fou rire prodromique*, oppure in concomitanza con altre patologie degenerative a carico dell'apparato neuromuscolare o come conseguenza di uno *stroke* ecc. (7). La trattazione del riso patologico è fuori dal nostro intento di ricerca (e dalla nostra competenza). Ne facciamo menzione solo

perché nel riso patologico possiamo trovare la rappresentazione di un cervello che porta in superficie il nucleo della sua meccanica ridente, tracciando una linea di demarcazione tra una parte superiore e inferiore che viene evidenziata dalla seguente illustrazione che riportiamo dall'articolo *Neural correlates of laughter and humour* (8).



Ramachandran nel suo libro *Phantoms in the Brain* (9), descrive il caso-limite di Ruth Greenough, libraia 58enne di Filadelfia, la “donna che morì dal ridere”. Essa fu colta improvvisamente da una violenta cefalea e successivamente, con gli occhi stravolti verso il cielo, presa a ridere interrottamente senza più essere capace di fermarsi. Con nessun mezzo si riuscì a bloccare la risata, nemmeno con la somministrazione di potenti sedativi. Infine la persona cadde in uno stato comatoso e morì. L'autopsia rivelò che il terzo ventricolo era pieno di sangue per una emorragia che aveva compresso le strutture cerebrali circostanti nell'area subtalamico/mesencefalica.

Da questi accenni vogliamo solo evidenziare come le strutture che governano la risata siano in un certo senso sovrapponibili al cervello “rettiliano” di Mc Lean e cioè alla prima forma di organizzazione che ha assunto il SNC. Non per niente l'uomo che ride assume posture e gorgheggi molto simili al grido delle oche o degli uccelli che rappresentano, come è noto i discendenti dei rettili.

Anche se è un scenario solo immaginato, a noi piace rappresentarci allo stesso modo l'umanità primitiva: come una specie di turba schiamazzante che si muove lanciando grida e gorgheggi e che si evolve nella misura in cui si accorge che la sua capacità di gorgheggio presenta geometriche articolazioni che consentono di perfezionare qualitativamente livelli di comunicazione. L'umanità viene perciò ben presto *catturata* dalle strutture del linguaggio che guidano gli stadi successivi della evoluzione. Un cattura inizialmente fonica, con scarsa amplitudine semantica.

COME NASCE UN SORRISO

La risata è caratterizzata da due componenti: l'elemento sonoro (per cui essa rientra tra le modalità di vocalizzazione/comunicazione “primitiva”) e l'elemento mimico (in particolare l'elemento mimico-facciale). Entrambi questi due momenti sono parte della espressività e della comunicazione umana e animale. La risata è una forma di comunicazione che richiede l'utilizzo di un numero maggiore di risorse (muscolari e sonore) rispetto al semplice sorriso, il quale si presenta come alquanto di semplice.

Il sorriso, nella sua molteplicità di varianti, è soprattutto caratteristica dell'essere umano, anche se sarebbe possibile individuare un significato ancestrale di questa “smorfia” nel gesto benevolo di nascondimento delle “zanne” animali, ovvero nel mostrare una apertura orale totalmente diversa dal ghigno con cui l'animale, scoprendo il labbro superiore, esibisce *in piena vista* i denti canini accompagnando tale esibizione con un suono cupo e minaccioso.

Questa risata senza voce appare in un tempo assai precoce sul viso del neonato, dopo appena un mese di vita. Può essere facilmente interpretato come un segnale di piacere/apprezzamento che il bambino manifesta alla apparizione di una persona (o cosa) che egli considera familiare o conosciuta. Con

questo significato il sorriso esprimerebbe un significato opposto al pianto. Il pianto è infatti il richiamo e l'invocazione per una *assenza*, mentre il sorriso è il pieno apprezzamento per una *presenza*.

Questa presenza viene anche vissuta con un senso di stupore e di meraviglia. Il bambino viene a collocarsi di fronte al mondo come di fronte ad un enorme giocattolo. Il sorriso non è solo una passiva "risposta" alla presentazione del mondo, ma contiene anche un "giudizio" sul mondo.



Il sorriso si apre soprattutto se la presenza è quella dei genitori o di persone famigliari. Il bambino solitamente non ride se viene preso in braccio, o accompagnato, da estranei e spesso proprio il sorriso è un segno con cui il bambino trasferisce la persona nell'ambito delle persone a lui famigliari. Una più ardita ipotesi tende a intravedere, nel sorriso del neonato – ma perciò anche nel sorriso in generale – una strategia di tipo machiavellico. Il sorriso non sarebbe solo una modalità per gioire per la presenza, bensì per *trattenere e vincolare la presenza* – cioè per indurre e rafforzare nel genitore

o nel famigliare il legame affettivo. Il sorriso, in tal caso stimolerebbe, nel genitore o nell'interlocutore, un rilascio di dopamina a carico dei circuiti di gratificazione, attivando quelle forme di *cronicizzazione del piacere* che concorrono a consolidare i legami affettivi e di dipendenza tra i soggetti.

Il *piacere della presenza* (dell'esserci) può essere poi eccitato nel gioco *ripetuto* del nascondersi e dell'apparire – il gioco del cucù, dove bambino e genitore entrano quindi in un *loop* di reciproca stimolazione neurochimica e perciò di forte consolidamento del loro legame.

Il sorriso di un bimbo non è mai un sorriso di circostanza, mentre quello di un attore o di un soggetto fotografato a cui si impone di sorridere, lo è quasi sempre. Il sorriso "autentico", in cui si rispecchia uno stato d'animo sentitamente gioioso è caratterizzato da una particolare maschera, descritta da Duchenne già nel 1862, caratterizzata dalla tipica contrazione simmetrica degli zigomi e delle orbite oculari.

Il sorriso di circostanza o dell'attore a cui non corrisponde uno stato emozionale è asimmetrico. In genere lo storcimento della bocca viene ritenuto il segno del mentitore, il marchio del mentitore. Se una persona storce la bocca quando parla, mente! E' una credenza popolare, che però nel finto sorriso troverebbe in parte conferma.

Nel sorriso simulato noi possiamo notare una increspatura asimmetrica sul lato sinistro della bocca come evidenziato nelle seguenti fotografie di attori famosi.



Questa forzatura tradisce una prevalenza della meccanica dell'emisfero destro sull'emisfero sinistro, il quale è però sollecitato in presenza di emozioni positive. In assenza di una emozione positiva "vera", l'emisfero sinistro non si mobilita e perciò lascia campo libero all'emisfero destro, che esercita pertanto una pressione maggiore. La parte sinistra del viso ed il profilo orale risultano in tal modo maggiormente contratti.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Ramachandran V.S. The neurology and evolution of humor, laughter, and smiling: the false alarm theory. *Med Hypotheses* 1998;51(4):351-4
- 2) La Gasse L.L., Neal A.R., Lester B.M. Assessment of infant cry: acoustic cry analysis and parental perception. *MRDD Research Review* 2005;11:83-93
- 3) Segerstrle U., Molnar P. (eds). *Nonverbal communication: where nature meets culture*. New York: Lawrence Erlbaum Assoc Inc 1997
- 4) Gelstein S., Yeshurun Y., Rozenkrantz L., Shushan S., Frumin I., Roth Y., Sobel N. † Human tears contain a chemosignal. *Science* 2011;331:(6014):226-30
- 5) Frey W. *The mistery of tears*. Texas: Winston Press 1977
- 6) Fried I, Wilson C.L, MacDonald K.A, Behnke E.J. Electric current stimulates laughter. *Nature* 1998;391:650
- 7) Parvizi J., Anderson S.W., Martin C.O., Damasio H., Damasio A.R. Pathological laughter and crying. A link to the cerebellum. *Brain* 2001;124:1708-19
- 8) Wild B., Rodden F.A., Grodd W., Ruch W. Neural correlates of laughter and humour. *Brain* 2003;126:2121-38
- 9) Ramachandran V.S., Blakeslee S. *Phantoms in the brain*. New York: Harpercollins Ed. 1999

Corrispondenza
pimila@tiscali.it

IPOTENSIONE ORTOSTATICA* Quadro sindromico a genesi multipla

Giuseppe Nappi, Giuseppe Miceli

Centro Cefalee e Circolazione Encefalica, Istituto Neurologico C. Mondino, Università degli Studi di Pavia

Gli Autori, dopo un breve accenno ai fisiologici meccanismi pressori omeostatici, propongono una classificazione dei vari quadri di ipotensione ortostatica, in cui vengono distinte forme a carattere funzionale e forme propriamente neurogene. Tra le prime, sono da tener presenti in modo particolare le forme secondarie all'uso di farmaci. Maggiore preoccupazione, anche perché difficilmente reversibili, destano le forme neurogene, per lo più distinte sulla base del livello dell'arco riflesso barocettivo interessato (afferente, centrale, efferente). I dati anamnestici, clinici e biochimico-strumentali consentono di solito una diagnosi eziopatogenetica adeguata, in funzione della quale può essere impostata una terapia razionale.

Parole chiave: ipotensione ortostatica, sistema extrapiramidale, sistema nervoso autonomo, substantia nigra, cefalee

PREMESSA

Generalmente sottostimata nella pratica clinica, l'ipotensione ortostatica rappresenta uno dei capitoli più discussi ma anche più stimolanti della moderna medicina. Per quanto molteplici possano essere le condizioni in grado di determinarne la comparsa, essa presenta un profilo sintomatologico stereotipato caratterizzato da annebbiamento visivo, astenia, disturbi dell'equilibrio, acufeni, perdita di coscienza e, raramente, fenomeni convulsivi. I sintomi di solito compaiono qualche minuto dopo l'assunzione della stazione eretta e regrediscono rapidamente in clinostatismo; nelle forme più gravi sono fonte di completa disabilità per il paziente.

L'ipotensione ortostatica richiede un inquadramento diagnostico multidisciplinare per lo più assai complesso e comunque possibile esclusivamente in ambiente specializzato. D'altra parte, solo la conoscenza dei meccanismi deputati all'omeostasi pressoria, come anche dei processi responsabili della loro alterazione, può facilitare un corretto approccio metodologico e consentire l'uso di adeguati presidi terapeutici.

I MECCANISMI PRESSORI OMEOSTATICI

I meccanismi di adattamento pressorio alle variazioni posturali sono, come si sa, numerosi e complessi: alla transitoria, ingente, riduzione del pool ematico intratoracico (indotta dal passaggio in ortostatismo), si contrappongono processi omeostatici scatenati dall'attivazione dei recettori di pressione del seno carotideo, dell'arco aortico e delle cavità cardiache, con impulsi che viaggiano attraverso le fibre del IX e X paio dei nervi cranici per raggiungere il tronco encefalico (nucleo del tratto solitario e nucleo paramediano in particolare). La via efferente, lungo la quale si interpongono il n. dorsale del vago ed i nuclei reticolari, raggiunge la sostanza grigia intermediolaterale del midollo toraco-lombare e quindi la catena dei gangli simpatici, i cui neuroni sono deputati alla vasocostrizione selettiva dei vasi periferici. L'integrazione centrale di queste risposte adattative si svolge a livello ipotalamico come anche, verosimilmente, a livello della substantia nigra e del cervelletto.

*IL TESTO È STATO PUBBLICATO SU FEDERAZIONE MEDICA 1985;38:924-935

Gli effetti dell'attivazione simpatica sono legati prevalentemente alla liberazione di noradrenalina che, stimolando i recettori α -adrenergici (α_1 in particolare), induce vasocostrizione arteriolare e venosa; la stimolazione β -adrenergica, invece, è responsabile di un modesto grado di vasodilatazione muscoloscheletrica e di un effetto inotropo e cronotropo positivo a livello cardiaco. La liberazione di noradrenalina dalle terminazioni nervose simpatiche, insieme a quello di adrenalina dalla midollare del surrene, costituisce il «servomeccanismo» delle modificazioni cardiopressorie «rapide» di adattamento posturale; queste comprendono anche l'aumento della frequenza respiratoria, del tono della muscolatura striata e della pressione tissutale a livello dei muscoli dell'addome e degli arti inferiori.

L'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, con relativa ritenzione di sodio e di acqua, sarebbe invece responsabile del controllo «a lungo termine» dei valori pressori in ortostatismo, per quanto l'angiotensina II, dotata di potente attività vasocostrittrice, possa svolgere un ruolo determinante nel controllo immediato dei valori pressori. L'omeostasi pressoria è assicurata anche dalla liberazione di vasopressina dalla neuroipofisi e dal decremento delle resistenze vascolari cerebrali. Specie nelle sue componenti più «immediate», l'insieme di queste modificazioni neuroormonali ha il significato di contrastare i fenomeni ipotensivi in ortostatismo legati all'accumulo declive e gravitano del sangue ed alla riduzione del ritorno venoso, del riempimento diastolico e della gittata cardiaca. In condizioni fisiologiche, infatti, nonostante la «perdita» di circa 400 cc di sangue dal compartimento intratoracico, il passaggio in ortostatismo induce solo un modesto (e transitorio) decremento della PA sistolica, nessuna modificazione o lievi incrementi della PA diastolica, un aumento della frequenza cardiaca oscillante tra 5 e 25 battiti al minuto.

Difetti anatomici o funzionali di uno o più dei meccanismi pressori posturali, come anche la loro incapacità a contrastare condizioni patologiche particolari, sono invece alla base della critica riduzione ortostatica dei valori pressori sistemici e di perfusione cerebrale.

IPOTENSIONE ORTOSTATICA FUNZIONALE

La complessità diagnostica e terapeutica del problema ipotensione emerge chiaramente dalla recente classificazione di Schatz, che ha distinto forme a carattere funzionale (solitamente reversibili) e forme propriamente neurogene. Tra le prime (Tab. I) notevole interesse rivestono per il medico pratico i casi nei quali l'ipotensione è ascrivibile ad un «assetto costituzionale astenico» contraddistinto da un'inadeguata attivazione ortostatica dei meccanismi cardiopressori omeostatici.

Analoghi deficit possono manifestarsi dopo sforzi fisici intensi (per effetto della notevole vasodilatazione periferica ad essi associata), dopo riposo a letto prolungato (verosimilmente per l'insufficiente stimolazione dei barocettori e delle stesse strutture vasali), in gravidanza, dopo esposizione a temperature elevate, nel corso di episodi febbrili. I riflessi posturali sono spesso alterati nei soggetti anziani (specie dopo i 65 anni). L'ipotensione ortostatica, talora precipitata da trattamenti farmacologici (ipnoinduttori, psicofarmaci, ipotensivi), può raggiungere in questi casi un notevole grado di gravità e rappresentare una frequente causa di ipoperfusione cerebrale.

È tuttora discusso se l'ipotensione dell'anziano sia da attribuire ad alterazioni del sistema nervoso autonomo - come è sottolineato dalla possibile concomitante compromissione di altre funzioni vegetative (inadeguato controllo sfinterico, alterate risposte vasomotorie alle prove termiche) - oppure sia legata a fenomeni degenerativi a carico dei vasi, con perdita di elasticità delle pareti arteriose e riduzione della responsività barocettoriale. Gli episodi sincopali ortostatici sono soprattutto frequenti nel periodo post-prandiale. Il calo pressorio, presente già in clinostatismo a distanza di 30-60 minuti dal pasto, può essere secondario alla diversione a livello splancnico del pool ematico circolante oppure riflettere un'insufficiente attivazione simpatica in risposta all'increzione di insulina.

Tutte le condizioni patologiche in grado di ridurre più o meno acutamente output cardiaco (alterazioni del ritmo, infarto del miocardio) oppure il pool ematico circolante (emorragie, disidratazione, emodialisi, diabete insipido) possono dare ipotensione ortostatica. Tra questi fattori patogenetici vengono incluse le varici degli arti inferiori che, se di grado cospicuo, possono portare a fenomeni di «sequestro» in ortostatismo di quote notevoli di volume sanguigno, nonché l'utero gravido, responsabile, nel III trimestre, di fenomeni compressivi a carico della vena cava inferiore. Può essere qui annoverata anche l'ipotensione da iperbradichinemia, che colpisce pazienti con deficit dei sistemi enzimatici di inattivazione delle bradichinine (responsabili di dilatazione arteriolare e venulare).

La somministrazione cronica di numerosi farmaci (neurolettici, antidepressivi triciclici, ipotensivi) può alterare

la capacità di adattamento cardiovascolare alle variazioni posturali attraverso interferenze complesse, di livello centrale e/o periferico con i meccanismi di sintesi e/o di release di vari neurotrasmettitori o anche mediante una possibile riduzione del volume sanguigno circolante. L'ipotensione ortostatica, definita in questo caso «iatrogena», non è necessariamente correlata con la posologia, la durata del trattamento (anche se spesso è di immediata insorgenza) ed i livelli ematici del farmaco; di più frequente riscontro nell'anziano, come si è detto, è spesso causa di interruzione della terapia, in quanto difficilmente controllabile con gli usuali presidi terapeutici (α -stimolanti). Tra le sostanze in grado di causare ipotensione è riportato anche l'alcol, il cui abuso cronico può indurre, prima ancora che un quadro polineuropatico, alterazioni nel turnover delle catecolamine.

Tab. I - Ipotensione ortostatica funzionale

<p>Ipofunzione dei meccanismi cardiopressori omeostatici</p>	<p>Scarso adattamento posturale Sforzo fisico intenso Prolungato riposo a letto Voli spaziali Invecchiamento Gravidanza Gastrectomia Anoressia nervosa Esposizione al caldo Febbre Uso di marijuana</p>
<p>Riduzione del volume sanguigno circolante</p>	<p>Emorragia Disidratazione Ustioni Diabete insipido Emodialisi Varici arti inferiori Utero gravido (III trimestre)</p>
<p>Agenti farmacologici</p>	<p>Antipertensivi Fenotiazine Antidepressivi Nitrati Narcotici Sedativi Calcio antagonisti Alcol Insulina</p>
<p>Miscellanea</p>	<p>Insufficienza surrenalica (primitiva e secondaria) Alterazioni elettrolitiche (specie ipopotassiemia) Neoplasie Poliradicolonevriti - sindrome di Guillain-Barré - neuropatia autonoma acuta</p>

Condizioni di insufficienza surrenalica possono essere responsabili di ipotensione posturale, in rapporto alla possibile riduzione del volume plasmatico circolante ed alla diminuita sensibilità dei recettori vasali alla stimolazione

catecolaminergica.

Abbastanza discutibile è, peraltro, l'inserimento in questo gruppo dell'ipotensione ortostatica associata a quadri neurologici peculiari, come la sindrome di Guillain-Barré, nella quale il processo poliradicolonevritico può coinvolgere anche il sistema autonomo. La gravità della compromissione sensitivo-motoria non è per lo più correlabile a quella vegetativa, che piuttosto può manifestarsi isolatamente e definire il quadro clinico della neuropatia autonoma acuta, da alcuni Autori considerata una variante della stessa sindrome di Guillain-Barré.

Tra le ipotensioni da causa «funzionale», non comprese nella classificazione di Schatz, vanno considerate quelle legate a particolari stati acuti emozionali come l'ansia e lo stress. La

severità clinica dei sintomi dipende dall'intensità dello stimolo scatenante e dal grado di attivazione autonoma preesistente (bilanciamento vago/simpatico); essa può essere inoltre variamente modulata da fattori cognitivi, affettivi, culturali. In questi casi il fenomeno ipotensione può essere considerato l'espressione di un disordine complesso delle risposte adattative a brusche sollecitazioni ambientali.

EMICRANIA SINCOPALE

L'ipotensione ortostatica è anche annoverata fra i fenomeni di accompagnamento dell'attacco emicranico, spesso ricorrendo con frequenza così elevata da configurare il quadro clinico meglio noto con il termine di emicrania « sincopale ».

L'emicrania sincopale è più frequente nei soggetti di sesso femminile, in particolare allorché le crisi insorgono in periodo luteale tardivo (emicrania premenstruale). Questa predilezione conferisce al fenomeno una dimensione epidemiologica di grande rilievo: l'emicrania colpisce, infatti, il 22% della popolazione femminile in età fertile, con crisi che si manifestano soltanto (14%) o prevalentemente (60%) nei giorni che precedono il flusso. Numerosi dati biochimici, psicofisiologici e di farmacologia clinica suggeriscono l'esistenza, nella fase di esordio dell'emicrania, di un'attivazione simpatica e/o adrenomidollare sostenuta dai due più frequenti fattori di scatenamento delle crisi: tensione emotiva prolungata e stress acuti, rispettivamente. Un'attivazione catecolaminergica, d'altra parte, è anche riportata dopo sforzi fisici, eccitamento sessuale, digiuno e sonno REM, fattori comunemente associati con lo scatenamento delle crisi. Una vulnerabilità di terreno («susceptibilità emicranica»), genetica o acquisita, deve comunque essere invocata, dal momento che non tutte le persone esposte a questi triggers sviluppano attacchi.

La vulnerabilità di terreno è stata in origine vista in termini di supersensibilità recettoriale adrenergica (aumentato effetto vasocostrittore della noradrenalina, più grande e protratta midriasi da fenilefrina, ridotta soglia della risposta pressoria alla tiramina con ritardato recupero dopo infusione di noradrenalina). Successivamente numerose evidenze sono andate emergendo a favore di una più generale iperattività aminergica nell'emicrania: tutte le principali monoamine (NA, 5HT, DA) ed i relativi agonisti ed antagonisti recettoriali provocano infatti risposte esagerate (amplificate) in questi pazienti. Gli emicranici sono infatti più suscettibili dei soggetti normali all'azione emetica dell'L-dopa (500 mg per os) e dell'apomorfina (1 mg i.m.). Una dose unica di lisuride (100 mcg per os), un agonista dopaminergico recettoriale diretto, somministrata a soggetti normali dei due sessi (le donne sono state studiate in fase follicolare ed in fase luteale tardiva) provoca cefalea, emesi e ipotensione ortostatica molto più frequentemente nel gruppo degli emicranici rispetto ai controlli (in particolare nelle pazienti studiate in fase luteale tardiva). Risultati analoghi sono stati ottenuti da Géraud e Coll., utilizzando un dopaminoagonista diverso (0,1 mg/kg i.v. di piribedil); gli Autori ne propongono addirittura l'impiego diagnostico (per differenziare l'emicrania dalle cefalee «tensive» e «psicogene»).

La natura dopaminergica dell'ipotensione ortostatica in corso di emicrania è sostenuta dagli esperimenti del gruppo di Sicuteri, che ha utilizzato 2,5 mg di bromocriptina per os (un altro agonista dei recettori dopaminergici centrali e periferici). I pazienti emicranici, in particolare quelli con storia positiva per episodi di emicrania sincopale, manifestano dopo pochi minuti di ortostasi una caduta, anche drammatica, dei valori di pressione arteriosa sistolica (maggiore di 30 mmHg o valori inferiori a 80), abitualmente accompagnata da nausea/vomito (disturbi, come è noto, di natura francamente dopaminergica) e da sintomi, della serie lipotimica. L'iniezione di 10 mg i.m. di domperidone, un antagonista recettoriale della dopamina, incapace di attraversare la barriera emato-encefalica, previene o abolisce l'ipotensione da bromocriptina. Questa azione non dirime, purtroppo, la natura centrale (inibizione ad. opera di neuroni dopaminergici dell'attività tonica del centro vasomotorio) o periferica (inibizione presinaptica delle terminazioni noradrenergiche; stimolazione dei recettori dopaminergici della parete arteriose) dell'ipotensione ortostatica da bromocriptina, dal momento che alcuni centri regolatori sono ubicati al di fuori della barriera.

La lisuride provoca nelle donne con emicrania mestruale un decremento di prolattina equivalente nelle due fasi del ciclo; questo effetto è minore nei pazienti di sesso maschile e nelle donne con crisi emicraniche non legate al flusso.

Utilizzando la nomifensina (200 mg per os), un antagonista recettoriale indiretto che aumenta la disponibilità di dopamina principalmente attraverso l'inibizione del suo reuptake, noi abbiamo trovato una minore inibizione prolattinematica negli emicranici, evidente soprattutto nelle donne con emicrania premenstruale studiate in fase luteale tardiva.

L'insieme delle ricerche con antagonisti dopaminergici orienta infine verso l'esistenza nell'emicrania, a ricorrenza perimenstruale in particolare, di una super-sensibilità dopaminergica a livello delle aree e sistemi coinvolti nella genesi dei disturbi autonomici, neuroendocrini, affettivi, comportamentali (sindrome premenstruale), che pressoché costantemente, in maniera più o meno severa, accompagnano la cefalea emicranica. Molti sono i fattori che possono influenzare la sensibilità dei recettori dopaminergici ai vari livelli del sistema nervoso centrale e periferico; alcuni di essi (endorfine ed ormoni sessuali in particolare) sono ciclici in natura. Le variazioni fisiologiche (pubertà, cicli mestruali, gravidanza, climaterio) dei livelli di oppioidi e ormonali non avrebbero, in relazione agli attacchi, valore patogenetico diretto, ma regolerebbero, modulandoli, i processi di release e di attività recettoriale. Una riduzione del tono ioppioidico centrale, strettamente correlata alle variazioni del milieu steroideo (P/E2 ratio) è stata, infatti, dal nostro gruppo osservata nelle donne con emicrania premenstruale, studiando il release di LH da naloxone lungo il corso dell'intera fase luteale.

IPOTENSIONE ORTOSTATICA NEUROGENA

Numerose sono anche le forme di ipotensione ortostatica neurogena, per lo più distinte sulla base del livello di lesione dell'arco riflesso barocettivo (afferente, centrale, efferente). Le molteplici metodiche di valutazione della funzionalità autonoma (Tab. II) raramente però forniscono, a causa della loro scarsa selettività, precisi criteri di esclusione.

Ne deriva, ad esempio, che nella classificazione proposta da Schatz (Tab. III) l'ipotensione ortostatica in corso di diabete mellito è attribuita ad alterazioni di entrambi i versanti «periferici» dell'arco riflesso; una compromissione della via afferente è però poco frequente, riscontrandosi in non più del 25% dei casi di neuropatia diabetica.

Tab. II - Test di funzionalità autonoma

Metodica	Livello dell'arco riflesso barocettivo esplorato	Risposta normale
Variazioni posturali	Afferente (integrità dei barocettori)	Tachicardia
Deep breathing	Efferente (parasimpatico)	Aritmia respiratoria
Stress <i>Cold pressor</i> <i>Mental arithmetic</i> <i>Sudden noise</i> <i>Hand grip</i>	Efferente (simpatico)	Ipertensione Tachicardia
Manovra di Valsalva	Non specifico	Tachicardia e ipotensione iniziali; quindi bradicardia e ipertensione
Massaggio del seno carotideo	Efferente (parasimpatico)	Bradycardia
Test del sudore	Efferente	Sudorazione diffusa

Segue seconda parte

VALUTAZIONE BIOCHIMICO-FARMACOLOGICA

Noradrenalina plasmatica (basale e dopo tilt test)	Efferente (depositi extra-surrenali e terminazioni nervose simpatiche)	Normali livelli basali e incrementi in ortostatismo
Vasopressina plasmatica	Afferente (connessioni barocettori-neuroipofisi)	Incrementi in ortostatismo
Infusione di: Fenilefrina Noradrenalina Tiramina Atropina	Afferente (simpatico) Efferente (simpatico) Efferente (parasimpatico)	Ipertensione Bradycardia Ipertensione Tachicardia

Tab. III - Ipotensione ortostatica neurogena

Lesioni delle vie afferenti	Diabete mellito Alcol Sindrome di Holmes-Adie Tabes dorsale
Lesioni centrali	Disautonomia familiare (sindrome di Riley-Day) Tumori parasellari Tumori (o interventi chirurgici) in fossa posteriore Infarti cerebrali multipli Encefalopatie di Wernicke Parkinsonismo «idiopatico» Idrocefalo
Lesioni delle vie efferenti	Ipotensione ortostatica idiopatica Atrofia multisistemica Traumi Mielite trasversa Siringomielia Tumori intramidollari Tumori extramidollari Neuropatie croniche Diabete mellito Alcolismo cronico Amiloidosi Tumori Porfiria Anemia perniziosa Malattia di Hansen Tetano Simpatiectomia chirurgica Ipotensione ortostatica simpato-tonica Tossiche da Vincristina da Peresilina

Tra i quadri neurologici nei quali l'ipotensione è espressione di lesione della via afferente sono inoltre annoverate la tabe dorsale, l'alcolismo cronico e la sindrome di Holmes-Adie, caratterizzata, com'è noto, da pupillonia e areflessia osteotendinea,

Responsabili di ipotensione da lesione della via efferente sono molte condizioni di patologia midollare (traumatica e neoplastica in particolare), nonché le neuropatie croniche (degenerative, metaboliche, iatrogene, infettive). In questo gruppo può essere inclusa la rara «ipotensione ortostatica simpaticotonica», contraddistinta da tachicardia spiccata in ortostatismo e generalmente attribuita ad un ridotto tono α -adrenergico in presenza di una normale attivazione dei recettori β . In posizione clinostatica questi pazienti presentano normali livelli plasmatici di catecolamine e ridotti valori di PA; l'infusione venosa di noradrenalina induce incrementi pressori tardivi e modesti.

Ancora, più complesse sono le problematiche legate alle cause cosiddette «centrali» di ipotensione ortostatica. Infatti, se un tale criterio di sede sembra essere valido per patologie come i tumori parasellari e della fossa posteriore o anche per l'idrocefalo, molte perplessità suscita l'inserimento in questo gruppo (ma anche, in qualche caso, l'esclusione) di condizioni degenerative peculiari, nelle quali è ipotizzabile un coinvolgimento a più livelli dei sistemi di integrazione delle risposte cardiopressorie. È il caso dei parkinsonismi, della cosiddetta ipotensione ortostatica idiopatica e dell'atrofia multisistemica.

INSUFFICIENZA AUTONOMICA PROGRESSIVA E PARKINSONISMI

Condizioni caratterizzate dalla triade motoria parkinsoniana (tremore a riposo, rigidità, acinesia), talora pressoché indistinguibili dal parkinsonismo «idiopatico», possono coinvolgere i gangli della base nell'ambito di processi degenerativi estesi ad altre aree e sistemi (Tab. IV).

Ne deriva che i disturbi autonomici, di frequente riscontro nel parkinsonismo idiopatico, possono essere così pronunciati da porre seri problemi di diagnosi differenziale con la sindrome di Shy-Drager, considerata variante dell'atrofia multisistemica e il cui sintomo guida è proprio l'ipotensione ortostatica; d'altra parte, una sindrome disautonomica «pura» può precedere la comparsa di un'ampia varietà di affezioni neurologiche degenerative decorrenti o meno con parkinsonismo.

Un razionale inquadramento diagnostico è quello proposto recentemente da Bannister, con la messa al bando del termine di ipotensione ortostatica idiopatica e la definizione di 3 quadri clinici, definiti rispettivamente come: insufficienza autonoma progressiva «pura» (PAF: progressive autonomie failure); PAF associata a parkinsonismo; PAF associata ad atrofia multisistemica (MSA: multiple system atrophy). Sicuramente la sindrome disautonomica più nota, tra le forme «idiopatiche», è quella descritta per la prima volta nel 1960 da Shy e Drager; essa ha finito con l'occupare, in parte, il capitolo dell'ipotensione ortostatica «idiopatica». L'ipotensione posturale cronica è il sintomo guida della sindrome di Shy-Drager, ma in molti casi i sintomi clinici ad essa riferibili possono anche manifestarsi isolatamente e solo in tempi successivi (o anche mai) combinarsi con un quadro di parkinsonismo (apparentemente idiopatico) oppure con quadri più complessi di MSA (con o senza triade motoria parkinsoniana). La PAF «pura» o associata a parkinsonismo può essere caratterizzata, oltre che dall'ipotensione in ortostatismo, anche da turbe sfinteriche, impotenza, anidrosi; costantemente alterati sono i test di funzionalità vegetativa che esplorano l'arco riflesso barocettivo (tilt table test, manovra di Valsalva) e le strutture centrali e/o le vie afferenti dei riflessi simpatici (cold pressor, mental arithmetic, sudden noise test). La PAF «pura» colpisce preferenzialmente soggetti di sesso maschile intorno alla sesta- settima decade di vita, ha decorso lentamente evolutivo e prognosi favorevole quoad vitam. L'ipotensione, a frequenza cardiaca fissa, rappresenta spesso l'unica manifestazione della malattia. I livelli di noradrenalina plasmatica sono inferiori alla norma ed ai limiti inferiori è l'escrezione urinaria nelle 24 ore delle catecolamine e dei loro cataboliti. L'infusione di tiramina induce un release noradrenergico inferiore al normale, mentre la risposta pressoria alla noradrenalina è aumentata e presenta una soglia ridotta (ipersensibilità «da denervazione»). All'esame autoptico questi pazienti mostrano una riduzione (superiore all'80%) dei neuroni simpatici pregangliari della colonna intermedio-laterale del midollo spinale; depigmentazione delle cellule «a neuromelanina» del nucleo dorsale del vago, del nucleo del tratto solitario, del locus coeruleus; presenza di corpi di Lewy (ritenuti tipici del parkinsonismo «idiopatico»); degenerazione dei gangli simpatici periferici. Può anche essere presente una massiccia deplezione dopaminergica nigro-striatale ed un impoverimento diffuso delle proiezioni noradrenergiche del locus coeruleus; in qualche caso, infine, è stata anche segnalata la perdita della fluorescenza catecolaminica delle terminazioni simpatiche vascolari.

La PAF associata ad MSA colpisce ancora prevalentemente i maschi tra la quinta e la sesta decade, ha decorso più rapido con sopravvivenza di solito non superiore ai 5 anni dopo la comparsa dei segni neurologici. Il quadro clinico, che ricorda quello descritto da Shy e Drager, si caratterizza non solo per i segni variamente combinati di parkinsonismo, atassia, spasticità ed amiotrofia (da sofferenza delle corna anteriori), ma anche per l'esteso coinvolgimento

vegetativo; frequentemente, anzi, sono l'impotenza o i disturbi vescicali a comparire per primi; l'ipotensione ortostatica può anche mancare per anni o, viceversa-, essere il sintomo di esordio, comparendo ancor prima degli altri disturbi autonomi. Tra questi sono da annoverare anche lo stridore laringeo (da denervazione del muscolo crico-faringeo) e disordini dell'architettura del sonno (sleep-apnea). I livelli plasmatici basali di noradrenalina e l'escrezione urinaria nelle 24 ore delle catecolamine e dei loro cataboliti sono in genere normali; normale è anche il release noradrenergico ed il rialzo pressorio datiramina. Assai maggiore che di norma è invece la risposta all'infusione di noradrenalina, per quanto il valore soglia sia normale (ipersensibilità da «decentralizzazione»). Dal punto di vista istopatologico, alterazioni a carattere degenerativo si riscontrano a livello della substantia nigra, delle cellule del Purkinje del cervelletto, delle olive inferiori e delle colonne intermedio-laterali del midollo, oltre che del locus coeruleus, del nucleo motore dorsale del vago e del putamen. Queste lesioni sono del tutto sovrapponibili a quelle osservate nella degenerazione striato-nigrica e nell'atrofia olivo-ponto-cerebellare, per quanto nella PAF con MSA più grave sia il coinvolgimento delle strutture autonome centrali.

Tab. IV - Classificazione dei parkinsonismi

1. Malattia di Parkinson	Malattia dei corpi di Lewy con «alzheimerizzazione» ad esordio giovanile
2. Parkinsonismo post-encefalitico	Encefalite letargica Altre encefaliti Mesencefali luetica
3. Parkinsonismo iatrogeno	
4. Parkinsonismo sintomatico	Da lesioni anatomiche (congenite, acquisite, neoplastiche) Post-traumatico Tossico-metabolico
5. Degenerazioni multisistemiche	Degenerazione strio-nigrica Atrofia olivopontocerebellare Paralisi nucleare progressiva Sindrome di Shy-Drager Malattia di Wilson Malattia di Hallervorden-Spatz Malattia di Creutzfeld-Jacob Varianti fenotipiche di vari disordini genetici Complesso Parkinson-demenza Degenerazione pallido-nigrica
6. Pseudo- parkinsonismo	Rammollimenti cerebrali multipli Idrocefalo «normoteso» Degenerazione epatocerebrale acquisita

(Da Duvoisin, *Can. J. Neurol. Sci.*, 1984).

Nel complesso quindi i dati clinici e biochimico-strumentali consentono, sia pure entro certi limiti, una differenziazione patogenetica tra le 3 sindromi caratterizzate da insufficienza autonoma progressiva. L'ipotensione della PAF «pura» o associata a parkinsonismo sarebbe espressione di una compromissione prevalente del simpatico periferico, mentre quella della PAF associata ad MSA rifletterebbe un coinvolgimento primario (e prevalente) dei siti centrali di integrazione delle risposte cardiopressorie.

INDIRIZZI TERAPEUTICI

Analogamente a quanto accade per l'inquadramento diagnostico, anche il trattamento delle varie forme di ipotensione ortostatica pone spesso problemi di difficile soluzione. È inevitabile che l'eziologia, ove essa sia nota, e la severità della forma clinica siano i punti di riferimento di qualsiasi approccio terapeutico; questo, a sua volta, può fornire validi elementi di predittività della risposta, pur tenendo conto del fatto che essa talora presenta fluttuazioni notevoli, anche in relazione ad eventi ambientali interni ed esterni i più diversi.

Tra i presidi non farmacologici dell'ipotensione ortostatica va senz'altro annoverato il bendaggio elastico degli arti inferiori e del tronco, teso ad incrementare il ritorno venoso e ridurre l'accumulo declive di quantità elevate di sangue con l'ortostasi. Questo tipo di trattamento a lungo termine può però indurre una marcata riduzione del tono miogeno intrinseco del sistema venoso. Quasi tutti i pazienti con ipotensione ortostatica possono trarre beneficio dal graduale basculamento del letto nelle ore notturne. L'head-up tilt ha lo scopo di stimolare i meccanismi di autoregolazione cerebrale a livelli pronicamente bassi di perfusione ematica e, nello stesso tempo, di attivare il sistema renina-angiotensina-aldosterone e di facilitare la ritenzione di sodio e l'incremento del volume plasmatico. Nell'ambito dei presidi farmacologici (Tab. V) il posto di primo piano spetta ancora al fludrocortisone (9 α -fluoroidrocortisone).

Tab. V - Terapia farmacologica dell'ipotensione ortostatica

Plasma expanders	Fludrocortisone
Amine simpatico-mimetiche	Fenilefrina Efedrina Idrossiamfetamina Tiramina + IMAO Midodrina Amezinio Ergot-derivati Ergotamina Diidroergotamina
Antiprostaglandinici	Indometacina Flubiprofene
β-bloccanti	Propranololo Pindololo
Miscellanea	Levodopa Clonidina Metoclopramide Ciproeptadina

A basse dosi (0,1 mg/die) esso è in grado di aumentare la sensibilità dei recettori vasali alla noradrenalina, anche senza determinare ritenzione idrica. Molto usati, da soli od in associazione con il fludrocortisone, sono anche diversi agenti vasopressori ad attività simpaticomimetica, come la fenilefrina, la mido-drina, la tiramina associata ad inibitori delle monoaminoossidasi (IMAO), l'amezinio; purtroppo, al pari del fludrocortisone, questi farmaci frequentemente provocano ipertensione in clinostatismo e a lungo andare rendono più difficile l'adattamento del microcircolo cerebrale alla riduzione del flusso ematico legata all'ipotensione.

La stimolazione diretta dei recettori vasali α -adrenergici può essere anche ottenuta con la diidroergotamina (DHE), un α -agonista parziale a spiccata attività sul distretto venoso, in grado di agire anche stimolando la sintesi locale di prostaglandine. La DHE per via parenterale è altamente efficace; per os sono necessarie, a causa della scarsa biodisponibilità della sostanza, alte dosi (anche 30 mg/die) di DHE in preparazioni «ritardo» o a liberazione

programmata.

L'inibizione dei recettori β -adrenergici può prevenire i fenomeni di vasodilatazione dell'ipotensione da iperbradichininemia, mentre il pindololo è stato proposto nel trattamento di forme anche gravi di ipotensione, per la sua parziale attività simpaticomimetica intrinseca.

Anche il trattamento del parkinsonismo associato a quadri di insufficienza autonoma progressiva è assai problematico, in particolare per la mancata risposta ai farmaci dopaminergici che possono, in alcuni casi, rivelare o aggravare l'ipotensione ortostatica.

Di 8 casi autoptici di sindrome di Shy-Drager trattati con L-dopa, solo 2 avevano mostrato un miglioramento temporaneo della triade motoria; i rimanenti non avevano tollerato il farmaco o non avevano risposto neppure a dosi elevate. Anche i tentativi con bromocriptina, lisuride e pergolide non hanno provocato miglioramenti apprezzabili. Lo scarso effetto dei dopaminoagonisti in questi pazienti probabilmente è dovuto alla più marcata distruzione di neuroni della substantia nigra nell'atrofia multisistemica rispetto al parkinsonismo «idiopatico» e allo spopolamento cellulare addizionale dei gangli della base (parkinsonismo postsinaptico da degenerazione striatale).

LETTURE CONSIGLIATE

- Bannister R., *Autonomie failure*, Oxford University Press, 1983
- Day M.D., *Autonomie Pharmacology*, Churchill Livingstone. Edinburgh, 1979
- Ferrari E., *Sistema Extrapiramidale (S.E.) e Sistema Nervoso Autonomo (S.N.A.): interrelazioni fisiopatologiche e terapeutiche*, Atti Corso di aggiornamento sul morbo di Parkinson e sulle malattie extrapiramidali, Milano, 2-4 maggio, 245-256, 1984
- Johnson R.H., Spalding J.M.K., *Disorders of the autonomic nervous system*, Davis Co., Philadelphia, 1974
- Nappi G., Savoldi F., *Le Cefalee: Sistema diagnostico e criteri di classificazione*, Ed. EMI, Pavia, 1984
- Schatz I.J., *Orthostatic Hypotension, I. Functional and neurogenic causes*, Arch. Int. Med., 144, 773-777, 1984
- Schatz I.J., *Orthostatic Hypotension. II. Clinical diagnosis, testing and treatment*, Arch. Int. Med., 144, 1037-1041, 1984
- Simone F., Federici A., *Le ipotensioni arteriose neurogene*, Atti VI Corso di aggiornamento S.I.N., Sorrento, 12-13 novembre, 75-86, 1982
- Van Toller C., *The nervous body*, J. Wiley & Sons., Chichester, 1979

Corrispondenza
giuseppe.micieli@mondino.it

C'ERA UNA VOLTA UNA LIBRERIA...*

Silvia Molinari

Formazione & Informazione, Direzione Scientifica, IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia



”La Goliardica Pavese” ha chiuso. Una libreria in una città, Pavia, dove la tradizione universitaria ha visto insegnare uomini di cultura dal fisico Alessandro Volta al letterato Ugo Foscolo al premio nobel della medicina Camillo Golgi.

Ed è del tutto probabile che uno studente iscritto a una facoltà scientifica, e non solo dell’ateneo pavese, abbia almeno una volta studiato su un libro di questo editore.

Un locale piccolo, quello d’angolo con via Taramelli, dove ogni spazio era occupato da volumi, da trattati, da manuali di qualsiasi dimensione e disciplina “positivista”. Anch’io entravo in questa libreria e ogni mia richiesta veniva esaudita da un signore risoluto che il giorno dopo

mi faceva trovare una precisa pila di libri. Certo, una cosa molto diversa da un “clic”!.

La notizia, dunque, mi ha colto impreparata perché ci sono realtà che nell’immaginario collettivo sembrano immortali come se il tempo non dovesse in alcun modo corroderle; ma, passando davanti alla libreria ogni giorno, ho dovuto arrendermi con tristezza a quella saracinesca ormai definitivamente abbassata.

La storia comincia quando nel 1946 Aldo Cortina, con una sorta di carretto ambulante “cassettonato”, inizia a vendere libri davanti all’Università Statale di Milano. Il fratello Renzo, all’alba degli anni ’50, partecipa all’attività ma il suo spirito indipendente lo fa trasferire a Pavia dove apre la sua libreria La Goliardica Pavese iniziando a pubblicare edizioni scientifiche e di varia. Nel 1960 consegna la libreria al cognato Dario de Bona aprendo a Milano, in Piazza Cavour, la Galleria d’Arte Cortina dove l’alternanza di mostre e presentazioni di libri ne fanno un riferimento culturale tra i più importanti e prestigiosi. Dal 2002 la Galleria, attraverso l’Associazione intitolata a Renzo Cortina, è impegnata in programmi sociali tra i quali, per citarne uno, quello a favore dei carcerati che vede l’organizzazione di incontri principalmente di carattere letterario.

E’ un breve cenno a un lunga storia di famiglia fortemente impegnata nella cultura e nel suo sviluppo. Non conosco le ragioni per cui la Goliardica Pavese abbia cessato l’attività e perché “proprio adesso” come se avesse dovuto cedere “proprio adesso” ai “tempi moderni”. A questi “tempi” dove tutto è veloce e tutto si consuma, dove la cultura utilizza altre fonti e altri strumenti diversi dal libro e dalla carta stampata e dove spesso tutto si riduce, gioco forza e mai come ora, a una questione di costi.

Una saracinesca abbassata è sintomo di un costume che cambia? Se fosse così, francamente, non sono sicura che ciò ci faccia fino in fondo onore...

(Per un approfondimento vedi “50 e oltre. Storia di un Galleria d’Arte: la Galleria Cortina 1962-2013”. Cortina Arte Edizioni).

*IL TESTO È STATO PUBBLICATO SULLA NEWSLETTER NOTIZIE 2013;23(3) A CURA DI GIDIF-RBM

Corrispondenza
silvia.molinari@mondino.it

ABSTRACTS DI INTERESSE

A cura di Marta Allena, Michele Viana

IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia

Habituation and sensitization in primary headaches

Coppola G., Di Lorenzo C., Schoenen J., Pierelli F.

I fenomeni di abituação e sensitizzazione sono noti essere utili per studiare i substrati neuronali dei processi di informazione del sistema nervoso centrale. Entrambi sono stati studiati nelle cefalee primarie, ovvero in disordini funzionali dell'encefalo, spesso geneticamente determinati ed in assenza di apparenti lesioni organiche, caratterizzati da una responsività anormale a qualsiasi tipo di stimolo sensoriale, doloroso e non, e da un andamento ciclico (interictale, pre-ictale ed ictale).

Nelle loro forme episodiche, le cefalee primarie sono caratterizzate da parossismi (gli attacchi dolorosi) separati da periodi di remissione, ovvero liberi dal dolore, di durata variabile. Diversi studi hanno, quindi, cercato di individuare eventuali markers neurofisiologici sia tra che durante le crisi, per meglio comprendere la predisposizione ed il carattere ricorrente degli attacchi.

L'emicrania rappresenta la forma di cefalea primaria meglio studiata. Infatti, i soggetti emicranici sono caratterizzati da un generale aumento della sensibilità a stimoli visivi, uditivi e somatosensoriali, non solo tra gli attacchi ma anche al di fuori di essi. Gli studiosi, nel spiegare questo fenomeno, hanno osservato che il cervello del paziente emicranico, rispetto ai soggetti sani, durante il periodo intercritico, è caratterizzato dal così detto "deficit dell'abituação" alla ripetizione di stimoli sensoriali stereotipati ripetuti e differenti (ovvero visivi, acustici, nocicettivi, evento-correlati). Il fenomeno dell'abituação rappresenta una forma primordiale di apprendimento del SNC, dove è presente in maniera ubiquitaria, che implica l'attivazione di complessi meccanismi funzionali con l'obiettivo di impedire un'iperattività corticale. Essa è definita come una risposta decrementale che risulta dal ripetersi di una serie di stimolazioni. Nella corteccia cerebrale tale fenomeno sarebbe modulato dai neuroni eccitatori che ricevono afferenze talamo-corticali dagli interneuroni inibitori corticali e coinvolgerebbe diversi sistemi neurotrasmettitoriali cortico-sottocorticali eccitatori ed inibitori.

Il "deficit dell'abituação" o "potenziamento della risposta" rappresenta un'anomalia riproducibile, probabilmente geneticamente determinata, e caratteristica del cervello emicranico nelle fasi intercritiche. Una anormale attività ritmica tra talamo e corteccia, denominata "disritmia talamocorticale", potrebbe rappresentare il meccanismo patofisiologico che sottende il processo di informazioni nell'emicrania e quindi il deficit di abituação, indicando una disfunzione sia di circuiti corticali eccitatori che inibitori. Questa anormale processazione delle informazioni sensoriali raggiunge il suo massimo pochi giorni prima dell'inizio di un attacco emicranico, dove l'abituação dei potenziali evocati è minima e l'ampiezza è massima, per poi rientrare e normalizzarsi durante l'attacco.

Il fenomeno della sensitizzazione centrale, definito come un aumento dell'ampiezza della risposta ad un basso numero di stimoli (facilitazione), è anch'esso alterato nell'emicrania, ma risulta essere aumentato, rispetto all'abituação, durante gli attacchi e ridotto nel periodo intercritico. Segni indiretti di sensitizzazione sono stati osservati durante gli attacchi emicranici e nei pazienti affetti da emicrania cronica con e senza uso eccessivo di sintomatici.

Per quanto riguarda la cefalea di tipo tensivo, invece, il deficit della abituação è stato riportato solo in alcuni studi e per alcuni stimoli. Al contrario, nella forma cronica della cefalea di tipo tensivo è stato valutato indirettamente il fenomeno della sensitizzazione, attraverso la misura dell'area media sotto la curva, per riflessi nocicettivi specifici e potenziali evocati. Maggiori evidenze di una sensitizzazione centrale nella cefalea di tipo tensivo cronica si sono ottenute attraverso lo studio del Riflesso RIII. In particolare, è stata riscontrata una più bassa soglia del dolore e del Riflesso RIII rispetto ai soggetti sani. Questi risultati indicano, quindi, la presenza di un generale aumento della sensibilità al dolore (con una più bassa soglia dolorifica), associato ad una disfunzione nei sistemi discendenti sovraspinali del controllo del dolore che nell'insieme potrebbero contribuire allo sviluppo o al mantenimento della sensibilizzazione centrale nella cefalea di tipo tensivo cronico.

La cefalea a grappolo, un'altra forma di cefalea primaria seppur più rara rispetto alle altre descritte, è tipicamente caratterizzata, durante le fasi attive della malattia, da un deficit dell'abituazione delle componenti R2 e R3 del riflesso trigeminale Blink Reflex e da una generale sensitizzazione del processamento del dolore. Questo suggerisce un possibile meccanismo patogenetico comune con l'emicrania; tuttavia, il riscontro di un più marcato deficit di abituazione nei pazienti con cefalea a grappolo, rispetto agli emicranici, indicherebbe anche la presenza di un fattore neurobiologico disfunzionale addizionale. Il fenomeno della sensitizzazione è stato riscontrato solo durante le fasi attive della cefalea a grappolo e sembrerebbe essere dovuto a diversi fattori: una disfunzione del sistema di controllo discendente aminergico, in particolare quello dopaminergico, un malfunzionamento del sistema di controllo ipotalamo-trigeminale ed un'alterazione del sistema discendente di controllo del dolore opiatergico.

Una migliore comprensione della natura di queste disfunzioni elettrofisiologiche intercritiche corticali nelle cefalee primarie potrebbe essere utile per individuare nuovi targets terapeutici ma anche per migliorare la comprensione dei meccanismi di azione di alcune della terapie già comunemente utilizzate nella pratica clinica.

Headache Pain (2013)30;14 (1):65

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23899115>

Disability, anxiety and depression associated with medication-overuse headache can be considerably reduced by detoxification and prophylactic treatment. Results from a multicentre, multinational study (COMOESTAS project)

Bendtsen L., Munksgaard S., Tassorelli C., Nappi G., Katsarava Z., Lainez M., Leston J., Fadic R., Spadafora S., Stoppini A., Jensen R.; the COMOESTAS Consortium

L'obiettivo di questo studio è stato quello di indagare se la disabilità correlata alla cefalea, la depressione e l'ansia, possono essere ridotte dal trattamento di disintossicazione e dall'avvio di una terapia profilattica nei pazienti con cefalea da abuso di farmaci (MOH).

In questo studio di coorte durato sette mesi, i pazienti con MOH sono stati reclutati in sei centri in Europa e in America Latina. Prima e sei mesi dopo il trattamento, il grado di disabilità è stato misurato mediante il questionario per la valutazione della disabilità emicrania (MIDAS), mentre l'ansia e la depressione sono stati misurati con la Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).

I pazienti inclusi nello studio sono stati 694, di cui 492 hanno completato lo studio. I giorni di cefalea sono stati ridotti del 58,4%, passando dai 23,6 giorni/mese prima del trattamento a 9,8 giorni/mese dopo 6 mesi dall'avvio della terapia ($p < 0.001$). Il punteggio MIDAS è stato ridotto del 57,1 % rispetto al basale (59,9 vs 25,7; $p < 0.001$). Il numero di pazienti con depressione è stato ridotto del 50,7 % (da 195 a 96) e numero di quelli con ansia è stato ridotto del 27,1% (da 284 a 207). Anche queste variazioni superavano la soglia della significatività statistica ($p < 0.001$).

Gli autori concludono che in questa ampia popolazione di pazienti con MOH, la disabilità, la depressione e l'ansia sono stati notevolmente ridotti dopo detossificazione e avvio di terapia di profilassi. Questo dato sottolinea l'urgente necessità di diffondere una maggiore conoscenza di cosa sia l'MOH e di come debba essere prevenuta. Inoltre i dati dimostrano che non solo la frequenza della cefalea ma anche la disabilità e le comorbidità psichiatriche ad essa associate sono notevolmente migliorate da interventi adeguati.

Cephalalgia 2013 Dec 9 [Epub ahead of print]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%22Disability%2C+anxiety+and+depression+associa+ted+with+medicationoveruse+headache+can+be+considerably+reduced+by+detoxification+and+prophylactic+treatment.+Results+from+a+multicentre%2C+multinational+study+%22>

NORME PER GLI AUTORI

La rivista pubblica articoli originali proposti direttamente dagli autori o su invito del Comitato di Consulenza. I testi devono essere inediti o in caso contrario si possono pubblicare con le dovute autorizzazioni.

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 dovrà essere inviato alla redazione al seguente indirizzo e-mail: confinia@mondino.it, almeno 20 giorni prima della pubblicazione del numero (indicativamente 15 marzo; 10 luglio; 10 novembre).

I documenti devono i seguenti requisiti:

- testo: Word versione per Windows;
- tabelle: in formato Word o Excel versione per Windows;
- grafici: in formato Power Point o JPG 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 e in lingua inglese, il nome per esteso ed il cognome degli Autori, gli Istituti di appartenenza, l'indirizzo del primo Autore, il riassunto in lingua italiana e inglese della lunghezza massima di 10 righe e almeno tre Key Words in lingua italiana e inglese.

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:

- essere citate nel testo ed inserite nel medesimo in modo coerente;
- avere un titolo conciso ed essere numerate con numeri romani;
- riportare le abbreviazioni chiaramente definite.

FIGURE - I grafici, le fotografie e i disegni (in numero non eccedente la metà delle pagine di testo) devono essere in formato Power Point o JPG di buona definizione (risoluzione da 150 dpi in su).

Inoltre devono:

- essere citate nel testo ed inserite nel medesimo in modo coerente;
- avere un titolo conciso ed essere numerate con numeri romani;
- riportare le abbreviazioni chiaramente definite.

BIBLIOGRAFIA - I riferimenti bibliografici devono essere segnalati nel testo tra parentesi e in numero. Es: "come recentemente riportato" (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, riferire il nome dei primi tre seguiti dalla dicitura "et al";
- i titoli delle riviste abbreviati secondo la convenzione in uso dalla MNL (v. PubMed) o per esteso.

Si invita ad attenersi ai seguenti esempi:

per riviste

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;

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)