

confinia cephalalgica

RIVISTA INTERDISCIPLINARE FONDATA DA GIUSEPPE NAPPI

AGOSTO 2009 – ANNO XVIII – N. 2

COMITATO DI CONSULENZA

SEZIONI UCADH

- Neurologia cognitiva, comportamentale e dei disordini adattativi**
Augusto Carlesimo, Roma (II)
- Neuropsichiatria Biologica**
Alfredo Costa, Pavia
- Neurofisiologia Clinica**
Alessandro Lozza, Pavia
- Cefalee: metabolismo e terapia**
Ferdinando Maggioni, Padova
- Cefalee primarie: neurogenetica e neurofisiologia**
Paolo Rossi, Roma
- Cefalee sintomatiche e disordini correlati**
Marco Mauri, Varese
- Neuroendocrinologia ginecologica delle cefalee e dei disordini adattativi**
Francesca Bernardi, Pisa (II)
- Neuroepidemiologia applicata**
Paola Torelli, Parma
- Neurofarmacologia delle cefalee**
Emilia Martignoni, Novara
- Neuropsicobiologia delle cefalee e disordini adattativi**
Cristina Tassorelli, Pavia
- Neurotossicologia dell'abuso di farmaci**
Anna Ferrari, Modena (I)
- Psicobiologia della vita riproduttiva**
Alessandra Tirelli, Modena (I)
- Studio delle alterazioni del ritmo sonno-veglia e cefalee**
Sara Gori, Pisa (I)
- Studio e terapia della cefalea in età evolutiva**
Cristiano Termine, Pavia

AREA TRANSCULTURALE

- Alimentazione e stile di vita**
Carla Roggi, Pavia
- Ambiente e mondo del lavoro**
Ennio Pucci, Pavia
- Antropologia**
Evelina Flachi, Milano
- Arte emicranica**
Klaus Podoll, Aquisgrana
- Associazioni pazienti**
Emilio Sternieri, Modena
- Cefalee today**
Grazia Sances, Pavia
- Econometria**
Maurizio Evangelista, Roma
- Filosofia**
Ubaldo Nicola, Pavia
- Informatica medica**
Paolo Cristiani, Pavia
- Letteratura**
Giuseppina Arfè, Benevento
- Medicina popolare, tradizioni, società**
Luigi M. Bianchini, Pesaro
- Musicoterapia**
Roberto Aglieri, Pavia
- Pedagogia**
Giuseppe Vico, Milano
- Psicosociologia**
Laura Colombo, Sabrina Minetti, Milano
- Scienza, vita e salute**
Filippo M. Santorelli, Roma
- Sessuologia**
Rossella E. Nappi, Pavia
- Sport e società**
Roberto Nappi, Pavia
- Storia della medicina**
Federico Mainardi, Padova

~~Consulenza linguistica: Natalia L. Arce Leal (Gordoba), Maria de Lourdes Figuerola (Buenos Aires), Catherine Wrenn (Pavia)~~

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

Fondazione CIRNA Onlus

Editore

Sede Legale: Via Vigentina, 106 - Pavia

Tel. 0382-539468 - Fax 0382.520070

e-mail: cirna@cefalea.it - www.cefalea.it

Progetto grafico di copertina:
MIKIMOS, Pavia

Stampa:
Buon Vento Srl I.S.P. (Internet Service Provider)

SOMMARIO

EDITORIALE

La solitudine del paziente cefalalgico	51
<i>G.C. Manzoni</i>	

TRA NEUROSCIENZE E MONDO DELLE IDEE

Determinazione del genere e attrazione sessuale Parte II: Identità sessuale e costruzioni simboliche	53
<i>P.G. Milanesi</i>	

RASSEGNE

La cefalea da digiuno: una revisione della letteratura e nuove ipotesi	61
<i>P. Torelli, A. Evangelista, A. Bini, P. Castellini, G. Lambru, G. Abrignani, G.C. Manzoni</i>	

STORIA DELLA MEDICINA

Il fascino delle forme: Giovanni Di Chiro (1926-1997)	71
<i>G. Nappi., P. Mazzarello</i>	

MEDICINA POPOLARE, TRADIZIONI, SOCIETÀ

Mitologia, leggende, favole	75
<i>L.M. Bianchini</i>	

ABSTRACTS DI INTERESSE

Dalla letteratura internazionale	79
<i>A cura di P. Torelli e M. Allena</i>	

La solitudine del paziente cefalalgico

Tra i tanti interessanti dati emersi da un vasto studio epidemiologico condotto in un campione rappresentativo della popolazione generale degli Stati Uniti nel 1998 dal gruppo di Silberstein e Lipton, si rilevava che circa la metà dei soggetti affetti da emicrania non si era mai rivolto ad un medico per il proprio disturbo, che circa la metà di quelli che avevano chiesto l'aiuto di un medico non aveva ricevuto una diagnosi corretta, circa la metà di quelli che era andato dal medico ed aveva avuto una diagnosi giusta non aveva però avuto una terapia congrua, e che circa la metà di quelli che era andato da un medico ed aveva avuto sia una diagnosi che una terapia adeguate non era stato però seguito regolarmente nel tempo. Gli autori traevano da questi dati la conclusione che solo poco più del 6% degli emicranici è curato in modo appropriato.

I risultati dello studio americano indicano certamente una scarsa disponibilità ed una lacunosa competenza del medico nei confronti del soggetto affetto da emicrania, ma anche un abbastanza sorprendente disinteresse del paziente stesso nei confronti del proprio disturbo: la metà degli emicranici non aveva mai consultato un medico per la propria emicrania e molto probabilmente una buona parte di quella metà che, seppure ben diagnosticata ed inizialmente ben trattata, non era stata seguita regolarmente nel tempo, non lo era stata perché aveva di propria iniziativa tralasciato di recarsi a regolari controlli.

Pur non esistendo indagini analoghe che mostrassero la situazione italiana al riguardo alla fine degli anni '90, non vi è motivo di pensare che da noi le cose stessero meglio. Ma oggi è cambiato qualcosa?

Per quanto attiene all'attenzione che il paziente rivolge alla sua emicrania, pur in assenza di recenti e specifici studi al riguardo, l'esperienza clinica indica una chiara tendenza verso una sempre maggiore consapevolezza del proprio disturbo ed un chiaro desiderio di affrontarlo con decisione e razionalità, superando l'atteggiamento fatalistico e rinunciatario che ha troppo spesso caratterizzato in passato il soggetto emicranico.

Nel contempo appaiono sempre più delinearsi, da parte di chi vive vicino al paziente emicranico, quelle modalità di partecipazione, rispettose e fattive, un tempo del tutto carenti ma assolutamente irrinunciabili per un corretto approccio a questo tipo di patologia.

Parte del merito di queste nuove modalità di condivisione del problema è attribuibile alle associazioni per i pazienti con cefalea che, soprattutto in questi ultimi anni, stanno operando con dedizione e concretezza.

L'AIC – Associazione Italiana per la Lotta Contro le Cefalee – venne istituita già nel 1985 ma è stata poi ricostituita nell'ultimo decennio, così come nell'ultimo decennio sono nate, sia in Italia che all'estero, società molto attive e ben organizzate.

A livello internazionale esistono la World Headache Alliance (WHO) e la European Headache Alliance (EHA) istituite rispettivamente nel 1997 e nel 2006, in Italia oltre all'AIC, l'Alleanza Cefalalgici (Al.Ce.) fondata nel 1999 e la Lega Italiana Cefalalgici nel 2000.



Alcune associazioni sono poi orientate a specifiche forme di cefalea, come per esempio la Organization for Understanding Cluster Headaches (OUCH), nata in Inghilterra nel 2001, che si occupa di pazienti affetti da cefalea a grappolo con diramazioni oggi presenti in diversi Paesi europei, il nostro incluso.

Tra le ricadute positive realizzatesi grazie alla cooperazione delle associazioni dei

pazienti e degli organismi scientifici come l'International Headache Society, va ricordata la Carta dei Diritti del paziente cefalagico presentata a Bruxelles nel novembre del 2002, che pone alcuni punti fermi alla base di una corretta e dignitosa gestione del soggetto affetto.

Anche le istituzioni sanitarie pubbliche internazionali, come l'Organizzazione Mondiale della Sanità, hanno contribuito ad attirare l'attenzione sulle cefalee oltre che degli addetti ai lavori, dell'intera opinione pubblica con la pubblicazione, nel 2001, di dati che attestano il pesante impatto dell'emicrania sulla qualità di vita di chi ne è affetto.

L'emicrania risulta al 19° posto e, se consideriamo il sesso femminile, addirittura al 12° posto tra le diverse patologie, molte delle quali comunemente considerate più gravi, come causa di disabilità.

Infatti un emicranico passa in media quasi un anno e mezzo (e se si tratta di una donna addirittura 2 anni) della propria esistenza in una condizione di disabilità.

Ho fin qui considerato il paziente ed il suo entourage, ma vi sono molte altre figure

che, a diverso titolo, gli ruotano intorno e che svolgono un ruolo di fondamentale importanza.

Prima di tutto i medici che lo devono curare, ma anche i docenti che devono migliorare le conoscenze degli addetti ai lavori, i ricercatori che hanno il compito di portare nuove acquisizioni scientifiche sull'argomento, gli organizzatori dei servizi sanitari che dovrebbero provvedere a ideare e implementare strategie volte a facilitare i percorsi e soddisfare le esigenze dei pazienti, i diversi professionisti, operanti sia nel settore pubblico che privato, coinvolti nell'individuazione, sperimentazione, valutazione e verifica dei trattamenti farmacologici e non farmacologici. Infine i responsabili, a vari livelli, della comunicazione e divulgazione di informazioni e notizie attinenti.

E' vero che molto deve ancora essere fatto, ma il paziente cefalagico oggi deve sapere che non è più solo con la propria malattia.

Gian Camillo Manzoni

Determinazione del genere e attrazione sessuale Parte II: Identità sessuale e costruzioni simboliche

Pier Giuseppe Milanese

Brain Connectivity Center, IRCCS Fondazione "Istituto Neurologico C. Mondino", Pavia

Un discorso sul dimorfismo sessuale nella specie umana comporta la trattazione del problema su almeno quattro livelli di analisi sovrapposti. La possibilità di comprendere il significato della dicotomia sessuale in senso univoco necessita però di un ampliamento degli orizzonti interpretativi, considerando l'attrazione sessuale da un lato come parte integrante di un processo di ottimizzazione dell'organizzazione della natura e dall'altro come nucleo naturale originario di supporto alla costruzione dei rapporti sociali e al mondo della cultura. La ricerca è divisa in due parti. Nella prima parte abbiamo descritto i presupposti neuroanatomici e neurofisiologici per un discorso introduttivo sui dimorfismo sessuale e sul concetto di attrazione. In questa seconda parte verranno invece analizzati alcuni aspetti connessi al problema dell'identità sessuale, con un accenno ai meccanismi di produzione del simbolico, che connettono la sfera della sessualità ai processi culturalmente più complessi dell'arte e della religione.

Parole chiave: *biologia, cultura, genere, sessualità*

An exploration of sexual dysmorphism in humans implies approaching and analysing the question on at least four overlapping levels. However, to understand sexual dichotomy unequivocally we need to broaden our horizons of interpretation, considering sexual attraction on the one hand as an integral part of a process of optimising the organisation of nature and on the other as a natural, original basis for the building of social relations and for the development of culture. This study is divided into two parts. In the first we described the neuroanatomical and neurophysiological premises for an introductory discussion of sexual dysmorphism and the concept of attraction. In this second part we instead analyse several aspects linked to the question of sexual identity, making reference to mechanisms of symbolic production, which connect the sphere of sexuality with the culturally more complex processes of art and religion.

Key words: *biology, culture, gender, sexuality*

Un discurso sobre el dimorfismo sexual en la especie humana lleva a tratar el problema al menos en 4 niveles de análisis superpuestos. La posibilidad de comprender el significado de la dicotomía sexual en un sentido único necesita de un amplio horizonte interpretativo, considerando la atracción sexual por un lado, como parte integrante de un proceso de optimización de la organización en la naturaleza y por otro lado, como núcleo natural originario de soporte en la construcción de las relaciones sociales y el mundo de la cultura. La investigación está dividida en dos partes. En la primera parte hemos descrito las variantes neuroanatómicas y neurofisiológicas para un discurso introductivo sobre el dimorfismo sexual y sobre el concepto de atracción. En esta segunda parte serán analizados algunos aspectos conexos al problema de la identidad sexual, con una profundización en los mecanismos de producción simbólica que contiene la esfera de la sexualidad en los procesos culturalmente más complejos del arte y de la religión.

Palabras claves: *biología, cultura, género, sexualidad*

TERTIUM NON DATUR?

Lo *switch* che consente alla natura di convertire le femmine in maschi (e viceversa) è un pulsante minuscolo e invisibile, essendo alloggiato all'interno di un cromosoma, e quindi non vi è passaggio più facile e sensi-

bile di questo. L'evoluzione viene controllata agendo su una rete di punti sensibili collocati nel sistema in momenti strategici per cui, anche una parziale alterazione di un valore nel mondo-ambiente esterno o nell'equilibrio interno, può attivare meccanismi di protezione o attivare le opportune va-

rianti. Se il confine tra il maschile e il femminile è un confine facilmente frangibile, al punto che nei pesci assistiamo addirittura ad un vero e proprio cambio di sesso negli individui, allora non dobbiamo escludere che con maggiore facilità le condizioni ambientali possano mutare la semplice indole, i gusti o l'orientamento sessuale degli individui, distogliendoli dall'esercizio della sessualità con l'evocazione di altri obiettivi distali, oppure addirittura facendo sì che individui dello stesso sesso si attraggano tra di loro al fine di rallentare i processi di riproduzione.

Come vediamo aumentare il tasso di fertilità negli uccelli e negli animali quando l'ambiente circostante presenta abbondanza di acqua e cibo, così possiamo ipotizzare che lo stesso processo si attivi negli umani - come del resto suggerito nel capitolo precedente, dove abbiamo ipotizzato che nella retrocessione medievale della donna ad *instrumentum diaboli* abbiano giocato un ruolo meccanismi istintivi, inconsci, di contenimento repulsione della sessualità per impedire un'espansione demografica in condizioni di scarsità di risorse.

Se la repulsione tra i sessi rientra in questo presunto disegno della natura che, attraverso l'attivazione di processi di inibizione neuronale riesce a ricanalizzare il desiderio verso obiettivi ideali oppure verso rapporti infcondi, allora anche l'omosessualità *potrebbe* essere imputabile alla attivazione di un'identica "strategia permanente di controllo" del processo demografico, e perciò variabile in rapporto a condizioni ambientali e storiche.

Le indagini, per così dire, *in cerebro vili* sulla omosessualità non hanno prodotto risultati consolidati. Si è proceduto seguendo i percorsi tradizionali, gli stessi con cui si era cercato di definire i confini tra il maschile e il femminile, indagando nelle aree attigue all'ipotalamo, prossime all'area preottica, osservando le dimensioni della commissura anteriore che negli omosessuali maschi sembra configurata in modo simile alle eterosessuali femmine; si sono poi valutate le simmetrie dei due emisferi cerebrali, le connessioni tra le due amigdale per registrarne eventuali anomalie; poi si è passati alla materia grigia giacché gli omosessuali maschi sembrano avere una porzione di materia

grigia più bassa rispetto agli etero e si è arrivati persino a scrivere un saggio sulla curvatura dei capelli sullo scalpo che, nel caso dei maschi omosessuali dovrebbero volgersi in senso antiorario (1).



La rotazione della spirale in senso antiorario che secondo Klar sarebbe correlata ad altri fattori genetici che influenzano l'orientamento omosessuale.

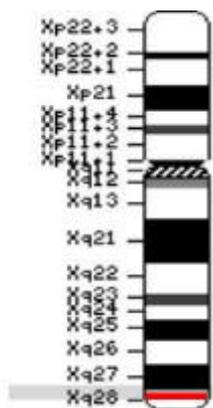
Tutti gli studi tendono a individuare, nelle parti del cervello di individui con orientamento omosessuale, quelle conformità (o difformità) che sarebbero ascrivibili rispettivamente agli standard "maschili" o "femminili". Resta dunque fermo il quadro ideologico per cui l'omosessuale maschio resta un maschio "femminilizzato" e l'omosessuale femmina resta una femmina "mascolinizzata".

Se tale quadro dovesse essere convalidato, si dovrebbe trarre la conclusione che *non esiste* un "terzo sesso", ma solo delle possibili varianti lungo una scala, dove le categorie in gioco sono rigorosamente due, quella del maschio e quella della femmina, con distinte caratteristiche neurofisiologiche e neuroanatomiche - seppure ancora confusamente determinate - le quali, una volta mescolate, sono in grado di produrre devianze e anomalie nell'orientamento sessuale delle persone.

Anche se statisticamente, come riporta anche Louann Brizendine (2), l'omosessualità è un fenomeno soprattutto maschile (con un rapporto che dovrebbe essere 4:1 rispetto alla omosessualità femminile), non esistono vere e proprie conferme dell'ipotesi dell'omosessualità come parte di una recondita strategia di *dirottamento dell'energia sessuale* su scenari sostitutivi ai fini del contenimento demografico.

Tuttavia, dalle ricerche condotte dal genetista Dean Hamer (3) e in Italia dall'etologo Camperio Ciani dell'Università di Padova

sulla storia familiare di omosessuali maschi, sarebbe forse possibile ricavare qualche principio che possa mettere in correlazione l'omosessualità con una remota strategia connessa al mantenimento dell'equilibrio demografico. Per ora pare accertato, osservando lo sviluppo dei ceppi famigliari, che l'omosessualità si snodi *lungo l'asse materno*. Quindi, qualora esistesse una base genetica riguardo l'omosessualità, questa deve essere contenuta per forza nel cromosoma X, quello appunto trasmesso dalla madre. Esaminando il DNA di gemelli omosessuali è stata individuata una ricorrente difformità nella regione Xq28 che, a questo punto, dovrebbe essere intesa come il presupposto genetico *a priori* per il successivo sviluppo di tendenze omosessuali nell'individuo.



L'ipotetica collocazione del "gene gay" (Xq28) secondo Hamer

L'importanza di tale rilievo però non giustifica alcuna tesi di tipo deterministico o innatistico.

È infatti verificato che l'orientamento sessuale può essere fortemente condizionato da fattori casuali e contingenti, non solo dalla corrente ormonale che investe il feto nella sua fase prenatale e che è in grado di influire in modo plastico sulla sua identità sessuale, ma anche nella fase successiva della vita, dove anche esperienze traumatiche o la cultura stessa, giocano un ruolo importante nel caratterizzare la vita sessuale della persona.

IL LIVELLO DELLA COSCIENZA. IL "SENTIRSI" SESSUALMENTE DETERMINATO

Sartre rimproverava ad Heidegger che il *Dasein* heideggeriano era "senza sesso". Con ciò Sartre intendeva in effetti rilevare una cosa assai importante e non trascurabile. L'individuo non è un ente astratto a cui aderiscono tanti attributi, tra cui quello di essere *anche* caratterizzato sessualmente. In realtà l'individuo, come singolo, come realtà propria, è *ontologicamente* tale proprio perché caratterizzato sessualmente. Il "sentirsi" sessualmente determinato si confonde profondamente con la costruzione della propria identità personale.

Questa fase travagliata di individuazione della coscienza incontra un momento più drammatico nella fase adolescenziale, dove anche il corpo subisce importanti trasformazioni nel suo aspetto più esteriore. Va però considerato anche il periodo precedente dove maschi e femmine sviluppano, nei giochi e nella dialettica, aspettative sociali di comportamento, modalità interattive diverse che li preparano ad entrare nel ruolo che la società ha loro riservato.

Uno dei fattori più importanti in grado di implementare la conflittualità con se stessi è però rappresentato dal problema (reale o immaginario) *dell'icona corporea* che, nella sua evoluzione strutturale, si pone come oggetto di giudizio e possibile fonte di angoscia. È una dinamica della crescita che solleva profonde problematiche di sincronizzazione e di interconnessione tra parti di un organismo investito da correnti ormonali che sconvolgono l'intera struttura psicofisica con effetti primari e secondari.

Se noi percorriamo la scala ideale di una conflittualità con se stessi che vive di contrasti tra più livelli di *feedback* e di rimandi speculari, possiamo anche isolare quelle casistiche in cui questa conflittualità tocca i vertici più acuti. Una ricerca sui casi limite può essere infatti utile per portare alla luce gli estremi di una dialettica che nelle situazioni più fluide rimangono appena individuabili. Così, nel nostro caso, questa fase psicologica del "sentirsi" sessualmente determinato, che corrisponde ad una fase necessaria nello sviluppo della persona, può essere meglio evidenziata studiando quei casi dove tale processo di determinazione

assume coloriture drammatiche sul piano fisico e psicologico, come nei casi del *transsessualismo*.

Noi veniamo posti di fronte ad un conflitto che si presenta come un conflitto tra la coscienza e il proprio corpo, ovvero forse, più propriamente tra il livello *c*) della nostra tabella (la coscienza) e l'aspetto primario, plastico, corporale di cui al livello *a*). Tra questi due piani, quello mediano, il livello *b*), la sfera del *brain*, è stata più volte esplorata per ricercare un "segno" neuroanatomico, una "anomalia" che potesse fornire un indizio per comprendere la causa (o almeno il probabile correlato neuronale) di questo conflitto tra la *coscienza di sé* e il proprio essere.

Nel suo studio *A Sex Difference in the Human Brain and its Relation to Transsexuality*, J. Zou (4) ipotizza l'eventualità che, nei casi di transsessualismo, il processo di plasmazione dell'identità sessuale non abbia seguito fino in fondo e in modo completo le linee canoniche di differenziazione dei sessi. Alcune regioni del *cervello* avrebbero così ricevuto una caratterizzazione non congruente con le restanti parti - un processo di plasmazione incompiuto.

La regione cerebrale che, secondo Zou, dovrebbe essere maggiormente interessata è quella banda di fibre che corre attorno al talamo e che interagisce sia con l'amigdala che con la parte preottica dell'ipotalamo, ossia la *stria terminalis*. Il fulcro del problema dovrebbe in particolare consistere in anomalie riscontrate al livello del BNTS (Bed Nucleus of Stria Terminalis), un'area che, negli individui maschi affetti da transsessualismo presenta una estensione assai ridotta, più simile a quella solitamente riscontrata nelle femmine eterosessuali. Anche in queste ricerche vediamo riconfermata la prassi corrente, in base alla quale gli orientamenti sessuali non convenzionali vengono interpretati come mescolanza di configurazioni neuroanatomiche riconducibili però alle due *categorie fisse*: il maschile e il femminile.

Il quadro in cui operare nel caso dei conflitti di identità (di accettazione e di rifiuto del proprio corpo) necessiterebbe senz'altro di un ampliamento del campo di indagine, data la varietà delle cause di tali conflitti.

Tuttavia, cercando di recuperare una visuale più ampia su questi fenomeni, dobbiamo segnalare che, nella costituzione degli stati

di coscienza e di propriocezione, non devono essere esclusi i sistemi *generali* di *mapping* del proprio essere e della propria configurazione corporea. Il problema della identità sessuale è un problema che si sviluppa al livello della *coscienza* ed è quindi un processo che coinvolge una molteplicità di strutture, le stesse che concorrono a costruire il "sentirsi" - la *percezione di sé* come base dell'autocoscienza. È chiaro che nel caso estremo del transsessualismo - dove la frattura tra anima e corpo sembra toccare momenti di particolare lacerazione - questo "sentirsi" non è disturbato da un peso "interiore", ma da un'apparenza esteriore, dal corpo stesso nella sua iconografica *fattezza*, sia come riflesso della propria identità, sia come interfaccia di comunicazione del proprio essere.

Trattandosi di un disagio della coscienza, potrebbe essere utile uscire dal contesto specifico e volgere lo sguardo a quelle situazioni o patologie in cui possiamo incontrare analoghe fratture di tipo ontologico. Quando ci si trova di fronte alla necessità di interpretare un fenomeno, può essere utile, al fine di tracciare un primo quadro interpretativo, ricercare quelle espressioni in cui tale fenomeno si manifesta con pari o maggiore veemenza.

Il sentirsi a disagio con il proprio corpo è *anche* una sindrome di particolare gravità, che viene identificata come *Body Integrity Identity Disorder* (BIID) e che comporta il desiderio ossessivo (a volte messo in pratica) di modificare la struttura del proprio corpo eliminandone delle parti o delle funzionalità la cui esistenza non è tollerata per quanto considerata in contrasto con la rappresentazione e la percezione di sé. Questo tipo di patologia, al di là delle considerazioni specifiche di carattere clinico, sembra evocare nel modo più drammatico - a livello della coscienza - l'azione profonda di meccanismi neurologici la cui disfunzionalità sfocia in un *conflitto tra il corpo reale e la sua immagine di fondazione*, o la sua "mappatura" - come se una parte del corpo non fosse mai stata iscritta in un "file di registro" preventivo, per cause remote che (secondo Ramachandran ad esempio) potrebbero essere di origine genetica.

Tra i disturbi nei processi di mappatura del corpo possiamo citare sia la *somato-*

parafrenia (dove il soggetto, anche a seguito di lesioni intervenute a carico del lobo parietale destro, nega ad esempio che l'arto sinistro - il braccio - gli appartenga, sia la sindrome opposta dell'arto fantasma, dove viceversa il paziente sente *comunque* come dolorante un arto che non esiste perché appunto amputato).

Questi accenni tendono ad evidenziare come le strutture di *feedback*, di controllo, di riscontro ecc. costituiscano un sistema di riferimento importante e attivo nella gestione del sistema psicofisico e come esse partecipino strettamente a configurare quel fenomeno che chiamiamo "coscienza".

Inoltre, in questi conflitti del rifiuto-accettazione del sé, giunge in piena evidenza il primato attribuito alla specularità, all'immagine, all'icona, alla figura, ossia a quella superficie reale e insieme virtuale, vera e insieme verosimile in cui si sviluppa e si consuma, come su un tavolo da gioco, la dialettica del rapporto amoroso.

LA FIGURA DECOSTRUITA DAL DESIDERIO

Il processo sessuale comporta sia la *costruzione* della propria integrità - della propria determinatezza essenziale - che la propria dissoluzione, in quanto dissoluzione di siffatta determinatezza.

Con questo paragrafo vorremmo accennare ad un aspetto che appare tipicamente attivo nel processo di attrazione sessuale. In molti casi, nell'evocazione del desiderio, intervengono dei fattori di eccitamento e di attrazione che *non* investono la totalità dell'altro, ma solo *alcuni aspetti del suo essere fisico*, i quali, proprio per questo, assumono una funzione essenziale nella fase di eccitazione e trascinarsi del desiderio. In generale c'è sempre un... "qualcosa" che attrae in una persona e mai "tutta" la persona.

Se ne potrebbe dedurre quindi che se una persona si presentasse nella totale armonica perfezione della sua figura, perderebbe attrattiva. Questa perdita è dovuta al fatto che nella bellezza in senso classico è la totalità, il tutto, l'intero che si impone in primo piano, assorbendo in modo perfetto tutte le parti. Nella perfezione, le parti non esistono più in quanto parti, per cui non c'è "niente" che può "colpire" ed incrociarsi con il meccanismo del desiderio erotico, perché nulla

può uscire da una siffatta integrità.

Questa circostanza evidenzia bene una caratteristica della dialettica della sessualità nel suo concetto, in cui si rivela un mondo in cui l'intero è solo un mito da raggiungere, mentre è la *logica delle parti* a dominare in tutte le sue espressioni. Noi dobbiamo quindi pensare che ogni parte si carichi "eroticamente" in quanto potenziale veicolo per la ricostruzione di una totalità trascendente il singolo.

Nella logica dell'attrazione, il mondo individuale si trasforma in un *tutto frantumato in parti*, dove le geometrie si disfano in tanti segmenti e ciascun segmento diventa un momento erotico utile per costruire un oggetto più grande o una sintesi più ampia.

Attraverso questa concezione, riusciamo a comprendere le ragioni di tutte le varie bizzarrie erotiche, che rappresentano, ognuna, percorsi particolari e specialissimi per inseguire il mito di una totalità assoluta, quanto impossibile, da afferrare.

È una tensione verso l'assoluto che cerca di realizzarsi esplorando infinite vie possibili. Però questa assolutezza, che significherebbe essere l'altro, identificarsi con l'altro, si rivela sempre come un percorso impossibile per quanto il confine della trascendenza non potrà mai essere oltrepassato.

Così l'Altro, oltre ad essere l'oggetto assoluto dell'amore, si tramuta amaramente e disperatamente anche nel confine più assoluto della nostra impossibilità di essere, l'infinita frustrazione, l'impossibilità di essere un tutto. Questa idea del possesso assoluto è anche la cattiva strada in cui l'amore si converte in odio e spesso diventa foriero di morte del sé, dell'altro o di entrambi.

Questa ansia o struggimento interiore si potrebbe giusto chiamare *ansia ipotalamica*, l'ansia dell'occhio interiore, dacché il desiderio dell'altro a volte genera arsura in gola come la sete, e un desiderio di cibo, una forma di languore e di vuoto allo stomaco. Lo stesso organo che genera l'amore, genera anche *la fame e la sete* e certamente c'è nell'amore una certa dose di voracità che spesso si manifesta anche in sequenze metaforiche: "Se potessi... ti mangerei!" (cosa tra l'altro normale nella mantide religiosa).

Ma l'amore genera anche aggressività e questo è certamente un segno che vi è sempre qualcosa di pericoloso, di inquieto,

di violento all'interno di ogni rapporto amoroso, e quindi anche un desiderio infinito di fuga e di sottrazione.

L'infinito desiderio di esserci, l'infinito desiderio di presenza - di presenza e ancora più di presenza! - infine si accompagna ad una remota nostalgia per la fuga, per sparire, per scomparire. Forse anche per farsi rincorrere, per farsi cercare.

Perché infatti si deve infine potere gustare l'emozione di ritrovarsi, forse una emozione ancora più forte perché sposa l'*emozione con la memoria*, creando proprio quella "felicità neuronale" tra amigdala ed ippocampo dove la passione, ora temperata e mediata dalla memoria, si colora di spirito e cultura.

Alcuni filosofi, come Nietzsche e Freud, ad esempio sostenevano che nella scelta del partner ciascuno inseguisse il fantasma della madre o del padre.

Ovviamente, non la perfetta copia (giacché su tale scelta peserebbe il senso di colpa dell'incesto, secondo Freud), ma una particolare sfumatura che permetterebbe di riconoscere la madre e il padre, senza però riconoscerli veramente.

A parte questa tesi, che conserva la sua plausibilità, per quanto la natura tende sempre a privilegiare tutto ciò che può rivelarsi proficuo per attirare i singoli nella sua rete, è comunque importante rilevare questo aspetto "frantumato", quasi *cubista*, *picassiano*, nella costruzione dell'attrazione sessuale. È una geometria costituita da segmenti, angolature, visuali, frammenti del corpo che improvvisamente implementano il loro significato.

Persino il brutto, il deforme, l'asimmetrico si caricano di una valenza erotica per quanto l'asimmetria crea dei punti di sostegno per ricreare una gerarchia tra le parti e ricostruire un insieme.

PATOLOGIE DELLA DECOSTRUZIONE DELLA FIGURA. PARAFILIE

Abbiamo detto che il particolare, il frammento della figura, diventa scorciatoia per raggiungere l'assoluto, o la *totalità* – totalità che corrisponde ad un individuo superiore, ideale, nato dalla fusione di due individui, l'*androgino* platonico.

Per questo assistiamo ad un'azione interattiva di "smantellamento della realtà indi-

viduale" o di smontaggio della figura reale come insieme integrato.

Nel gioco erotico abbiamo questo *volteggio* di parti di un puzzle percettivo, denso di un immaginario che disegna sistemi frattali che si riorganizzano attorno a punti di attrazione. Ma con questo fugace accenno alla fisica dei sistemi caotici, abbiamo l'opportunità per approfondire il cammino che ci può portare a comprendere meglio questo gioco e ad individuare anche i sistemi verso i quali indirizzare la nostra attenzione, per quanto presumibilmente più coinvolti nella gestione della sessualità interattiva.

Parlando di "attrattori" – in questo caso di attrattori-feticcio a cui l'immaginario deroga la costruzione di una totalità trascendente – dovremmo innanzitutto premettere che il confine tra "patologico" e "normale" nel campo delle fantasie sessuali non è mai ben definito o definibile.

Però, in una prospettiva di indagine essenzialmente fenomenologica, le patologie "servono" nella misura in cui mettono in evidenza quei meccanismi che nelle situazioni "normali" agiscono in modo silente.

Sono sempre le malattie che portano alla luce i segreti della salute e non viceversa!

Sotto questo aspetto prendiamo in esame le parafilie e proviamo ad interpretarle partendo dal nostro quadro tracciato.

Abbiamo accennato all'esistenza di un contesto decostruito caratterizzante l'apoteosi sessuale ove viene a configurarsi un sistema destrutturato e frattale.

Abbiamo detto: è la parte che domina sul tutto! Ma la parte privilegiata non è una parte qualsiasi, ma è proprio quella specifica che consente di ricostruire una totalità assoluta, più ampia e trascendente.

La parte – l'immagine sghemba del corpo, o meglio ancora, questo "puzzle" spezzato di parti in cerca di soggetto - forma il percorso, la *scala*, per ascendere immediatamente al tutto, al soggetto assoluto.

Quando però questo percorso verso la totalità in qualche modo si blocca formando una specie di *loop*, ecco che la parte stessa si carica di un significato eccessivo, ponendosi essa stessa come tutto.

L'apoteosi sessuale è costituita da una sinfonia di eccessi e di devianze, quindi di tante piccole innocenti parafilie che si *dissolvono* come bolle di sapone, a meno che qual-

cuno di questi percorsi si irrigidisca e si tramuti quindi in una specie di ossessione fetichista o simbolica, ossia in una malattia.

Quando ciò accade, allora si apre quasi una finestra privilegiata di osservazione su questo turbinio vorticoso di momenti che caratterizzano la sintesi erotica. Le parafilie, trasformate in ossessioni, si offrono come oggetto di studio consentendo di penetrare nel cuore del rapporto amoroso seguendo il percorso tortuoso della devianza.

In genere, nelle patologie più gravi, dove la dimensione della sessualità confina in azioni criminali, si sono riscontrate lesioni e anomalie gravi a livello della corteccia prefrontale. Questa parte del cervello esercita un'attività di *controllo* del comportamento sociale e di inibizione sulle pulsioni e degli eccessi indotti anche da stimolazioni turbolente provenienti da sovraccitazioni del sottostante sistema limbico.

È in un certo senso il luogo del *Super Io*, che rimane in qualche modo vigile anche nei momenti più critici impedendoci non solo di "perdere la testa", ma anche di poter attivare tutta una serie di comportamenti di pianificazione che ci consentono di migliorare noi stessi. La perdita di funzionalità in tali aree è spesso associata a fenomeni in cui si manifesta una sfrenata impulsività, una incapacità di controllare i cattivi istinti o di modificare se stessi e ravvedere i propri comportamenti.

Le lesioni o le anomalie funzionali dei lobi frontali sono condizioni per lo sviluppo di parafilie (anche gravi, quali la pedofilia) e ipersessualismo.

Nonostante esista una letteratura condivisa che evidenzia il ruolo primario dell'area frontale nella gestione del comportamento razionale e socialmente condiviso, è però vero che la funzione esercitata da queste aree sia prevalentemente di natura *inibitoria* e di controllo degli istinti e delle pulsioni generati altrove. Gli impulsi e le passioni corrispondono a materiale già "formattato" e pienamente impregnato dal simbolico, dall'emotività e dalle associazioni di quest'ultima con la memoria e la storia personale. Sarebbe pertanto l'attività lobo-temporale che dovrebbe essere nuovamente considerata, come "focolaio primario" che alimenta il processo delle passioni.

Sempre con uno sguardo alla patologia, ve-

diamo che lesioni e anomalie ai lobi temporali, comprendendo anche disturbi di tipo epilettico, sono spesso correlate a parafilie e ipersessualismo. Quando le lesioni vengono corrette chirurgicamente, la parafilie scompare. La sindrome di Klüver-Bucy, associata a lesioni ai lobi temporali si manifesta con ipersessualismo, insieme ad una tendenza esagerata ad esplorare gli oggetti con la bocca e il tatto. Mendez e altri (5) hanno studiato alcuni casi in cui disturbi bilaterali ai lobi temporali, in particolare dal lato destro, erano presenti in individui affetti da ipersessualismo che *"may unmask a previously hidden orientation toward molesting children. Hypersexuality could also unmask predispositions to other paraphilias."*

NOTA CONCLUSIVA

Queste evidenze hanno il solo scopo di evidenziare l'importanza di alcune regioni cerebrali e di alcuni processi, qualora si intenda più strettamente connettere le ricerche sull'*eros* allo studio dei processi di formazione del simbolico, anche perché, come abbiamo visto non è possibile disgiungere momento erotico dalla costruzione di percorsi simbolici che ne costituiscono il linguaggio espressivo.

La regione temporale del nostro cervello rappresenta l'area più profonda dove si intrecciano, emozioni, paure, ricordi e la loro immediata possibilità di traduzione in segni, simboli e costruzioni dell'immaginario. I segni, i riti, gli oggetti, le icone, i tratti, le reliquie, i feticci e una discreta dose di "irrazionalità" avvolgono e travolgono l'esistenza sia nel rapporto amoroso, ma anche in molte espressioni che si sono poi consolidate in un'emotività più vasta, conservata nella storia, nelle tradizioni, nei miti e nei riti e nelle allegorie delle religioni.

Vorrei dunque ritornare a quel sentimento che è in grado di intrecciare insieme l'esperienza erotica con quella mistico-religiosa: *l'emozione della presenza, il pathos della presenza*. La stimolazione dei lobi temporali (attraverso la macchina di Persinger) ha riprodotto con mezzi tecnici questo sentimento: la sensazione fortissima della presenza di una *alterità assoluta* incomben- te. Essa può crescere fino a generare quei

fenomeni di allucinazione (visioni, voci), presenti in tutte le letterature religiose. È il senso della *presenza dell'Altro* che viene ingigantito. Questo "ingigantimento" della *presenza dell'Altro* – presenza assoluta - è però lo stesso trasporto emotivo che domina nel legame amoroso.

Questo sentimento della presenza è qualcosa che raccoglie in sé ogni determinazione sensibile. Non è solo il vedere erotico – aspetto maggiormente esplorato nei vari *test* – ma è anche l'udire, il toccare o il "sentire" in generale. Con ciò, diciamo, concludendo, che questa spinta verso la trascendenza abbia comunque origine da questo primitivo *pathos* in cui l'alterità – il fantasma dell'alterità - rapisce l'individuo, tanto nel trasporto amoroso, quanto nel trasporto mistico o religioso. Nel loro libro *Why God Won't Go Away: Brain Science and the Biology of Belief*, Newberg e D'Aquili (6) mostrano questa sovrapposibilità dei *pathway* neuronali che accomunano e intrecciano le due esperienze: "Riteniamo che il meccanismo neurologico della trascendenza possa avere avuto origine da circuiti neuronali che si sono evoluti da rituali di accoppiamento e dall'esperienza sessuale".

In sintesi, rispetto alle ricerche sull'attrazione sessuale, dobbiamo rilevare quanto costituiscano elementi essenziali ai fini del processo attrattivo, le forme, le icone, le immagini, le fattezze. Sono i tratti del corpo e della figura "dell'altro" a innescare un processo che si fonda quindi su un'iniziale potenza dei tratti, dei contorni, dei segni, delle geometrie del corpo e degli archetipi dell'inconscio.

Questo aspetto "emotivo" legato al simbolico, ai segni - dove immagini, parole ed emozioni vengono impastati insieme ad alimentare la forza della vita - è soprattutto un'amalgama culturale, un punto sensibile dove possiamo intravedere come in fondo al pozzo del tempo, quelle sottilissime leve dove ancora la natura ci guida, ci ritrae o ci spinge, governandoci come l'auriga dei cavalli di Parmenide, semplicemente soffiando sulle ali dei nostri desideri.

BIBLIOGRAFIA

1. Klar A. *Excess of counterclockwise scalp hair-whorl rotation in homosexual men. J Genet* 2004;83: 251-255
2. Brizendine L. *The female Brain. London: Transworld Publishers* 2008
3. Hamer D.H. *A linkage between DNA markers on the X chromosome and male sexual orientation. Science* 1993;261:321-327
4. Zou J. *A Sex Difference in the Human Brain and its Relation to Transsexuality. Nature*: 1995;378:68-70
5. Mendez M.F., Chow T., Ringman J., Twitchell G., Hinkin C.H. *Pedophilia and temporal lobe disturbances. J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000;12:71-76
6. Newberg A., D'Aquili E., Rause V. *Why God won't go away: Brainscience and the Biology of Belief. New York: Ballantine Books* 2001

Corrispondenza:
kalmarinu@alice.it

La cefalea da digiuno: una revisione della letteratura e nuove ipotesi

Paola Torelli, Andrea Evangelista, Annamaria Bini, Paola Castellini, Giorgio Lambru, Giorgia Abrignani, Gian Camillo Manzoni

Centro Cefalee, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Parma e "University Centre for Adaptive Disorders and Headache" (UCADH)

La cefalea è una patologia comune nella popolazione generale, spesso altamente invalidante per chi ne soffre e dai costi sociali molto elevati. Mentre si hanno molte informazioni in merito alle forme primarie, si conosce ancora poco sulle forme secondarie che sono però frequenti nella popolazione generale. In uno studio condotto nella popolazione generale danese, la prevalenza lifetime delle cefalee attribuite a disturbi dell'omeostasi, di cui fa parte anche la cefalea da digiuno, è pari a 22%.

L'obiettivo di questa revisione è effettuare un'analisi della letteratura in merito alla cefalea da digiuno, per valutare le possibili ipotesi patogenetiche e per proporre possibili strategie terapeutiche. Sono stati considerati solo articoli in lingua inglese pubblicati su riviste scientifiche. Abbiamo cercato gli articoli su Pubmed usando come parole chiave: "cefalea", "digiuno", "Yom Kippur", "Ramadan", "ipoglicemia" e "privazione di caffeina", senza alcuna limitazione per quanto riguarda l'anno di pubblicazione. La cefalea da digiuno nella maggior parte dei casi ha le caratteristiche cliniche della cefalea di tipo tensivo e la probabilità di insorgenza aumenta in modo direttamente proporzionale alla durata del digiuno. Tra i meccanismi patogenetici è stato ipotizzato il ruolo dell'ipoglicemia e della privazione di caffeina. Molto però deve essere ancora chiarito sull'argomento.

Parole chiave: cefalea, digiuno, ipoglicemia, privazione di caffeina

Headache is a common disorder in the general population. It is often highly debilitating for the people affected and highly costly to society. Although we know much about primary headaches, little is known yet about secondary headaches, which, however, are a frequent occurrence in the general population. A study conducted on the Danish general population found a lifetime prevalence rate of 22% for headache forms attributed to homeostasis disorders, including fasting headache.

The purpose of this review was to analyse literature data on fasting headache, in order to evaluate its possible pathogenetic mechanisms and to suggest therapeutic strategies. We considered only articles in English published in scientific journals. We searched for these articles on Pubmed using "headache", "fasting", "Yom Kippur", "Ramadan", "hypoglycemia", and "caffeine deprivation" as key words, with no limitations for the year of publication. In most cases, fasting headache had the same clinical features as tension-type headache and the probability of onset increased directly with the length of fasting. Hypoglycemia and caffeine deprivation have been especially implicated as causative factors. However, much remains to be understood on this subject.

Key words: caffeine withdrawal, fasting, headache, hypoglycemia

La cefalea es una patología común en la población general, frecuentemente invalidante para quienes la sufren y de costos sociales altos. Mientras la información sobre las cefaleas primarias es amplia, sobre las formas secundarias se conoce poco, las cuales son frecuentes en la población general. En un estudio conducido en la población general danesa la prevalencia life time de la cefalea atribuida a alteración de la homeostásis, de quien es parte la cefalea de ayuno, es del 22%. El objetivo de esta revisión es efectuar un análisis de la literatura en mérito a la cefalea de ayuno, para valutar las posibles hipótesis patogénicas y para proponer posibles estrategias terapéuticas. Han sido considerados solo artículos en lengua inglesa publicados en revistas científicas. Hemos buscado los artículos en PUBMED usando como palabras Claves "cefalea", "ayuno", "YomKippur", "Ramadan", "hipoglucemia" y "privación de cafeína", sin ninguna limitación en cuanto al año de publicación. La cefalea de ayuno en la mayor parte de los casos tiene las características clínicas de la cefalea tipo tensivo y la probabilidad de producirse aumenta en modo directamente proporcional a la duración del ayuno. Entre los mecanismos patogénicos ha estado hipotetizado el rol de la hipoglucemia y la privación de cafeína. Aún se debe profundizar en el argumento para su mejor entendimiento.

Palabras claves: cefalea, ayuno, hipoglucemia, privación de cafeína

INTRODUZIONE

La cefalea è una patologia comune nella popolazione generale, spesso altamente invalidante per chi ne soffre e dai costi sociali molto elevati.

In questi anni diversi studi hanno in parte chiarito i possibili fattori patogenetici alla base di questa forma di cefalea, le caratteristiche epidemiologiche, la presenza di eventuali fattori scatenanti o allevianti ed hanno posto le basi per impostare una corretta strategia terapeutica.

L'International Headache Society con l'ultima classificazione del 2004 – International Classification of Headache Disorders ICHD-II (1) – distingue le cefalee in forme primarie, non attribuibili ad altre condizioni sottostanti e in cefalee secondarie, attribuibili ad una sottostante causa organica. Mentre si hanno molte informazioni in merito alle forme primarie, si conosce ancora poco sulle forme secondarie che sono però frequenti nella popolazione generale.

In uno studio condotto nella popolazione generale danese è stata stimata una prevalenza lifetime delle cefalee secondarie superiore al 70% (2) e, tra queste, le forme più rappresentate sono quelle dovute ai disturbi dell'omeostasi (22%), nello specifico la cefalea da digiuno (3). L'obiettivo di questo articolo è quello di effettuare una revisione della letteratura sulla cefalea da digiuno per delineare il quadro delle caratteristiche cliniche, le possibili ipotesi patogenetiche che ne sono alla base e per proporre possibili strategie terapeutiche.

MATERIALI E METODI

Sono stati considerati solo articoli in lingua inglese pubblicati su riviste scientifiche. Abbiamo eseguito una ricerca bibliografica in PubMed utilizzando come parole chiave: "headache", "fasting", "Yom Kippur", "Ramadan", "hypoglycemia" e "caffeine withdrawal", senza alcuna limitazione per quanto riguarda l'anno di pubblicazione.

Per ogni articolo che sembrava inerente all'argomento abbiamo letto l'abstract, valutando se il contenuto fosse appropriato per la nostra revisione e, se lo era, abbiamo cercato l'articolo completo; abbiamo rivisto la bibliografia delle pubblicazioni selezionate

per individuare eventuali riferimenti ad altri studi sull'argomento preso in considerazione.

Sono stati considerati anche capitoli di libri in inglese.

In aggiunta agli argomenti presenti in letteratura, abbiamo discusso le possibili cause patogenetiche sottostanti e inserito anche consigli pratici sulla possibile terapia della cefalea da digiuno.

LA CEFALEA DA DIGIUNO

La cefalea da digiuno, ora inserita nel capitolo 10 della ICHD-II "Cefalee attribuite a disturbi dell'omeostasi" (1), era codificata nella classificazione del 1988 nel gruppo delle cefalee associate con malattie sistemiche o metaboliche (4). La dizione "cefalea attribuita a disordini dell'omeostasi" è stata introdotta perché gli estensori della seconda edizione della classificazione hanno ritenuto che tale definizione fosse più appropriata per indicare le possibili cause di questo gruppo di cefalee.

La diagnosi di cefalea secondaria ad un disordine dell'omeostasi può essere posta quando essa insorge in stretta relazione temporale con l'inizio del disordine stesso e/o si risolve o migliora dopo il trattamento e/o dopo la risoluzione spontanea dell'alterazione sottostante. In funzione di queste caratteristiche, gli aspetti clinici della cefalea non ne modificano la codifica, anche se vengono rispettati i criteri diagnostici di una forma primaria quali l'emicrania, la cefalea di tipo tensivo o la cefalea a grappolo.

Secondo la ICHD-II, se la cefalea non regredisce entro 3 mesi dal trattamento del disturbo dell'omeostasi o dalla sua risoluzione spontanea, deve essere posta la diagnosi di "cefalea cronica post-disturbo dell'omeostasi".

I criteri diagnostici della ICHD-II prevedono, al punto 10.5, che la cefalea da digiuno abbia almeno una delle seguenti caratteristiche: cefalea a localizzazione frontale, dolore diffuso, non pulsante e di intensità lieve o moderata. Inoltre, il paziente deve essere a digiuno da almeno 16 ore, la cefalea si deve sviluppare durante il digiuno e risolversi entro 72 ore dall'assunzione di cibo. Nel commento è indicato che la probabilità che in-

sorga cefalea durante il digiuno aumenta con l'aumentare della durata del digiuno.

Una delle prime evidenze del fatto che il digiuno fosse un fattore scatenante le crisi di emicrania si trova in uno studio di Dalton del 1975 (5). Lo studio è stato effettuato su un campione di 1883 soggetti cefalalgici che hanno risposto alle domande di un questionario che indagava le abitudini alimentari nelle 24 ore precedenti l'esordio dell'attacco di emicrania. Sono stati considerati 2313 attacchi spontanei. Il digiuno è risultato essere un fattore scatenante nel 67% dei soggetti; la percentuale aumenta al 76% se si considerano solo persone di età compresa tra 30 e 50 anni e arriva al 91% nelle donne sottoposte ad un intervento di isterectomia. In contrapposizione con i dati ricavati dal questionario, il digiuno era percepito dai soggetti come un fattore scatenante la cefalea in pochi casi (3-5%). La spiegazione data fu che la ritardata assunzione di cibo, dovuta al digiuno, poteva essere un fattore di sensibilizzazione per l'insorgenza di un attacco di cefalea.

Nel 1994 Mosek et al. (6) valutarono la prevalenza della cefalea durante lo Yom Kippur in un campione iniziale di 370 soggetti. Durante il giorno dell'espiazione gli ebrei osservano un digiuno completo per 25 ore, non fumano, si astengono dall'assunzione di alcol e impiegano il tempo pregando. Gli autori di questo studio hanno somministrato un questionario prima e dopo il digiuno indagando lo stile di vita e la presenza di cefalea. Il campione definitivo è costituito da 211 soggetti che avevano rispettato un digiuno completo e da 136 persone che, non avendo effettuato un digiuno completo, furono considerati come gruppo di controllo. Dei 211 soggetti che avevano digiunato 82 hanno sviluppato cefalea (39%) rispetto ai 9 dei 136 che non avevano digiunato (7%).

La cefalea fu descritta in molti casi come una cefalea bilaterale a localizzazione temporale o frontale, pulsante e di intensità moderata (Yom Kippur headache); inoltre, all'interno del campione iniziale 101 (29%) soggetti avevano una pregressa storia di cefalea e risultarono essere più predisposti a sviluppare una cefalea da Yom Kippur rispetto ai non cefalalgici (66% vs. 29% $p < 0.000002$). Anche i sintomi neurovegetativi associati al dolore erano più frequenti in co-

loro che avevano una storia pregressa di cefalea rispetto ai non cefalalgici (39% vs. 18% $p < 0.05$). Venne trovata una relazione diretta tra la durata del digiuno e la frequenza di comparsa di cefalea, dal momento che la cefalea si sviluppava in media dopo circa 16 ore dall'inizio del digiuno, avvalorando pertanto l'ipotesi che il digiuno rappresenti un fattore scatenante la cefalea. Mosek et al. non trovano differenze tra i due gruppi, per età, sesso e abitudini voluttuarie (assunzione di te/caffè, alcol e fumo).

Sempre nel 1999 Mosek et al. (7) hanno indagato il possibile ruolo della disidratazione come fattore scatenante la cefalea da digiuno. Il campione è composto da 56 donne, che hanno partecipato allo studio del 1994, suddivise in 3 gruppi: il primo gruppo è composto da 17 donne cefalalgiche, che avevano sviluppato cefalea da digiuno durante lo Yom Kippur del 1993, il secondo gruppo è costituito da 18 donne non cefalalgiche che avevano sviluppato cefalea durante lo Yom Kippur e il terzo gruppo è rappresentato da 21 donne non cefalalgiche che non avevano sviluppato cefalea e che furono considerate come gruppo di controllo. Ai 56 partecipanti è stato chiesto di controllare il peso corporeo prima e dopo le 25 ore di digiuno dello Yom Kippur ipotizzando che la riduzione del peso sia determinata quasi esclusivamente dalla perdita di liquidi. Dei 56 soggetti 28 (56%) svilupparono cefalea da digiuno e di questi 15 (88%) facevano parte del primo gruppo, 9 (50%) del secondo gruppo e 4 (19%) del terzo gruppo. 55 soggetti hanno registrato un calo ponderale, ma i valori sono simili nei soggetti che hanno avuto mal di testa durante il digiuno (1.4 +/- 0.8 kg) e in coloro che non hanno sviluppato cefalea (1.2 +/- 0.5 kg). Gli autori concludono che la disidratazione non ha un ruolo causale nell'esordio della cefalea da Yom Kippur. Anche in questo studio i soggetti che avevano una storia pregressa di cefalea erano più suscettibili allo sviluppo di cefalea da digiuno rispetto ai non cefalalgici (88% vs. 33% $p = 0.0004$).

Anche in questo caso non venne trovata una correlazione tra lo sviluppo di cefalea e il consumo di caffè/te, alcool, fumo, ritmo sonno/veglia.

Awada et al. nel 1999 (8) studiarono la cefalea durante il primo giorno di Ramadan

(FRH). Ai 150 soggetti che costituivano il campione iniziale fu dato un questionario da compilare dopo il primo giorno di Ramadan che indagava, oltre alle caratteristiche demografiche, anche le abitudini voluttuarie (fumo, alcool, consumo di tè/caffè), la storia pregressa di cefalea e le caratteristiche del FRH.

Il campione definitivo è costituito da 116 soggetti (77%): 91 avevano osservato un digiuno completo e 25 non avevano digiunato e furono considerati come gruppo controllo.

Delle 91 persone che avevano digiunato, 37 (41%) avevano sviluppato una cefalea rispetto all'8% ($n = 2$) del gruppo di controllo ($p=0.002$); dei 37 soggetti che hanno accusato cefalea durante il digiuno 8 hanno riferito caratteristiche cliniche tipiche dell'emicrania e 29 della cefalea di tipo tensivo (CTT). Tra gli 8 che avevano descritto una crisi di emicrania, 6 avevano una pregressa storia di emicrania, così come dei 29 che avevano avuto un attacco di CTT 26 ne avevano già sofferto in passato.

La FRH si presenta prevalentemente con caratteristiche della CTT (78%) e la frequenza di insorgenza della cefalea aumenta con l'aumentare della durata del digiuno; in più una pregressa storia di cefalea è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di FRH, infatti 32 soggetti (86%) sviluppavano lo stesso tipo di cefalea di cui soffrivano comunemente. Queste evidenze confermano i dati di Mosek et al. Awada et al. evidenziano tra i fattori di rischio per la FRH il consumo regolare di tè ($OR=5.1$) e di caffè ($OR=3.6$): infatti, l'assunzione di tè o caffè risolve la cefalea da digiuno in più della metà dei casi. Il fatto che i consumatori abituali di tè corrano un maggiore rischio di sviluppare una cefalea da digiuno rispetto a coloro che assumono regolarmente caffè può essere spiegato dal fatto che nei paesi arabi il tè è più forte, perchè ha un contenuto di teina maggiore, rispetto a quello usato nei paesi occidentali.

Un altro fattore di rischio individuato nello studio di Awada et al., è rappresentato dalla disidratazione: infatti, l'assunzione di acqua determina la scomparsa della cefalea da digiuno in 7 soggetti. Nonostante le caratteristiche cliniche della FRH siano simili a quelle della cefalea da Yom Kippur, infatti

entrambe hanno localizzazione bilaterale temporale o frontale, intensità moderata e dolore pulsante, Awada et al. rilevano, contrariamente a Mosek et al., una correlazione tra l'insorgenza della FRH, l'assunzione di tè/caffè e la disidratazione.

L'evidenza che il digiuno è un importante fattore scatenante la cefalea emerge anche da uno studio condotto in India, nella valle del Kashmir, sempre durante il Ramadan (9). Dei 2982 soggetti studiati 1998 (66.6%) svilupparono una forma di cefalea di tipo tensivo e 407 (13.6%) una emicrania. Anche in questo caso il digiuno durante il Ramadan era il principale fattore precipitante per la cefalea.

Nel 2005 Topacoglu et al. (10) hanno condotto uno studio retrospettivo prendendo in considerazione la patologia o il sintomo che hanno portato all'accesso ad un pronto soccorso turco, da gennaio 2000 a gennaio 2004, nei periodi di Ramadan rispetto agli altri mesi. Gli accessi per una cefalea "primaria" erano significativamente superiori durante il periodo del Ramadan (459 nel periodo pre e post Ramadan e 267 durante il Ramadan) rispetto agli altri mesi dell'anno (2582 accessi). Nello studio però non vengono indagate le caratteristiche della cefalea. I dati di questa ricerca supportano l'ipotesi che la cefalea sia un'evenienza frequente durante il Ramadan e che possa essere determinata dallo stile di vita che i musulmani osservano in questo periodo e, in particolare, dal digiuno.

Infine Drescher et al. in uno studio del 2006 provarono ad individuare una terapia profilattica per la cefalea da Yom Kippur (11). L'obiettivo dello studio era quello di testare l'efficacia preventiva di 50 mg di rofecoxib (un inibitore della ciclo-ossigenasi 2) assunto prima dell'inizio delle 25 ore di digiuno dello Yom Kippur. Dei 105 soggetti che ultimarono lo studio 53 ricevettero il farmaco e 52 il placebo. La cefalea da digiuno si sviluppò in 34 soggetti che avevano assunto il placebo rispetto ai 10 che avevano assunto il farmaco (65.4% vs. 18.9% $p<0.001$).

Dagli studi presi in esame emergono delle evidenze comuni:

- il digiuno è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di cefalea;
- i cefalalgici corrono un rischio maggiore di sviluppare cefalea durante il digiuno

rispetto a chi non soffre abitualmente di mal di testa;

- la probabilità di sviluppare una cefalea legata al digiuno aumenta in modo direttamente proporzionale alla durata del digiuno.

Meccanismi patogenetici

I meccanismi che portano allo sviluppo di cefalea durante il digiuno sono ancora controversi. Una prima ipotesi attribuisce all'ipoglicemia un possibile ruolo patogenetico nell'insorgenza della cefalea da digiuno. È noto da tempo che la riduzione della concentrazione ematica degli zuccheri rappresenta un fattore scatenante o aggravante un attacco di emicrania (12-18). Si ritiene, inoltre, che piccole oscillazioni nei livelli di glicemia, soprattutto se prolungati per alcune ore possono determinare l'insorgenza di cefalea. Si tratta di una forma di cefalea con caratteristiche non emicraniche, pur essendo il dolore di intensità moderata o severa, non associata a sintomi neurovegetativi (raramente si associa a nausea) e che si risolve con l'ingestione di zuccheri.

Già nel 1933 Critchley (12) notava come i cambiamenti nell'ingestione di cibo potevano portare allo scatenarsi di attacchi emicranici. Osservò, infatti, come molti attacchi si potevano manifestare in particolari condizioni di esercizio fisico e che potevano risolversi con l'ingestione di zuccheri, soprattutto nei bambini. Concluse quindi che un'ipoglicemia transitoria poteva scatenare un attacco di emicrania che poteva essere alleviato dall'assunzione di cibo. Gray et al. (13), invece, descrissero un miglioramento delle crisi di cefalea in seguito alla correzione dell'ipoglicemia con del succo di frutta d'arancia in una donna di 38 anni obesa ed emicranica.

Ottennero gli stessi risultati con altri 4 pazienti concludendo che l'abbassamento dei livelli ematici di glucosio si accompagnava alla cefalea.

Blau et al. (14) notarono che 6 su 12 soggetti avevano un attacco di emicrania durante il digiuno, che poteva essere scatenato dall'ipoglicemia e che l'assunzione di cibo era un metodo facile per prevenire gli attacchi; sempre Blau et al. (15) videro che la correzione della glicemia in pazienti con diabete mellito ed emicrania portava ad una

marcata riduzione dell'emicrania. Nei 36 pazienti con emicrania e diabete mellito studiati 5 avevano avuto la scomparsa o una marcata riduzione degli attacchi emicranici in seguito al controllo glicemico; in 4 pazienti, invece, l'ipoglicemia notturna portava ad un attacco di emicrania. Dei 27 pazienti rimasti 6 notarono come il digiuno o il saltare un pasto portava ad un attacco emicranico e molti di questi soffrivano di ipoglicemia indotta dall'insulina.

Ancora Blau nel 1987 (16) osservò che saltare un pasto, soprattutto nei giovani può essere la causa principale di cefalee pomeridiane con caratteristiche emicraniche, e che l'ipoglicemia da digiuno deve essere sempre tenuta in considerazione quando il paziente riferisce attacchi di cefalea pomeridiana spesso alla stessa ora. L'assunzione di un analgesico associato ad un piccolo pasto poteva portare alla risoluzione della sintomatologia.

I dati di Pierce sono controversi: (17) egli notò che l'ipoglicemia indotta dall'infusione di insulina poteva determinare, in alcuni casi, lo sviluppo di una sintomatologia algica simile all'emicrania dovuta al rapido abbassamento dei livelli di glucosio ematico. Osservò che solo in 1 paziente dei 20 emicranici studiati l'ipoglicemia indotta da insulina determinò l'insorgenza di cefalea e concluse che gli attacchi emicranici non potevano essere dovuti solo al rapido abbassamento dei livelli di glucosio ematici, ma che dovevano essere coinvolti anche altri eventi metabolici. In un case-report del 2001 Daniel et al. (18) descrivono il caso di un uomo di 56 anni affetto da diabete mellito instabile con episodi mensili ricorrenti di ipoglicemia che sviluppava una cefalea pulsante dopo il compenso e non accusava cefalea nel periodo precedente o durante la fase di ipoglicemia. A favore del ruolo dei livelli di glucosio nella genesi della cefalea da digiuno, gli autori riportano che, in questo soggetto, la cefalea passava con l'assunzione di succo d'arancia.

Da queste evidenze risulta come l'ipoglicemia possa svolgere un ruolo fondamentale nella patogenesi della cefalea da digiuno visto che si possono osservare casi di cefalea in pazienti diabetici e in soggetti trattati con glucagone proprio per correggere l'ipoglicemia. Considerando poi il ruolo

centrale del glucosio nel metabolismo energetico cerebrale, è possibile ammettere che, in soggetti geneticamente predisposti, anche piccole variazioni nei livelli ematici di glicemia sono in grado di indurre modificazioni nel sistema nocicettivo cerebrale, tali da determinare cefalea.

Altra possibile spiegazione può essere che l'ipoglicemia induca vasodilatazione, meccanismo che è ormai noto essere alla base degli attacchi emicranici.

Esistono però anche delle evidenze che non supportano il fatto che l'ipoglicemia sia il fattore patogenetico alla base della cefalea da digiuno. Infatti, le scorte di glicogeno epatico sono sufficienti a mantenere, nei soggetti sani, un normale livello di glicemia per almeno 24 ore (19); la cefalea da digiuno può essere provocata anche in assenza di ipoglicemia (5); l'ipoglicemia indotta da insulina non precipita la crisi di cefalea negli emicranici (17); la cefalea non è un sintomo di ipoglicemie sintomatiche che portano i soggetti in Pronto Soccorso (20); le cefalee da ipoglicemia sono pulsanti, mentre in quelle da digiuno mancano le caratteristiche vascolari (21).

A questo bisogna aggiungere che soprattutto nella cefalea da digiuno che si scatena durante il Ramadan, l'ipoglicemia non può essere il fattore patogenetico che ne sta alla base proprio per il modo in cui viene attuato questo digiuno religioso. Infatti, i Mussulmani digiunano dall'alba al tramonto, però consumano anche due pasti, uno prima dell'alba e l'altro subito dopo il tramonto.

Il periodo di digiuno varia poi dalle 6 alle 18 ore in relazione alla localizzazione geografica e alla stagione dell'anno, quindi difficilmente le scorte di glicogeno possono essere consumate talmente velocemente da indurre una marcata ipoglicemia che scatenerrebbe l'attacco di cefalea. E' possibile che il ruolo del glucosio nel determinare la cefalea da digiuno non sia legato all'ipoglicemia, ma piuttosto ai cambiamenti in generale dei livelli ematici di questo zucchero; probabilmente, in soggetti predisposti, l'incremento o il decremento, anche non a livelli critici, della glicemia scatenano gli attacchi di cefalea. In futuro dovrebbero essere condotti studi che prendano in considerazione il possibile ruolo, nella genesi della cefalea da digiuno, dell'entità della modificazione

dei valori glicemici e della velocità con cui si verificano.

Altra ipotesi patogenetica alla base della cefalea da digiuno è la sospensione dell'assunzione di caffeina da parte dei soggetti che intraprendono il digiuno.

La caffeina è una trimetil-xantina che dopo l'assunzione orale ha una biodisponibilità quasi del 100%, con un volume di distribuzione simile a quello dell'acqua, un picco di concentrazione plasmatica di circa 30-45 minuti ed un'emivita plasmatica che varia dalle due ore e mezzo alle quattro ore e mezzo. Negli Stati Uniti viene comunemente utilizzata in associazione agli antinfiammatori o all'ergotamina nella terapia sintomatica della cefalea.

È noto come la privazione di caffeina (21) in soggetti che la usano abitualmente può esitare in una sintomatologia simile all'emicrania, con cefalea severa, deficit cognitivi, fatica, depressione, nausea, vomito, mialgia e rinorea (13-24-25). La ICHD-II codifica la cefalea da privazione di caffeina (codice 8.4.1) come una cefalea che si sviluppa dopo la cessazione del consumo quotidiano, per non meno di 2 settimane, di almeno 200 mg di caffeina, dopo 24 ore dall'ultima assunzione e che si allevia in 1 ora con l'assunzione di 100 mg di caffeina.

Diversi studi però hanno dimostrato che la sintomatologia da privazione di caffeina può esordire anche dopo 3 giorni di privazione nei consumatori di 300 mg/die e in 7 giorni in quelli che consumano 100 mg/die e che può essere prevenuta con l'assunzione di 25 mg/die di caffeina (26). La cefalea da sospensione di caffeina si manifesta solitamente dopo 18 ore dall'ultima assunzione di caffeina, ha le caratteristiche della cefalea di tipo tensivo (27) e può essere precipitata da cambi nella routine così come avviene durante il week-end (28).

Si è visto come anche il digiuno possa essere un fattore coinvolto nella cefalea da privazione di caffeina. Nel digiuno pre-operatorio, come emerge dallo studio di Nikolajsen (29), il rischio di sviluppare una cefalea pre-operatoria era maggiore nei cefalalgici cronici (OR=7.7) e in coloro che assumevano giornalmente più di 400 mg di caffeina (OR=5.0).

La cefalea da privazione di caffeina veniva prevenuta con la diminuzione di assunzione

nei giorni precedenti il digiuno, o con l'assunzione di caffeina il giorno dell'intervento chirurgico (30).

Anche nel digiuno dovuto a cause religiose, come emerge dallo studio di Awada (8) e di Shorofsky (31), si riscontra una correlazione tra la privazione di caffeina e l'insorgenza della cefalea. Questa evidenza però non viene supportata dagli studi di Mosek che non trovano una correlazione tra privazione di caffeina e cefalea, anche se non esclude un possibile ruolo della caffeina nello sviluppo di cefalea durante il digiuno (5-6).

Questo potrebbe essere spiegato con la diversità dei due digiuni religiosi studiati, perchè, mentre il Ramadan dura un mese consecutivo, lo Yom Kippur dura solo 25 ore e quindi non ci sono le condizioni per sviluppare una cefalea da privazione di caffeina. Dal momento che la caffeina ha effetti analgesici (blocco dell'azione nocicettiva periferica dell'adenosina, attivazione delle vie noradrenergiche centrali che hanno un'attività inibitoria sulla trasmissione del dolore, stimolazione del sistema nervoso centrale con anche una modulazione della componente affettiva del dolore), non ci deve stupire il fatto che la privazione da caffeina possa risolversi in cefalea.

DISCUSSIONE

La cefalea da digiuno è una forma comune tra le cefalee secondarie, anche se ancora la patogenesi che ne è alla base non è chiara.

Sicuramente l'ipoglicemia gioca un ruolo importante anche se non può essere considerata l'unica causa; anche la privazione di caffeina può essere un fattore scatenante, anche se non riconosciuto da tutti gli autori, e a favore di ciò è il fatto che il pattern temporale d'insorgenza della cefalea da privazione di caffeina è sovrapponibile a quello della cefalea da digiuno. Un altro fattore favorente potrebbe essere rappresentato dal cambiamento delle abitudini quotidiane che, associato agli intensi effetti psicologici dovuti alle particolari condizioni in cui si svolgono i digiuni presi in considerazione (religiosi o pre-operatori), potrebbe essere fonte di stress, che precipiterebbe una cefalea in soggetti predisposti. Infine, un'ultima ipotesi proporrebbe come meccanismo alla base di

questa forma di cefalea l'accumulo di un metabolita sconosciuto che si formerebbe durante il digiuno prolungato.

Anche se non ci sono riscontri univoci sull'argomento, un possibile meccanismo patogenetico alla base dello sviluppo di cefalea da digiuno potrebbe essere la disidratazione che, soprattutto se protratta per un periodo di tempo abbastanza lungo, come possono essere le ore impiegate nel Ramadan o nello Yom Kippur, può portare a una diminuzione del volume di liquidi corporei con conseguente ipotensione che scatenerebbe l'attacco di cefalea. Questa possibilità è stata esclusa da uno studio di Mosek (7) ma non può essere verificata durante lo Yom Kippur per l'esigua durata del digiuno e nel Ramadan perchè i mussulmani possono fare due pasti durante la giornata.

Non essendoci una base patogenetica nota, anche le possibili vie terapeutiche da percorrere possono essere diverse. Sicuramente l'assunzione di cibo o in alternativa di sostanze contenenti zuccheri possono essere fattori allevianti la cefalea da digiuno, ma non risolvono l'attacco.

Anche la progressiva riduzione dell'assunzione di caffeina nelle settimane precedenti il Ramadan, associata all'assunzione di una tazzina di caffè forte appena prima l'inizio del digiuno, potrebbe prevenire l'insorgenza della cefalea come proposto da Awada (8), e da Weber (30) prima di un intervento chirurgico.

Dal punto di vista farmacologico, vista l'efficacia del rofecoxib farmaco però attualmente fuori commercio) nella prevenzione della cefalea da digiuno, come conferma lo studio di Drescher (11), anche i FANS solitamente usati nella terapia sintomatica della cefalea potrebbero essere considerati un'alternativa terapeutica ed essere assunti prima di brevi periodi di digiuno.

Un'alternativa può essere l'assunzione di caffeina in associazione ad un FANS da usare come terapia profilattica prima di un eventuale digiuno, facendo attenzione a non creare una condizione di "overuse".

Premesso che non ci sono delle evidenze al riguardo, il razionale sarebbe quello di mantenere un'assunzione costante di caffeina anche nei giorni di digiuno per evitare la privazione di caffeina e potenziare le azioni analgesiche della caffeina stessa sulla cefa-

lea con l'assunzione di un concomitante FANS.

Essendo i composti di associazione difficilmente maneggiabili, un individuo che per un qualsiasi motivo si debba volontariamente sottoporre ad un digiuno, potrebbe preventivamente decidere di ridurre l'assunzione di caffeina ed iniziare una breve terapia profilattica con un FANS.

NOTA CONCLUSIVA

La cefalea da digiuno è una tra le forme più comuni di cefalea secondaria da quanto emerge dalla letteratura presa in esame. Ancora molto però rimane da chiarire sui meccanismi patogenetici che ne stanno alla base anche per le diverse correlazioni trovate nei vari studi che trattano l'argomento e per la difficoltà nel progettare ed attuare studi specificatamente mirati.

L'unica evidenza certa è che il digiuno risulta essere un importante fattore scatenante nelle crisi cefalalgiche e che i soggetti che digiunano hanno una elevata possibilità di sviluppare una cefalea da digiuno.

Molto però deve essere ancora chiarito sull'argomento.

BIBLIOGRAFIA

1. *Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. Cephalalgia 2004;24 (suppl. 1):1-160*
2. *Rasmussen BK, Olesen J. Symptomatic and non symptomatic headaches in a general population. Neurology 1992;42:1225-31*
3. *Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M et al. Epidemiology of headache in a general population: a prevalence study. J Clin Epidemiol 1991;44:1147-57*
4. *Headache classification committee of the international headache classification. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia 1988;8(suppl 7):1-96*
5. *Dalton K. Food intake prior to a migraine attack-study of 2313 spontaneous attack. Headache 1975;15:188-193*
6. *Mosek A, Korczyn AD. The Yom Kippur headache. Neurology 1995; 45:1953-1955*
7. *Mosek A, Korczyn AD. Fasting headache, weight loss, and dehydration. Headache 1999;39:225-227*
8. *Awada A, Al Juman AI. The first-of-Ramadan headache. Headache 1999;39:490-493*
9. *Shah PA, Nafee A. Clinical profile of headache and cranial neuralgias. J Assoc Physicians India 1999;47:1072-1075*
10. *Topacoglu H, Karcioglu O, Yuruktumen A et al. Impact of Ramadan on demographics and frequencies of disease-related visits in the emergency department. Int J Clin Pract 2005;59:900-905*
11. *Drescher MJ, Elstein Y. Prophylactic COX 2 inhibitor: an end to the Yom Kippur headache. Headache 2006;46:1487-91*
12. *Critchley M. Migraine. Lancet 1933;1:123-26*
13. *Gray PA, Burtness HL. Hypoglycemic headache 1935;19:549-60*
14. *Blau JN, Cummings JN. Method of precipitating and preventing some migraine attacks. BMJ 1966;2:1242-1243*
15. *Blau JN, Pike DA. Effect of diabetes in migraine. Lancet 1970;2:241-43*
16. *Blau JN ed. Migraine. Clinical, therapeutic, conceptual and research aspects. London: Hodder Arnold 1998*
17. *Pierce J. Insulin-induced hypoglycemia in migraine. JNNP 1971;34:154-56*
18. *Daniel EJ. Hypoglycemia rebound migraine. Headache 2004;41:895-98*
19. *Service FJ. Hypoglycemic disorders. In: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennet JC eds. Cecil's textbook of medicine. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992:1310-17*
20. *Malouf R, Brust JCM. Hypoglycemia: causes, neurological manifestations, and outcome. Ann Neurol 1985;17:421-30*
21. *Dexter JD, Roberts J, Byer JA. The five hour tolerance test and effect of low sucrose diet in migraine. Headache 1978;18:91-4*
22. *Shapiro RE. Caffeine and headache. Neurol Sci 2007;28:179-83*
23. *Dreisbach RH, Pfeiffer C. Caffeine-withdrawal headache. J Lab Clin Med 1943;28:1212-19.*
24. *Silverman K, Evans SM, Strain EC, Griffiths RR. Withdrawal syndrome after the double blind cessation of caffeine consumption. N Engl J Med 1992;327:1109-114*
25. *Juliano LM, Griffiths RR. A critical review of caffeine withdrawal: empirical validation of symptoms and signs, incidence, severity and associated features. Psychopharmacology 2004;176:1-29*
26. *Evans SM, Griffiths RR. Caffeine withdrawal: a parametric analysis of caffeine dosing condition. J Pharmacol Exp Ther 1999;289:285-9*
27. *Smith R. Caffeine withdrawal headache. J Clin Pharm Ther 1987;12:53-7*
28. *Coururier EGM, Hering R, Steiner TJ. Weekend attacks in migraine patients:*

- caused by caffeine withdrawal? *Cephalalgia* 1992;12:99-100
29. Nikolajsen L, Larsen KM, Kierkegaard O. Effect of previous frequency of headache, duration of fasting and caffeine abstinence on perioperative headache. *Br J Anaesth* 1994;72:295-97
30. Weber JG, Ereth MH, Danielson DR. Perioperative ingestion of caffeine and postoperative headache. *Mayo Clin Proc* 1993;68:842-5
31. Shorofsky MA, Lamm N. Caffeine withdrawal headache and fasting. *NY State J Med* 1977;77:217-8

Corrispondenza
paola.torelli1@unipr.it

Il fascino delle forme: Giovanni Di Chiro (1926-1997)

Giuseppe Nappi*, Paolo Mazzarello**

**Cattedra di Neurologia, Università "La Sapienza", Roma; Direttore Scientifico IRCCS Fondazione "Istituto Neurologico Casimiro Mondino", Pavia*

***Cattedra di Storia della Medicina, Sistema Museale, Università di Pavia*

Parole Chiave: *Giovanni Di Chiro, neuroradiologia, personaggi famosi, premio Ottorino Rossi*

OLTRE I CONFINI

La scienza è superamento dei limiti, allargamento dei confini, capacità di rendere evidente quanto a prima vista appare celato. In questa prospettiva le tecniche radiologiche hanno storicamente rappresentato quasi l'emblema del procedere scientifico. Da quando Roentgen le introdusse alla fine dell'Ottocento, grazie alla geniale capacità di cogliere un'occasione fornita dalla *serendipità*, il loro sviluppo ha completamente cambiato le prospettive della medicina, fornendo strumenti insostituibili all'indagine diagnostica. Il superare in vivo i limiti fisici invalicabili ai raggi di luce, permettendo di scandagliare la ricchezza delle forme del corpo, ha aperto una finestra sulla vita, nel suo farsi e nel suo ammalarsi. La radiologia medica ha permesso di rovesciare il vecchio paradigma di Giovan Battista Morgagni enunciato nel suo capolavoro *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis*: prima registrare in vita i segni e i sintomi di un paziente, poi osservarne *post-mortem* le alterazioni patologiche. Nella correlazione fra clinica e alterazione anatomica stava dunque, secondo il grande patologo, uno dei segreti del progresso concettuale della medicina.

Con l'introduzione delle tecniche per immagini è stato possibile anticipare in vita questa correlazione, rendendo possibile la descrizione del profilo temporale dei processi morbosi, chiarendo le loro meccaniche patogenetiche. Ma soprattutto il rovesciamento del paradigma di Morgagni ha rivoluzio-

nato la terapia consentendo di identificare precocemente le alterazioni anatomiche strutturali, intervenendo efficacemente nel corpo sul piano terapeutico.

TROVARE UNA STRADA

Di tutte le vie che nell'ultimo secolo ha seguito la radiologia, quella legata al sistema nervoso è una delle più entusiasmanti. Per la sua sede, le difficoltà di accesso, la delicatezza dei suoi meccanismi fisiologici e la sensibilità delle sue alterazioni, il contenuto della scatola cranica era considerato una sorta di "santuario inviolabile" alla medicina e alla chirurgia. Questa sorta di postulato limitativo alle possibilità sia conoscitive che di intervento terapeutico, si è progressivamente rovesciato grazie alla neuroradiologia. Chi ha saputo cogliere tutte le novità che il progresso tecnologico era in grado di fornire, si è trovato in un punto di osservazione privilegiato, ha potuto gettare sguardi nuovi sulle forme della vita, proprio in quella parte più sofisticata e complessa dell'intero organismo. Le nicchie conoscitive che si sono via via aperte, con le nuove tecniche neuroradiologiche, hanno offerto a chi ha saputo sfruttare le nuove occasioni di studio, la possibilità di vedere con tutta l'evidenza delle immagini le realtà cliniche più nascoste del sistema nervoso.

Fra i pionieri delle nuove tecniche visuali applicate all'esplorazione cerebrale, un posto di tutta evidenza l'ha occupato, fin dagli anni Cinquanta del secolo scorso, Giovanni Di Chiro. Era nato, secondo di quattro figli, a

Vinchiaturò nel 1926, un piccolo paese montano in provincia di Campobasso (i *castra vinclatoria* dove venivano relegati dai Romani i prigionieri delle guerre sannitiche). Il padre Umberto era un severo professore liceale di latino e greco che insegnò a Napoli per molti anni al Liceo Sannazzaro. Nella città partenopea Giovanni Di Chiro ebbe la possibilità di seguire una buona parte del suo corso di formazione studentesca, iscrivendosi poi alla facoltà di medicina dell'Università. Periodo particolarmente felice perché, oltre allo studio, non tralasciò di immergersi pienamente in una vita fatta di scorribande divertenti che lo portavano dal Vomero al Centro Storico e ai Quartieri Spagnoli fra un piatto di pizza rustica, una frittata di maccheroni e un incontro galante. Ben presto Di Chiro iniziò a sentire la necessità di viaggiare in Europa per motivi di studio. Laureatosi nel 1949 *summa cum laude* decise di andare in Svizzera a studiare cardiologia, ma ben presto cambiò idea e si diresse in treno verso la Svezia. Il caso volle che durante il viaggio incontrasse un radiologo svedese che lo convinse a spostare i suoi interessi scientifici e professionali sulle tecniche per immagini. A Stoccolma iniziò a lavorare in alcuni ospedali affiliati al Karolinska Institut diventando allievo di Erik Lindgren, il successore di Erik Lysholm generalmente riconosciuto come padre della moderna "Stockholm School of Neuroradiology". La capitale svedese era certamente la città dove doveva recarsi chi avesse avuto l'intenzione di imparare al meglio le tecniche pionieristiche dell'arteriografia cerebrale e della pneumoencefalografia. Dopo aver fatto anche il medico di bordo di una nave cargo svedese (e in seguito confessò che la sua maggior preoccupazione durante la navigazione era il pericolo di un'urgenza chirurgica), Di Chiro continuò a coltivare i suoi interessi neuroradiologici a Parigi presso l'Hôpital des Enfants Malades. Evidentemente irrequieto professionalmente, nel 1953, decise di passare al Boston City Hospital dove si recò grazie a una Fulbright Fellowship, lavorando poi come assistente radiologo. Periodo fortunato anche perché, proprio allora, incontrò la futura moglie Barbara Phillips che era di discendenza italiana per parte di madre, dalla quale ebbe tre figli. Ma anche Boston era per Di Chiro una sede

intermedia. Alla fine di quell'anno tornò a Napoli dove organizzò e diresse il dipartimento radiologico dell'Istituto Neurologico dell'Università, eseguendo molti esami per l'epoca pionieristici, tra cui una lunga serie di angiografie (e realizzando la prima arteriografia vertebrale in Italia).

UNA VOCAZIONE REALIZZATA

Nel 1957 Di Chiro iniziò a sentirsi attratto da un problema la cui soluzione prometteva una rivoluzione nelle tecniche per immagini: l'uso degli isotopi radioattivi nella diagnosi delle malattie neurologiche. Per approfondire l'argomento ottenne di poter lavorare come Visiting Scientist presso i National Institute of Neurological Diseases and Blindness a Bethesda. Nei primi mesi dell'anno seguente iniziò a peggiorare una sintomatologia dolorosa alle gambe di cui soffriva da alcuni anni. Nel maggio del 1958 si sottopose ad un intervento esplorativo presso il Johns Hopkins Hospital nel corso del quale venne identificato un ependimoma spinale. A seguito di un'emorragia post operatoria, due giorni dopo l'intervento diventò paraplegico. Poco dopo tornava agli NIH per seguire un lungo programma di riabilitazione. Tutto lasciava allora pensare che non vi fosse futuro nella vita professionale di Giovanni Di Chiro. All'età di 32 anni, immigrato negli Stati Uniti da pochi mesi, con tre figli che avevano meno di tre anni, impossibilitato a mantenere la stazione eretta e a camminare, chi avrebbe scommesso su un suo futuro professionale? Invece con grande determinazione, dopo il periodo di recupero funzionale, la sua figura in sedia a rotelle diventò familiare nei principali congressi scientifici internazionali, mentre le riviste specialistiche ospitavano un numero sempre crescente di suoi fondamentali contributi alla neuroradiologia.

Seguendo gli interessi di studio con tecniche di medicina nucleare, nel 1964 portò a termine un fondamentale lavoro sulla dinamica di flusso del liquido cefalo-rachidiano, impiegando l'albumina sierica marcata con I-131. Si trattò di uno studio, pubblicato su *Nature*, che rese possibile l'interpretazione della fisiopatologia dell'idrocefalo comunicante e della rinorrea liquorale. Classiche diventarono le sue indagini sulla sella turci-

ca e di riferimento generale gli atlanti di anatomia normale pneumoencefalografica e poi di anatomia patologica pneumoencefalografica. Testi che fornirono la base interpretativa dei primi quadri ottenuti con le sezioni, ancora in cerca di interpretazione, della Tomografia Assiale Computerizzata. Un altro suo contributo importante fu nel campo dell'arteriografia spinale dove introdusse una tecnica per l'obliterazione delle malformazioni artero-venose per mezzo dell'embolizzazione percutanea di una arteria intercostale, uno dei primi studi di neuro-radiologia interventistica.

La sua fama divenne presto tale che già nel 1962, all'età di 36 anni, fu fra i fondatori dell'American Society of Neuroradiology (un sodalizio scientifico di cui diventerà poi il presidente).

Di Chiro rimase costantemente curioso e appassionato alla ricerca neuromorfologica lungo tutto il corso della sua vita professionale. Era dunque sempre pronto a buttarsi nei nuovi campi di indagine che lo straordinario sviluppo della tecnologia per immagini fu in grado di produrre nel corso della seconda metà del Novecento. Periodo straordinario che ha visto attuarsi una vera rivoluzione diagnostica segnata dall'avvento della TAC, della RMN e della PET, per immagini e spettroscopica. In ognuno dei settori di indagine aperti da queste tecnologie i contributi di Di Chiro sono stati pionieristici, legati alle sue profonde conoscenze fisiopatologiche e biochimiche. Caso emblematico, il suo fondamentale studio sulla diagnostica tumorale con la PET. Ispirato dai lavori di Otto Warburg sulla biochimica dei tumori, risalenti agli anni Venti del Novecento, Di Chiro propose di utilizzare il fluorodeossiglucosio come spia della loro vivacità metabolica, in tal modo prospettando una loro valutazione dinamica, contrapposta a quella statica anatomo-patologica.

Notevole è anche stata la sua attività didattica, organizzativa ed editoriale. Professore di Neuroradiologia e Neurologia alla Georgetown University e alla George Washington University di Washington, è stato fondatore e direttore della rivista *Journal of Assisted Computed Tomography* e direttore del servizio di Neuroradiologia dell'NIH.

Per le sue benemerite gli venne stato assegnato il premio Ottorino Rossi dall'Istituto Neurologico "C. Mondino" e dall'Università di Pavia (1992), il premio della cultura dalla città di Campobasso, il titolo di Cavaliere Ufficiale e di Commendatore al Merito della Repubblica Italiana, la medaglia d'oro della Radiological Society of North America e della American Society of Neuroradiology.

Appassionato di letteratura, storia e politica, amava molto la musica italiana, in particolare Puccini, Verdi e le opere di Mozart su libretto di Da Ponte.

Chi l'ha conosciuto bene lo ha definito un carattere controverso, difficile, eccezionale; del resto solo un carattere speciale come il suo poteva permettergli di vivere una vita piena e straordinariamente produttiva nonostante i limiti fisici impostigli dalle circostanze della vita. Tutti coloro che lo hanno conosciuto concordano comunque nel sottolineare il rigore e l'onestà dei suoi giudizi e delle sue scelte.

Insomma, Di Chiro è stato un grande italiano che ha meritato molto e che ha dato altrettanto all'immagine scientifica dell'Italia nel mondo.

NOTA BIBLIOGRAFICA

- Lindgren E, Greitz T. *The Stockholm School of Neuroradiology. AJNR Am J Neuroradiology 1995;16:351-360*
- Brunetti A. *In memory of Giovanni Di Chiro, M.D. Rivista di Neuroradiologia 1997;10:627-633*
- Righini A. *In: Memory of Giovanni Di Chiro, M.D. Rivista di Neuroradiologia 1997;10:634*
- Leonardi M. *In: Memory of Giovanni Di Chiro, M.D. Rivista di Neuroradiologia 1997;10:635-636*
- Salamon G. *Giovanni Di Chiro (1926-1997). <http://BioMedNet.com/karger>, 1998*
- Huckman M.S. *Giovanni Di Chiro (1926-1997). AJNR Am J Neuroradiology 1998;19:1007-1019*
- Nappi G. *Ottorino Rossi e lo sviluppo della neurologia nelle università italiane. Confinia Cephalalgia 2008;17(1):e-print*

Corrispondenza:
giuseppe.nappi@mondino.it

Mitologia, leggende, favole

Luigi Maria Bianchini

Divisione di Neurologia, Ospedale di Pesaro

Questo testo si ispira alla presentazione che l'autore ha tenuto in occasione del convegno che si è svolto a Pesaro il 28 marzo 2009 dal titolo "Antropologando"; tema del convegno le favole e la loro origine antropologico-psichiatrica. Sono intervenuti esperti nel settore quali Gian Luigi Bravo, ordinario di Antropologia all'Università d'Urbino, Mohammed Salé, un antropologo della Société des Africanistes, Francesca Declich, antropologa dell'Università d'Urbino, Massimo Mazini, psichiatra di Pesaro, Cristina Manzini, docente di letteratura italiana in un liceo per interpreti. La riuscita è stata veramente interessante e cercheremo di ripetere l'edizione l'anno prossimo con gli opportuni aggiornamenti.

Parole chiave: antropologia, favola, psichiatria

This text is based on the presentation given by the author at the meeting entitled "Antropologando", held in Pesaro on 28 March 2009. The topic of the meeting was fables and their anthropological-psychiatric origins. Taking part in the event were sector experts Gian Luigi Bravo, ordinary professor of anthropology at the University of Urbino, Mohammed Salé, an anthropologist from the Société des Africanistes, Francesca Declich, an anthropologist from the University of Urbino, Massimo Mazini, a psychiatrist from Pesaro, and Cristina Manzini, a teacher of Italian literature in a high school for interpreters. This interesting event was a great success and it is hoped to repeat the experience next year.

Key words: anthropology, fable, psychiatry

Este texto se inspira en la presentación que el autor ha tenido en ocasión del convenio que se desarrolló a Pesaro el 28 de marzo del 2009 con el título de "Antropologando"; tema del convenio las fábulas y sus orígenes antropológicos-psiquiátricos. Han intervenido expertos del sector como Gian Luigi Bravo, ordinario de Antropología en la Universidad de Urbino, Mohammed Salé un antropólogo de la Sociedad de Africanos Francesa; Declich antropóloga de la Universidad de Urbino, Massimo Mazini Psiquiatra de Pesaro, Cristina Manzini docente de literatura italiana en un liceo para interpretes. El argumento ha sido muy interesante y se intentará de repetir la edición el año próximo con las oportunas actualizaciones..

Palabras Claves: antropología, fábula, psiquiatría

FAVOLE

La favola è un racconto di fantasia, per lo più breve, con protagonisti, spesso co-protagonisti, umani, animali, vegetali con finalità educative, morali, in versi o in prosa -la fiaba è solamente in prosa-.

Etimologicamente deriva dal latino "fabula", che origina dal verbo difettivo "fari", ha il significato di dire, raccontare, ma col valore particolare di parlare con solennità: analizzandone il paradigma, infatti, il participio passato è *fatus*, *fata*, *fatum*, che significa "detto", ma si tratta di termini che, nella trasformazione sostantivale, significano anche

discorso, oracolo, per il maschile, ma vaticinio, fato, destino, per il neutro.

La favola quindi è tutt'altro che una narrazione fantastica, una fandonia, ma è una forma narrativa universale, nota ovunque nel mondo, sotto tutte le latitudini, presso ogni nazione, società, cultura, civiltà, ognuna delle quali ha le sue proprie creazioni fiabesche. Rispecchia l'idea che l'uomo ha della vita.

La favola è oscura nelle origini, incerta nei significati, varia nei particolari, forse perché ci riporta alle prime impressioni della fanciullezza, alla meraviglia, allo stupore, al rapimento, al terrore, al mistero di quando la udimmo la prima volta.

Ha la capacità di sviluppare la fantasia, il rapporto interpersonale e di gruppo, insegna le regole sociali alle quali il bambino dovrà via via attenersi, superando le conflittualità delle varie fasi della crescita, placandone l'angoscia.

Il lieto fine è la gratificazione personale, ma ha anche lo scopo di far comprendere come il procedere delle avventure e le disavventure valgano la pena di essere vissute, affrontate, risolte, avendosi una conclusione favorevole e il premio finale.

Secondo Bettelheim la fiaba protegge i bambini da inutili ansie. Prospetta la certezza della rinascita a un mondo superiore, la possibilità, dopo aver assimilate e superate le successive fasi di sviluppo, di raggiungere una più alta forma di esistenza, se si è riusciti a padroneggiarle.

L'atteggiamento delle favole è ludico, almeno apparentemente, ma, piuttosto, le loro immagini si trasformano in simboli con contenuti, aspirazioni, atteggiamenti personali dell'ascoltatore, avendo solitamente una genericità, astrattezza di fondo senza minuziose descrizioni qualificative né nomi propri comuni.

Radici e meccanismi psicologici sono all'origine della produzione fantastica dell'uomo quali favole, miti, leggende: i rapporti tra i nostri sogni, le fiabe, altri materiali poetici, non sono né sporadici, né casuali.

L'uomo è sempre stato animato dalla curiosità, dalla volontà di conoscere e spiegare i fenomeni naturali. E le radici dell'uomo sono nell'età infantile, che diventerà la sua preistoria.

Dietro la favola ci sono i sentimenti inconsci che non potrebbero essere accettati altrimenti a livello conscio, nascosti dai ricordi di copertura, che sono paragonabili alle conchiglie vuote utilizzate dal paguro Bernardo come casa. L'inconscio, come il crostaceo, si protegge dietro queste difese originariamente non sue e cui deve adattarsi. Si riveste anche di attinie e spugne, che ne mascherano ulteriormente l'aspetto, costituendo una sorta di mutua assistenza: non sono capaci di muoversi e l'utile mimetismo che forniscono al Paguro viene ricambiato con lo spostamento in zone più ricche e una maggiore disponibilità alimentare.

I popoli hanno ordito fiabe sulle proprie origini storiche che sublimano certi desideri, sal-

vandoli dalla censura: l'inconscio si rifugia senza paura in questi mondi narrativi-conchiglie. Col passare del tempo e il mutare delle cose, cambia la società, cambiano le ideologie, la censura assume nuovi caratteri, rivolgendosi ad aspetti via via diversi, e le narrazioni fiabesche popolari cambiano pur esse col passare del tempo, deformando e oscurando contenuti come quelli onirici che sarebbero altrimenti leggibili. Anche il Paguro Bernardo cambia casa.

MITI E LEGGENDE

In origine furono gli dèi: al tempo del dio Crono-Saturno, era l'epoca d'oro, epoca in cui gli uomini vivevano felici nell'abbondanza di tutte le cose e nella perfetta uguaglianza tra loro. C'era familiarità con la razza d'oro, le divinità vivevano assieme agli uomini; gli dei cominciarono però ad affezionarsi, ad appassionarsi ai mortali, simili a giocattoli mobili, fino a unirsi ad essi, in un'attrazione breve e pericolosa che ha portato alla nascita degli eroi, la cui essenza è per metà della sostanza degli dèi. Successivamente, si avrà la progressiva degenerazione, di metallo in metallo, delle ère.

Urano e Gea, i loro figli Titani imprigionati dal padre per paura di essere detronizzato, come in effetti farà Crono che, a sua volta, ingoierà i propri figli.

Ma Giove, protetto e sostituito da un sasso inghiottito al suo posto, spodesterà il padre e li farà riemergere dalla sua pancia.

E Saturno, il piombo, è il cambiamento provocato da una forza agente, simbolo della trasformazione e della disgregazione, della morte. E' il più lontano dei pianeti dell'antichità classica, prima della scoperta di Plutone, che rinchioda nella sua orbita tutti gli altri, simbolizzando la vita concreta.

Al di là ci sono solamente le energie cosmiche che hanno oscuri e indecifrabili rapporti con l'uomo, la trasformazione, il salto, la trasmutazione ultima, la nascita del mondo fisico. Il tratto verticale della croce. Segno antichissimo che si ricollega alla tradizione primordiale, assieme a quadrato, cerchio, ecc. A bracci uguali rappresenta il macrocosmo, l'universo, a bracci diseguali, il microcosmo, l'uomo.

E i quattro bracci sono la vita spirituale astratta, e quattro è il numero dell'univer-

salità. Il centro, come quello del quadrato, ma anche del cerchio che può racchiudere la croce, antichissimi simboli dell'antropologia, della progressione dell'Uomo, fa passare al numero cinque. Ed è proprio nel centro che si passa dal cielo alla terra e viceversa, quindi, l'eterna unità dell'universo. Zeus è lo stagno, metallo leggero, ricco di vita, al contrario del piombo, che è pesante e tende verso il basso, verso la tomba. Rappresenta il braccio orizzontale della croce, la trasformazione in potenza, la forza che agisce sulla vitalità, che tende alla giovinezza, alla vita, in contrapposizione proprio a Saturno.

Zeus fu poi spodestato, per ordine della gelosa Giunone, da Tifeo dalle duecento braccia e dalle cento teste –una sola umana-, ma fu reintegrato nel suo potere dal re Cadmo e Giove, a lui, salvatore, in cambio della ritrovata armonia del cosmo, diede in moglie Armonia, figlia di Afrodite e Ares.

Il re fonda Tebe e per le sue nozze tutti gli dèi scendono dall'Olimpo, mescolandosi ai mortali. Giove passeggia per le vie di Tebe, Dèmetra s'invaghisce e s'apparta con l'asino fratello di Armonia.

Cadmo, fratello di Fenice, re di Fenicia, portò una grossa innovazione: le lettere, l'alfabeto, vocali e consonanti, la scrittura. Finisce la familiarità con le divinità: Cadmo e Armonia, arrivati alla cerimonia su di un carro trainato da un leone e un cinghiale, la mattina dopo le nozze sono solamente un re e una regina e i loro discendenti andranno incontro, tutti, a una tragica fine.

I greci non avrebbero più vissuto la presenza piena e normale degli dèi, come era toccato a Cadmo il giorno delle sue nozze.

Anche gli eroi, che avevano avuto questi rapporti diretti, dovevano essere sterminati, morire e questo si compì con la scomparsa dell'ultima generazione, quella di coloro che avevano combattuto a Troia. Le lettere, portate da Cadmo, non saranno più cancellate, nasce il tempo e la sua misurazione sarà rapportata alla successione delle sacerdotesse del santuario di Era presso Argo: inizia la storia, la fantasia, l'iperbolica idealizzazione e idealizzazione. La collaborazione con gli dèi lascia il passo alla cruda registrazione reale dei fatti. *Iliade* e *Odissea*, rappresentano gli ultimi spasimi dell'età eroica.

Erede della leggenda, del mito, che serve a dimostrare come abbiano avuto origine in epoca primitiva, senza che disponiamo di documentazioni dirette certe istituzioni, l'oggettivizzazione del divino come forza esistente fuori dall'uomo, professione di fede in un potere più alto, da far risalire a un'epoca molto remota.

Questo mito, tipico dei raccoglitori, sarà tramutato dai cacciatori e coltivatori in quello naturalistico che si riferisce ad animali, piante, corpi celesti, complessi cosmici con personificazione di animali, piante, montagne, caverne, luci, astri, nuvole, animando tutto ciò che c'è nell'universo, per competere e convivere col prepotente egoismo della natura.

Le leggende popolari sono prodotte dallo spirito collettivo, dal genio della stirpe, dall'anima popolare. Invenzioni ed equivoci sono accolti e ripetuti per secoli, anche tra gli eruditi appoggiandosi spesso a documenti male interpretati o non ben conosciuti. C'è sempre qualcuno che costruisce qualche storiella e la divulga e altri poco riflessivi e ben disposti che l'accettano per verità e la divulgano, richiamandosi a racconti e tradizioni orali. Esprimono tendenze morali, politiche, religiose, accomunando i sentimenti di coloro che le forgiarono e di chi vi credette e le diffuse.

Ogni storia ha un po' di leggenda e ogni leggenda ha un po' di storia.

Torniamo a Crono che ingoia i suoi figli, tentando di eliminarli, nascondendo, sostanzialmente, soltanto quanto ritiene minaccioso e minacciante: ricollegandoci all'esempio del Paguro, possiamo riallacciarci al Pinocchio di Collodi, collegandolo alla mitologia greca.

Nel confronto con la mitologia greca, infatti, analogamente ai figli ingoiati da Crono, Pinocchio è inghiottito dalla balena, che traversa, superando numerose difficoltà, che lo metteranno a dura prova e che comporteranno la sua maturazione essenzialmente interiore, ma anche esteriore. Alla fine di questa esperienza, ha un nuovo parto, rinasce e, superato lo stato di oggetto inanimato similumano, avviene il cambiamento globale e, dopo aver superata anche questa ulteriore prova d'iniziazione, torna alla vita, non più burattino, ma uomo.

NOTA BIBLIOGRAFICA

- *Bianchini L.M. La balena aveva il collo. Quaderni dell'Accademia Fanestre 2004;3. Urbino: Edizioni Chiaruccia, AGE*
- *Bianchini M. Viaggio attraverso la preistoria. Roma: Armando Curcio Editore 1965*
- *Cattabiani A. Calendario, le feste, i miti, le leggende e i riti dell'anno. Milano: Rusconi 1994*
- *Calasso R. Le nozze di Cadmo e Armonia. Milano: Adelphi 1988*
- *Collodi C. Le avventure di Pinocchio. Milano: De Agostini 1992*
- *Croce B. Storie e leggende napoletane. Milano: Adelphi 2007:295-298*
- *Dowden K. L'iniziazione femminile nella mitologia greca. Genova: ECIG 2003*
- *Gaber G., Leporini S. Il Dio bambino. Monologo 1993*
- *Jung C.G. Simboli della trasformazione. Torino: Einaudi 1970*
- *Mottini G.E. Mitologia greca e romana. Milano: Mondadori 1958*
- *Elémire Zolla, Archetipi. Milano: Adelphi 1988*
- *Jung C.G. Simboli della trasformazione. Einaudi: Torino 1970*

Corrispondenza
Imbianchini@libero.it

Dalla letteratura internazionale

A cura di Paola Torelli e di Marta Allena

Frovatriptan for acute treatment of migraine associated with menstruation: results from an open-label postmarketing surveillance study

Newman LC, Harper S, Jones BA, Campbell J.

Tra i triptani attualmente in commercio in Italia, il frovatriptan è quello ad emivita più lunga e per questa sua caratteristica viene utilizzato non solo come sintomatico, ma anche nella profilassi breve dell'emicrania mestruale. L'obiettivo di questo studio è valutare l'efficacia e la tollerabilità del frovatriptan nel trattamento acuto degli episodi emicranici in donne affette da emicrania mestruale e in emicraniche che non hanno crisi preferenzialmente legate al mestruo. Si tratta di uno studio in aperto, post-marketing, condotto in Germania, che ha coinvolto 7107 soggetti che hanno trattato con frovatriptan da 1 a 3 attacchi di emicrania. In una sottoanalisi condotta retrospettivamente sono state valutate l'efficacia e la tollerabilità del trattamento acuto con frovatriptan in donne che avevano almeno 1 attacco di emicrania durante il mestruo e in donne che non avevano attacchi di emicrania mestruali. Sia l'efficacia che la tollerabilità sono state valutate mediante una scala a 4 punti (1 = molto buona, 2 = buona, 3 = soddisfacente, 4 = scarsa). I dati demografici sono risultati simili nei due gruppi analizzati (donne con emicrania mestruale n = 1931; donne senza emicrania mestruale n = 2080), ad eccezione dell'età media (38.3 anni vs 45.3 anni, rispettivamente) e del numero mensile di attacchi di cefalea che è inferiore nel gruppo di donne con emicrania mestruale (p < 0.001). Nonostante il 98% del campione totale abbia riferito attacchi di intensità moderata o severa, solo un terzo aveva utilizzato un triptano per bloccare l'attacco di emicrania. L'efficacia dei farmaci utilizzati prima dell'arruolamento nello studio è stata definita buona o molto buona dal 20.3% delle donne con emicrania mestruale e dal 19.2% delle donne senza emicrania mestruale. Per quel che riguarda il frovatriptan,

esso ha dimostrato un'efficacia buona o molto buona nel 92.7% dei casi di donne con emicrania mestruale e nel 90.9% delle donne che non riportano attacchi nel periodo mestruale. In generale, il 43% delle donne ha definito buona o molto buona la tollerabilità dei sintomatici assunti prima di iniziare lo studio, rispetto al 96% delle partecipanti a questa ricerca che hanno tollerato il frovatriptan molto bene. Tra le donne che hanno valutato i farmaci assunti prima dello studio poco efficaci o mediamente efficaci (soddisfacenti), la maggior parte (94%) ha ritenuto che il frovatriptan avesse un'efficacia buona o molto buona. Gli autori concludono che l'utilizzo del frovatriptan possa apportare dei miglioramenti nel trattamento acuto dell'emicrania e determinare un buon grado di accettazione, sia per quel che concerne l'efficacia che la tollerabilità in chi lo utilizza e, in modo particolare, nelle donne affette da emicrania mestruale.

J Womens Health 2009;18:1265-73

Prevalence of migraine headache in a rural area of northern Tanzania: a community-based door-to-door survey

Winkler A, Dent W, Stelzhammer B, Kerschbaumsteiner K, Meindl M, Kaaya J, Matuja W, Schmutzhard E.

Da varie ricerche emerge che l'emicrania sia meno frequente nei paesi in via di sviluppo rispetto ai paesi industrializzati. L'obiettivo di questo studio è valutare la prevalenza 1-year dell'emicrania in un'area rurale del nord della Tanzania, in particolare la zona limitrofa allo Haydom Lutheran Hospital. La ricerca dei casi è stata condotta attraverso un'intervista frontale svolta mediante un questionario formulato in linea con i criteri della classificazione della International Headache Society (IHS) del 1988. La raccolta dati è stata svolta nel periodo compreso tra dicembre 2003 e giugno 2004; sono stati considerati 1192 nuclei familiari e sono stati selezionati in modo casuale e intervistati 7412 soggetti. La prevalenza 1-

year dell'emigrania è risultata complessivamente pari a 4.3% [316/7412, 95% intervallo di confidenza (CI) 3.8, 4.7], il dato aggiustato per età è pari a 6.0% e il rapporto maschi:femmine è di 1:2.94 ($P < 0.001$). Tra i soggetti emigranici 132 sono risultati affetti da un "disordine emigranico" che, in base alla versione del 1988 della Classificazione della IHS, indica quelle forme di cefalea primaria che non soddisfano uno dei criteri diagnostici per l'emigrania: la prevalenza grezza 1-year del disordine emigranico è pertanto pari a 1.8% (132/7412, 95% IC 1.5, 2.1) e quella dell'emigrania a 2.5% (184/7412, 95% IC 2.1, 2.9). Da questo studio, in linea con le precedenti ricerche condotte nel continente africano, emerge che l'emigrania non sia una patologia infrequente/rara nel nord della Tanzania.

Cephalalgia 2009 Sep 7
[Epub ahead of print]

Websites offer helpful information concerning consultation with headache specialists

Imai N, Yagi N, Konishi T, Serizawa M, Kobari M.

I soggetti affetti da una forma severa di cefalea dovrebbero consultare un neurologo esperto nel campo delle cefalee per valutare le cause e le strategie terapeutiche più idonee. In Giappone la richiesta di visite per questa patologia è molto limitata probabilmente a causa della scarsa visibilità degli esperti del settore. Per capire quali informazioni potrebbero spingere i soggetti cefalalgici a richiedere una visita specialistica, gli autori di questo studio hanno intervistato, servendosi di uno specifico questionario, 256 soggetti affetti da cefalea primaria: in particolare, è stato chiesto loro quale fonte ritenessero utile per orientarsi nella scelta dello specialista da consultare per la cefalea. Sono stati raccolti ed analizzati 235 questionari. La risposta più frequente rispetto alla fonte di informazioni è stata "siti Internet" (33.2%), seguita da "medici" (23.8%), "conoscenti" (20.9%), "giornali/riviste" (6.8%) e "TV/radio" (3.4%). I soggetti che hanno indicato i "siti Internet" come modalità preferita per acquisire informazioni sono quelli affetti da forme severe di cefalea

e con un elevato impatto negativo del mal di testa sulla qualità di vita (nel 52.4% si trattava di persone con cefalea a grappolo). Questi dati suggeriscono che, per lo meno in Giappone, una modalità efficace per incrementare la richiesta di visite specialistiche da parte di chi soffre di cefalea potrebbe essere rappresentata dalla creazione di siti web specificatamente dedicati al mal di testa e ai Centri Cefalee.

Cephalalgia. 2009 Jun 10.
[Epub ahead of print]

Telcagepant, a calcitonin gene-related peptide antagonist for the treatment of migraine

Tepper SJ, Cleves C

I triptani rappresentano ad oggi i farmaci di prima scelta per il trattamento acuto dell'attacco di emigrania ed esplicano il loro effetto antiemigranico agendo nel distretto cranico, su recettori serotoninergici localizzati a livello arterioso e del sistema nervoso periferico e centrale. Da alcuni anni è in fase di studio un altro gruppo di sostanze potenzialmente attive nel bloccare il dolore emigranico. Il telcagepant, sviluppato dalla Merck & Co Inc, è un antagonista recettoriale del *calcitonin-gene related peptide* (CGRP), che viene assunto per via orale: si lega ai recettori per il CGRP e in questo modo blocca la dilatazione dei vasi durali e riduce la trasmissione di impulsi nocicettivi a livello del sistema nervoso centrale; grazie a questi due meccanismi è in grado di interrompere l'attacco di emigrania. Il telcagepant, contrariamente ai triptani, non determina vasocostrizione e questo apre possibili applicazioni terapeutiche in quei soggetti in cui l'utilizzo dei triptani è controindicato a causa della presenza di ipertensione arteriosa non controllata o eventi ischemici arteriosi. I dati dei trials clinici di fase II e III suggeriscono che l'efficacia sul dolore è pari a quella dei triptani e superiore a quella del placebo in tutti gli end-points primari, compresa la riduzione e la scomparsa completa del dolore a 2 ore dall'assunzione del farmaco.

Recentemente è stato segnalato un aumento delle transaminasi in seguito all'assunzione quotidiana del telcagepant, mentre

questa alterazione non è mai stata rilevata dopo una sola somministrazione. Se accurati trials futuri non dimostreranno che questa nuova classe di antiemcranici abbia effetti collaterali a livello epatico, gli antagonisti del CGRP potrebbero rappresentare una valida alternativa all'utilizzo di triptani e antinfiammatori nel trattamento sintomatico delle crisi emicraniche.

Curr Opin Investig Drugs 2009;10:711-20

Combined occipital and supraorbital neurostimulation for the treatment of chronic migraine headaches: initial experience

Reed KL, Black SB, Banta CJ 2nd, Will KR.

Per quei pazienti affetti da emicrania cronica, resistenti ai trattamenti farmacologici disponibili, negli ultimi anni sono stati presi in considerazione anche approcci non farmacologici, che potremmo definire di "microchirurgia". Un nuovo trattamento per l'emicrania cronica "refrattaria" ai farmaci è rappresentato dalla neurostimolazione del nervo occipitale e del nervo sovraorbitario. I primi tentativi riguardano serie di pazienti e i risultati positivi sono stati confermati in trials clinici più strutturati. Gli autori di questo articolo riportano la loro esperienza relativa al trattamento di 7 soggetti affetti da emicrania cronica refrattaria ai trattamenti farmacologici mediante impianto sottocutaneo di un neurostimolatore permanente sia a livello del nervo occipitale che del nervo sovraorbitario. La risposta sul dolore è stata valutata sia in seguito alla sola stimolazione del nervo occipitale che con la stimolazione combinata dei due nervi sopraindicati. Nel follow-up, compreso tra 1 e 35 mesi, tutti i pazienti hanno riportato la scomparsa completa del dolore solo quando è stato applicato il programma di stimolazione combinata; la stimolazione del solo nervo occipitale ha determinato una risposta marcatamente inferiore e in alcuni casi insoddisfacente. Questo trattamento, relativamente poco invasivo, può essere preso in considerazioni per quei soggetti che non traggono beneficio dall'utilizzo dei farmaci; inoltre, è opportuno tenere presente che la stimolazione combinata del nervo occipitale e del nervo sovra

orbitario offre migliori risultati rispetto alla sola stimolazione del nervo occipitale.

*Cephalalgia 2009 Sep 3.
[Epub ahead of print]*

Migraines with and without aura and their response to preventive therapy with topiramate

Reuter U, Del Rio MS, Diener HC et al.

Il topiramato è oggi largamente utilizzato nel trattamento preventivo dell'emicrania. I dati dello studio PROMPT (prevenzione prolungata dell'emicrania con topiramato) sono stati valutati post hoc per determinare se il topiramato abbia un effetto preventivo anche sull'emicrania con aura e se l'efficacia sia simile nell'emicrania con e senz'aura. A tal fine sono stati considerati 269 soggetti con emicrania con aura e 542 persone affette da emicrania senz'aura. Gli attacchi di emicrania con e senza aura sono stati registrati in modo prospettico durante 6 mesi di studio in aperto e per i 6 mesi successivi di studio in doppio cieco, in cui l'effetto del topiramato è stato valutato rispetto a quello del placebo. Nelle ultime 28 settimane della fase in aperto, il numero degli attacchi di emicrania senza e con aura è diminuito rispetto alla baseline, rispettivamente, del 43.1% e del 54.1%. Nella fase in doppio cieco, è stato osservato un aumento del numero delle crisi di emicrania con aura e senz'aura nei soggetti del gruppo placebo, ma la differenza del numero delle crisi tra coloro che assumevano placebo e coloro che assumevano topiramato non ha raggiunto la significatività statistica, probabilmente a causa della bassa potenza statistica dell'analisi per sottogruppi. Gli autori concludono che il topiramato è efficace non solo nella prevenzione dell'emicrania senz'aura, ma anche nel trattamento preventivo a lungo termine nei soggetti affetti da emicrania con aura ad alta frequenza.

*Cephalalgia 2009 Sep 3
[Epub ahead of print]*

Alterations of the endocannabinoid system in an animal model of migraine: evaluation in cerebral areas of rat

Greco R, Gasperi V, Sandrini G, et al.

Il sistema degli endocannabinoidi è coinvolto nella modulazione del dolore e nell'iperalgia. Alterazioni di tale sistema sono state riscontrate in modelli animali del dolore, in malattie neurologiche ed in condizioni infiammatorie. Gli autori di questo studio hanno indagato il ruolo del sistema degli endocannabinoidi nella cefalea analizzandolo nel modello emicranico basato sull'iperalgia indotta dalla somministrazione di nitroglicerina nel ratto. Per meglio contestualizzare questi dati nel contesto dei meccanismi patogenetici alla base del dolore cefalgico, gli autori hanno anche valutato gli effetti dell'anandamide (un ligando endogeno dei recettori cannabinoidi principalmente degradato dall'enzima idrolasamide degli acidi grassi - la *Fatty Acid Amide Hydrolase*, FAAH) sull'espressione della proteina c-Fos, indotta dalla nitroglicerina, a livello del nucleo trigeminale caudale, l'area che ha un ruolo fondamentale nel modulare l'elaborazione del dolore nelle regioni craniali.

I risultati ottenuti hanno mostrato che nel ratto, se confrontata con il gruppo di controllo, l'iperalgia indotta dalla nitroglicerina è associata ad un aumento dell'attività enzimatica dell'idrolasamide degli acidi grassi, sia nella medulla che nell'ipotalamo, dato indicativo di una riduzione dei livelli di anandamide in queste regioni. In seguito alla somministrazione di nitroglicerina, l'aumento dell'attività dell'enzima idrolasi è poi risultato essere associato ad un significativo incremento dei siti recettoriali specifici per i cannabinoidi nel mesencefalo e nell'ipotalamo ma non nella medulla. Alla luce di questi dati, quindi, gli autori concludono che l'anandamide sembra essere l'endocannabinoide maggiormente implicato nella modulazione del dolore originante dalle regioni cefaliche. Inoltre, il pre-trattamento con anandamide, che ha determinato una significativa inibizione dell'espressione indotta dalla nitroglicerina della proteina c-Fos nel nucleo trigeminale caudale, ha confermato il ruolo di questo endocannabinoide nella modulazione del dolore.

Con questo studio viene quindi ulteriormente dimostrato il coinvolgimento del sistema degli endocannabinoidi nella modulazione dell'iperalgia indotta dalla nitroglicerina e nello stesso tempo viene anche suggerito un suo possibile ruolo nella patogenesi

dell'emicrania.

*Cephalalgia 2009 Jun 8
[Epub ahead of print]*

Reduced habituation of trigeminal reflexes in patients with episodic cluster headache during cluster period

Perrotta A, Serrao M, Sandrini G, et al.

I processi fisiopatogenetici sottostanti la cefalea a grappolo non sono ancora del tutto chiariti. Il dolore scatenato dall'attacco, così come quello emicranico, sembra essere mediato dall'attivazione del nervo trigeminale, mentre i segni vasomotori originerebbero dall'attivazione parasimpatica del VII nervo cranico. Si ritiene poi che strutture del sistema nervoso centrale svolgano un ruolo preminente nella fisiopatogenesi del dolore di questa forma di cefalea. In particolare, è stato ipotizzato e confermato anche da recenti studi di neuroimmagine funzionale, un coinvolgimento dell'ipotalamo.

Lo studio del riflesso d'ammiccamento (blink reflex – BR) permette di indagare in modo diretto le interconnessioni tra il nervo trigeminale, il nervo facciale ed il complesso di interconnessioni neurali che modulano tale risposta riflessa a livello tronco-encefalico e che potrebbero essere coinvolte nella fisiopatologia dell'attacco di cefalea a grappolo. Questo studio si pone l'obiettivo di indagare il fenomeno dell'abituazione delle componenti tardive (R2 e R3) del BR in un gruppo di 27 pazienti affetti da cefalea a grappolo episodica (codice 3.1.1 secondo la classificazione ICHD-II) confrontato con un gruppo di 22 pazienti affetti da emicrania (codice 1.1 secondo la classificazione ICHD-II) e un gruppo di controllo di 20 soggetti sani (senza storia personale e familiare di cefalea) omogenei per età e sesso. Nei soggetti affetti da cefalea a grappolo tale riflesso è stato studiato nel periodo inter ed intra-grappolo, mentre i soggetti emicranici sono stati osservati tra un attacco di cefalea e l'altro (periodo intercritico). Per valutare il fenomeno dell'abituazione è stata utilizzata una serie di stimoli elettrici a diverse frequenze di stimolazione (0.2, 0.3, 0.5, 0.7 ed 1 Hz) scelte in modo casuale; per ogni frequenza di stimolazione sono state poi acquisite 16 risposte elettromiografiche rettifi-

cate ed in un'analisi successiva è stata calcolata la media di cinque risposte successive ottenendo tre blocchi formati ciascuno da cinque risposte. Per ogni blocco è stata determinata l'area media della curva elettromiografica R2 (AUC), così come la latenza media del riflesso. L'abituazione invece è stata definita come la variazione percentuale della risposta media R2 tra il primo ed il terzo blocco.

Dallo studio è emerso un chiaro deficit di abituazione delle due componenti del BR nei soggetti affetti da cefalea a grappolo e nei soggetti emicranici, suggerendo la presenza di fattori patogenetici comuni tra queste due forme di cefalea primaria; tale defi-

cit, poi, si è dimostrato significativamente più marcato nei pazienti con cefalea a grappolo, mettendo in luce che altri fattori neurobiologici disfunzionali possano entrare in gioco nella patogenesi di questo tipo di cefalea.

Alla luce di questi risultati, gli autori ipotizzano che una disfunzione del controllo discendente inibitorio dell'ipotalamo sul sistema trigeminale possa essere coinvolta nel deficit dell'abituazione del BR riscontrato in questi pazienti. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi su altri potenziali evocati corticali e trigeminali per meglio chiarire il ruolo del fenomeno dell'abituazione nella patogenesi della cefalea a grappolo.

Cephalalgia 2008;28(9):950-9
[Epub 2008 Jul 8]

Norme per gli autori

La rivista pubblica articoli originali o su invito del Comitato di Consulenza. I testi inviati devono essere inediti.

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 alla Segreteria Editoriale: dr.ssa Silvia Molinari, Direzione Scientifica, "Istituto Neurologico C. Mondino", Via Mondino, 2 - 27100 Pavia; E-Mail: confinia@mondino.it, almeno 20 giorni prima della pubblicazione del numero (indicativamente 15 marzo; 10 luglio; 10 novembre).

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 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 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 150 dpi in su).

Qualora non fosse possibile trasmettere il formato elettronico, inviare per posta, all'indirizzo sopra indicato, il materiale in originale.

Le figure devono essere numerate con numeri arabi; sul retro delle illustrazioni vanno riportati a matita il relativo numero progressivo, il nome del primo Autore e l'indicazione del lato superiore.

Le didascalie delle figure devono essere scritte in ordine progressivo su un foglio separato; tutte le abbreviazioni ed i simboli che compaiono nelle figure devono essere adeguatamente spiegati nelle didascalie.

Le figure 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: "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:

- 1) tutti i lavori citati nel testo e nelle didascalie di tabelle/figure;
- 2) 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.";
- 3) i titoli delle riviste abbreviati seguendo la convenzione in uso dalla MNL (vedi Medline) altrimenti per esteso. Si invitano gli Autori ad attenersi ai seguenti 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; 7:133-137
- *per abstract*
4) Caffarra P, Cammelli F, Scaglioni A et al. Emission tomography (SPFLT) and dementia: a new approach. J Clin Exp Neuropsychol 1988; 3:313 (abstract)