

## Est modus in rebus

*Gian Camillo Manzoni*

Le cefalee sono classicamente distinte in forme primarie e forme secondarie. Come ben esplicitato anche nell'ultima edizione della classificazione internazionale delle cefalee (ICHD-II), le prime non sono, contrariamente alle seconde, attribuibili ad una sottostante lesione organica.

Sono esse stesse la malattia. Da sempre chi si occupa di cefalee, singoli ricercatori e Centri Cefalee, hanno come oggetto principale del proprio interesse e delle proprie competenze le cefalee primarie. Più in particolare, se seguiamo l'elencazione della ICHD-II, l'emicrania ed i suoi sottotipi, la cefalea di tipo tensivo, la cefalea a grappolo insieme alle altre cefalalgie autonomico-trigeminali, ed il gruppo eterogeneo delle altre cefalee primarie (gruppo 4) con i suoi otto sottotipi. Complessivamente si tratta, sempre seguendo fedelmente la ICHD-II e senza considerare le 9 forme cosiddette probabili, di 36 forme di cefalea differenti.

Non è mia intenzione discutere in questa sede, riservandomi di riconsiderare l'argomento in un prossimo editoriale, la liceità dell'inserimento della cefalea di tipo tensivo nell'ambito delle cefalee primarie.

Mi pare interessante invece fare alcune brevi considerazioni che derivano da una presa d'atto: l'incalzante proporsi da più parti in questi ultimi anni di teorie, presentate purtroppo quasi sempre come certezze assodate anche se fondate solamente su pochi e per lo più scientificamente assai fragili elementi, che evocano una base organica per le cefalee primarie, in particolare le emicranie e la cefalea a grappolo.

Le scoperte sono clamorose e spesso ampiamente riprese dai vari organi d'informazione. Oltre che clamorose sarebbero anche interessanti ed importanti, solo che fossero vere o, almeno, ben circostanziate. L'Italia non ha in questo campo l'esclusiva, ma si piazza molto bene.

Vado a braccio e faccio solo qualche esempio di grandi scoperte degli ultimi tempi, le prime che mi vengono in mente. L'emicrania è una canalopatia. L'emicrania è dovuta ad una ipereccitabilità corticale. La cefalea a grappolo è una malattia organica dell'ipotalamo posteriore. Individuato il generatore dell'emicrania nel tronco dell'encefalo. E poi ancora: gli emicranici, soprattutto quelli con aura, ma anche quelli senza aura, presentano significative alterazioni alla RMN. Sempre loro: hanno una pervietà del forame ovale. E le disgrazie per i poveri emicranici non finiscono mai: hanno pure un assottigliamento della corteccia frontale. Ci sono, naturalmente, anche sensazionali ricadute sul piano terapeutico: con la stimolazione magnetica transcranica si blocca l'aura emicranica e con la stimolazione magnetica del nervo occipitale con elettrodi sottocutanei si cura la cefalea a grappolo e, perché no, anche l'emicrania.

Lungi da me l'idea, o anche la voglia, di entrare nel merito delle singole "clamorose scoperte" che, pur prestandosi ad analisi scientifiche molto variegata, porterebbero a riflettere su alcuni aspetti generali che improntano il nostro tempo, come il bisogno di visibilità da parte del ricercatore ed il sempre più intricato intreccio tra acquisizioni scientifiche ed interessi economici.

Vorrei invece cercare di capire perché, con tutto quello che c'è ancora da "scoprire" sul piano puramente clinico, tanti sforzi siano ostinatamente indirizzati a ricercare una base organica per le cefalee primarie. E' chiaro che le cefalee primarie una causa la devono pur avere anche se ancora oggi purtroppo non la conosciamo ed è altrettanto evidente, e naturale, ed aggiungerei anche giusto e meritorio, che fioriscano gli studi volti ad un chiarimento dei meccanismi eziopatogenetici che le sottendono. Il raggiungimento di questo fine non passa però obbligatoriamente attraverso la dimostrazione di una lesione organica. Chi si occupa di cefalee da molti anni, non solo dal punto di vista della ricerca ma anche seguendo i pazienti con attenzione clinica, percepisce che le cose sono molto più complesse e la risoluzione dell'enigma non può essere banale.

E' riduttivo, forse anche pericoloso e fuorviante, certamente fragile e caduco, cercare di risolvere un problema complesso, come quello relativo alle basi eziopatogenetiche dell'emicrania e della cefalea

a grappolo, semplicemente applicando la tecnologia del momento, magari di grande sofisticatezza per quel particolare momento storico ma ineluttabilmente destinata, passato il momento, all'obsolescenza.

Il fenomeno non è solo di oggi. Ricordiamo negli anni '50 e '60 l'endocraniosi, negli anni '60 e '70 il tracciato disritmico, più o meno in quegli anni ancora l'etmoido-sfenoidectomia decompressiva decongestionante. Bene, ora che alle tecnologie di quegli anni (Rx del cranio ed EEG) si sono sostituite le attuali ipertecnologie (PET, RM funzionale ecc.), arrivano le nuove "grandi scoperte": aree che si attivano, cortecce cerebrali ispessite, lesioni iperintense.

Quello che rimane invariato nel tempo, con il suo enigma ineffabilmente irrisolto, è il paziente, il povero, irriducibile paziente emicranico o con cefalea a grappolo che talvolta malgrado tutto (le più svariate patologie organiche di cui sarebbero portatori e le strane terapie che gli vengono propinate) e tutti (i ricercatori che di lui si occupano) magari, guarda un po', migliora o addirittura guarisce.

Mi chiedo: al di là delle apprezzabilissime iniziative e dei meritori risultati raggiunti nello studio delle cefalee da parte di tanti ricercatori capaci ed entusiasti, è proprio obbligatorio perdere tempo e magari (il tempo rende giustizia) anche la faccia ostinandosi a rincorrere la chimera di un'organicità a tutti i costi?

Se provo a darmi una risposta, mi sorge un dubbio: non sarà che alcuni ricercatori non riescano a liberarsi da un vecchio complesso d'inferiorità?

I meno giovani ricorderanno che nei primi anni '70 per un neurologo occuparsi di cefalee, parlo di occuparsi dal punto di vista scientifico, significava rischiare molto seriamente di essere considerato un ricercatore di serie B (o C). Le patologie degne dell'interesse scientifico del neurologo che ambiva fare ricerca erano quelle con un chiaro substrato neuropatologico, meglio se gravi, rare e non curabili.

Oggi la situazione è molto diversa, ma non vorrei che qualcuno pensi ancora che l'individuazione di una base organica possa conferire dignità al capitolo delle cefalee primarie e, con esso, al proprio lavoro di ricerca. Grazie ai grandi progressi clinici, epidemiologici, nosografici, patogenetici e terapeutici che sono stati compiuti negli ultimi decenni, allo stato attuale delle conoscenze la pervicace ricerca di un'organicità per le cefalee primarie più che "nobilitare" il capitolo rischia di banalizzarlo.

*Nota dell'Editore ispirata a "I presocratici" (Il pensiero occidentale)*

*Cròtalo: Dopo aver visto al Foro Mosca che intervista Bassotti e Fetone mentre litigano tra loro per una scoperta di portata mondiale e poi Cazzullo che intervista la Moira, ho deciso: guardo Ipponatte da Caldoro e Frattaglio...*

*Còpula: Arridàtece Magi e Gimnosofiti, da cui si dice discendano Fisici Sturanaselli e Procioni Cauteriocervelli.*

*Pròculo: Il problema non mi sembra fuori dal contesto generale in cui si colloca: se al Senato siedono trans ed etére, perchè al Foro non devono dare (triste) spettacolo espressioni scientifiche più consone ai mercati ittici e alla Suburra?*

*Pètula: Quello che piuttosto dovrebbe farci meditare è che nessuno degli Epigoni epimeteici ha "più" il senso della modestia e... la propria memoria storica. Qualche nobile amico che li ha conosciuti si starà rivoltando nell'Ade.*

*Corella: A me sembra tutto molto chiaro e spero proprio che i destinatari ci leggano e, magari, si offendano.*

*Anassagora: Le cose che si vedono sono l'aspetto visibile di quelle che non si vedono.*

*Eraclito: I confini dell'anima non li potrai mai raggiungere, per quanto tu proceda fino in fondo nel percorrere le sue strade: così profonda è la sua ragione.*

*Parmenide di Elea: Quello che è; quello che non è non è.*

## Ftalati e cefalee

*Ennio Pucci<sup>1</sup>, Simona Buscone<sup>1</sup>, Michelangelo Bartolo<sup>1</sup>,  
Armando Perrotta<sup>1</sup>, Giorgio Sandrini<sup>1</sup>, Giuseppe Nappi<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> Centro Interuniversitario Cefalee e Disordini Adattativi (UCADH), sezione di Pavia e IRCCS Fondazione "Istituto Neurologico C. Mondino", Pavia

<sup>2</sup> Dipartimento di Neurologia e Otorinolaringoiatria, Università di Roma "La Sapienza"

*L'assenza di una normativa specifica, che imponga ai produttori di sostanze chimiche di fornire informazioni sulla sicurezza dei prodotti chimici industriali, ha determinato la messa in commercio e l'utilizzo di sostanze che rivelano la loro pericolosità solo sul lungo periodo. Spesso tali sostanze possono generare disturbi coinvolgenti la sfera del controllo omeostatico e come tali risultare agenti causali di cefalee secondarie o slatentizzanti di cefalee primarie. Tra i diversi prodotti gli ftalati rappresentano un buon esempio di come sostanze con alto rischio nocivo siano ampiamente diffuse nell'ambiente e utilizzate in numerosi ambiti della vita quotidiana.*

*Parole chiave: cefalea, Ftalati, PVC*

## Phtalates and Headache

*The lack of specific regulations, obliging chemicals producers to furnish information about the safety of industrial chemicals, has resulted in the marketing and use of substances whose hazardousness becomes apparent only in the long term. Often, these substances can generate disorders involving homeostatic control systems. Consequently, they can cause secondary headaches or uncover primary headaches. Among these various products, phtalates provide a good example of how high-risk, harmful substances are widely present in the environment and used in a number of areas of our daily lives.*

*Key words: headache, phtalates, PVC*

## 'Ftalati' y Cefaleas

*La ausencia de una normativa específica que imponga a los productores de sustancias químicas a dar información sobre la seguridad de los productos químicos industriales, ha determinado que se vendan y utilicen sustancias que son peligrosas por largos períodos. Frecuentemente tales sustancias pueden generar alteraciones que involucran el control homeostático y resultan agentes causales de cefaleas secundarias o desequilibran cefaleas primarias. Diversos productos "ftalati" representan un buen ejemplo de como sustancias de alto riesgo son ampliamente difundidos en el ambiente y utilizados en la vida cotidiana.*

*Palabras claves: cefaleas, 'Ftalati', PVC*

## INTRODUZIONE

Negli ultimi 50 anni sono state individuate numerose sostanze che, presenti nell'ambiente, sottopongono a rischi evidenti la salute dell'uomo. Il riconoscimento quali agenti nocivi ha determinato, per molte di queste sostanze, la messa al bando dai cicli produttivi e l'eliminazione dal mercato; per altre, invece, è stato circoscritto il campo di utilizzo.

Tuttavia, il crescente sviluppo dell'industria, in particolare quella chimica, determina la continua introduzione di sostanze che potrebbero rivelarsi col tempo ancora più pericolose.

La regolamentazione della produzione e dell'utilizzo/smaltimento di alcuni agenti chimici, sebbene abbia ridotto in molti casi i valori e le concentrazioni delle sostanze nei relativi ambienti di diffusione non ha, tuttavia, eliminato i rischi reali o potenziali per l'uomo.

Uno studio di alcuni anni fa, ha posto in evidenza le differenze rilevabili, nell'arco di circa un trentennio, nelle quantità di sostanze tossiche accumulate nei mammiferi marini.

In particolare, mentre negli anni '60 venivano rilevati in questi organismi solo 5 composti organoclorurati e, fra i metalli pesanti, il mercurio, al momento della valutazione era possibile rilevare, nelle stesse specie, oltre 265 inquinanti organici e 50 sostanze chimiche inorganiche (1).

Tra le sostanze di utilizzo quotidiano con potenziale effetto nocivo a lungo termine, vi sono gli ftalati, sostanze chimiche organiche, prodotte dal petrolio e utilizzate come plastificanti.

Chimicamente gli ftalati presentano l'aspetto di un olio vegetale chiaro, senza particolare caratterizzazione odorosa. Essi costituiscono una famiglia di sostanze chimiche utilizzate dalla fine degli anni 50, principalmente per rendere morbido e flessibile il cloruro di polivinile (PVC). Benché i vari tipi di ftalati utilizzati presentino similitudini strutturali, ciascuno presenta caratteristiche e prestazioni diverse (2).

I prodotti contenenti ftalati includono forniture mediche (tubi intraveda, sacche per il sangue, "maschere per indurre il sonno"), prodotti per la costruzione (tessuti isolanti per cavi e fili, tubi, materiali per la pavimentazione, carta da parati, coperture per esterni e tetto, sigillanti), prodotti per l'automobile (intelaiatura, sedili) e prodotti per bambini (dentaruoli, giocattoli malleabili), abbigliamento e abbigliamento per la pioggia). Sono anche utilizzati per la produzione di lacche, vernici, adesivi, ricariche, inchiostri e cosmetici. Lo ftalato più comune nell'ambiente è lo ftalato bis(2-etilesile) (DEHP).

La crescente preoccupazione riguardo all'esposizione dei bambini agli ftalati, ha indotto l'U.E. a vietare 6 tipi di ammorbidenti ftalati, impiegati per la produzione di giochi in PVC e progettati per essere morsi dai bambini sotto i 3 anni di età (3).

Tutti gli esseri viventi, compreso l'uomo, possono essere esposti a vari tipi di ftalati. Uno studio del 2003 condotto su 2 gruppi di donne in gravidanza, l'uno arruolato a Cracovia e l'altro a New York, ha confrontato i livelli di 4 ftalati presenti nell'aria dell'ambiente dove vivevano le donne e ha misurato quelli dei metaboliti degli ftalati nelle urine delle donne (4). Tutti e 4 gli ftalati erano presenti nei campioni di aria, ma le concentrazioni nell'aria di ftalato disutile (DBP) e DEHP, erano più alte a Cracovia che a New York. Lo studio ha confermato che l'aria rappresenta una fonte significativa di esposizione e che alcune donne ricevono dosi così alte da destare allarme per la salute; inoltre, lo stesso studio evidenziava un collegamento tra i livelli di alcuni ftalati nell'aria e nelle urine.

Questi dati sono stati confermati in un recente studio tedesco che ha riportato nel 12% degli individui sottoposti ai test, valori degli ftalati eccedenti il livello di tollerabilità giornaliera (TDI) utilizzato dalla Commissione Scientifica dell'UE per la Tossicità, l'Ecotossicità e l'Ambiente. Anche l'esposizione a DBP e BBP è risultata presente in modo ubiquitario (5, 6).

## EFFETTI TOSSICI DEGLI FTALATI

L'azione degli ftalati sembra rivolgersi principalmente al funzionamento delle ghiandole endocrine e alla produzione degli ormoni androgeni attraverso vie differenti che non siano quelle di legarsi ai loro recettori (7).

Particolare preoccupazione desta l'esposizione agli ftalati nelle donne in gravidanza: uno studio ha suggerito che le proprietà antiandrogene degli ftalati possano collegarsi alle sindromi disgeniche dei testicoli che si manifestano con difetti alla nascita negli individui di sesso maschile; come mancata discesa del testicolo, riduzione nella quantità di sperma prodotto e cancro ai testicoli (8, 9).

Un altro studio ha mostrato che DEHP, ftalato di butilbenzile (BBP), e ftalato di diisononile (DINP), somministrati a topi gravidi ha indotto nella prole maschile l'insorgere di mammelle e altre malformazioni dell'apparato riproduttivo, tra cui dimensioni minori dei testicoli nel caso di DEHP e BBP (10, 11, 12).

Si ritiene che l'esposizione ad agenti chimici in grado di alterare il funzionamento ormonale possano influenzare la pubertà (13).

Uno studio condotto su ragazze portoricane con prematuro sviluppo del seno ha suggerito una possibile associazione con l'esposizione a ftalati (14). Ricercatori USA hanno recentemente descritto gli effetti di DEHP sulle cellule di Leydig (le cellule produttrici di testosterone nei testicoli) dei ratti (15). Questi studiosi hanno riportato che l'esposizione prolungata a DEHP provoca un aumento del numero delle cellule di Leydig del 40-60%. E' risaputo che maschi con alti livelli di testosterone e di ormone luteinizzante (un ormone che innesca la produzione di testosterone) corrono un rischio più alto nel manifestare pubertà precoce e tumori testicolari (16).

Uno studio recente ha associato il DEHP con il cancro al fegato nei roditori (17). Mentre, uno studio condotto ad Harvard nel 2003 ha suggerito un diverso meccanismo riguardo gli effetti cancerogeni degli ftalati.

I ricercatori hanno misurato i livelli di 8 ftalati nei soggetti del campione in esame, rilevando un collegamento tra il monoetil ftalato (MEP) e un aumento del danno al DNA nello sperma degli individui (18).

Questo è il primo studio che dimostra come gli ftalati possono provocare alterazioni strutturali del DNA già quando i loro livelli siano in un range di valori normalmente riscontrabili nell'ambiente.

A fronte di quanto riportato, la UE stima che esistano 80.000 prodotti chimici sul mercato europeo. Secondo la legislazione attuale è consentito l'utilizzo di oltre il 90% di tutti i prodotti chimici presenti sul mercato sin dal 1981, nonostante non vi siano dati certi sulla loro sicurezza.

La proposta della UE, denominata REACH (Registrazione, Valutazione e Autorizzazione dei Prodotti Chimici) (19), chiederà, per la prima volta, ai produttori e agli importatori di fornire informazioni sulla sicurezza dei prodotti chimici industriali. Una parte di queste informazioni sarà messa a disposizione di tutti in un database centrale che sarà controllato da una nuova agenzia chimica. La quantità dei dati sulla sicurezza, inclusi quelli sulla tossicità, sul destino nell'ambiente e sull'uso di tali prodotti sarà determinata dalla quantità di sostanze prodotte e dal livello di interesse. Produttori, importatori e consumatori dovranno garantire che le sostanze prodotte, importate e utilizzate non abbiano effetti collaterali sulla salute dell'uomo o sull'ambiente.

REACH rappresenta un passo avanti rispetto alla regolamentazione esistente perché esigerà che le industrie ottengano una specifica autorizzazione prima di utilizzare prodotti chimici particolarmente nocivi (19).

### **INTOSSICAZIONI PROFESSIONALI**

La cefalea è un disturbo presente frequentemente in soggetti esposti a rischi lavorativi e ad intossicazioni professionali. Tra queste ultime, quelle che come sintomo dominante presentano una cefalea persistente, è l'intossicazione da *piombo*. L'uso di questo metallo è oggi molto diffuso, essendo impiegato nella produzione dei cosmetici, nei cicli produttivi dei carburanti, dei colori, negli smalti e vernici. E' ben nota l'esposizione al piombo degli addetti al traffico stradale (20), oltre che quella degli abitanti nei quartieri industriali.

Di comune riscontro sono anche le cefalee da monossido di carbonio e da nitrocomposti, probabile conseguenza dell'azione vasodilatatrice di tali sostanze a livello delle arterie intracraniche .

Altre intossicazioni la cui prima manifestazione è quasi sempre rappresentata da un disturbo cefalalgico, sono quelle da idrocarburi alogenati e da derivati del benzolo. Tali sostanze trovano impiego nella pulitura dei macchinari industriali, nella produzione di vernici, estintori e frigoriferi (21).

Nell'intossicazione da diluenti e solventi la cefalea è un sintomo pressochè costante. Langworth *et al* (22) hanno riscontrato cefalea oltre che disturbi a carico delle prime vie respiratorie in dipendenti che, preposti alla rimozione dei graffiti, utilizzavano solventi organici.

Nijiem *et al.* (23) hanno riportato il sintomo cefalea in una percentuale fino al 65% dei dipendenti di industrie calzaturiere esposti a solventi organici e materiali plastici.

Gomes *et al.* registrano il sintomo cefalea nel 63.7% dei dipendenti di industrie agricole esposti a pesticidi (24).

Tra le sostanze in grado di scatenare cefalea, alle quali si può essere esposti in ambiente lavorativo, si annovera certamente l'alcool, in grado di determinare cefalea dovuta a vasodilatazione delle arterie intracraniche. Gli alcoli sono sostanze largamente impiegate nell'industria chimica e manifatturiera, della gomma e delle materie plastiche, nell'industria tessile e aerospaziale (dove sono impiegati come combustibili), nella fabbricazione di cosmetici, saponi, profumi, farmaci ed alimenti (25). Tra i lavoratori maggiormente esposti sono annoverabili vi sono i pittori e i verniciatori, che abitualmente utilizzano coloranti spray (contenenti resine, solventi, idrocarburi alifatici ed aromatici e pigmenti a base di metalli pesanti come piombo, titanio, arsenico, zinco e cromo) e possono lamentare cefalea dopo esposizione prolungata (26,27).

Come si può notare molte sostanze già studiate come scatenanti cefalea, sono presenti in prodotti contenenti anche ftalati.

#### CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Gli ftalati costituiscono un gruppo di sostanze diffusamente utilizzate e presenti in ambienti di vita quotidiana (giocattoli, cosmetici, parti di edifici, piatti o bicchieri di plastica, pellicola per alimenti, ecc.) e di lavoro (automobili, prodotti del settore edilizio, cavi, ecc.).

La valutazione dell'esposizione ambientale e professionale a tali sostanze, è possibile attraverso il monitoraggio ambientale (gli ftalati possono penetrare nell'organismo per inalazione, ingestione indiretta attraverso i prodotti con cui si viene a contatto) e il dosaggio nei liquidi biologici (urine, sangue, plasma, ecc.), utilizzando metodiche quali la gascromatografia interfacciata allo spettrometro di massa (28, 29).

Per lungo tempo, i problemi di salute connessi alle "abitudini" e allo "stile" di vita, sono stati riferiti a una banda ristretta di componenti definiti "a rischio". Tuttavia, lo sviluppo della chimica e il crescente impatto di "nuove" sostanze prodotte artificialmente, rende necessaria una prospettiva più ampia, che riconosca la stretta interrelazione tra comportamenti a rischio, condizioni e ambienti di vita e di lavoro.

Appare quindi necessario, soprattutto nell'ottica di una medicina preventiva e del lavoro, promuovere ricerche su fattori ipoteticamente nocivi, presenti negli ambienti o facenti parte di abitudini voluttuarie, che da soli o interagendo tra essi, possono contribuire all'insorgenza di disturbi, come ad esempio le cefalee, coinvolgenti la sfera dei sistemi autonomici e adattativi.

Questo sottolinea la crescente preoccupazione verso la possibile esposizione, nella vita di tutti i giorni, a molti inquinanti, potenzialmente pericolosi e la presa di coscienza sempre maggiore che le attuali regolazioni, basate solo sull'analisi degli agenti chimici considerati isolatamente, possano essere insufficienti.

Sorgono quindi nuove questioni quali: possono, sostanze potenzialmente tossiche come gli ftalati, rappresentare induttori di disturbi nell'ambito autonomico-adattativo? E' possibile che tali sostanze svolgano l'azione di indurre o slatentizzare forme di cefalea quali quella di tipo tensivo o l'emicrania? Può la cefalea essere il sintomo di esordio di esposizione/intossicazione a ftalati e prodotti in PVC?

La messa a punto di protocolli di studio specifici potrebbe fornire idonee risposte. Infatti, al momento, la letteratura scientifica è carente di informazioni in tal senso.

## Bibliografia

1. O'Shea TJ, Tanabe S. *Persistent ocean contaminants and marine mammals: a retrospective overview*. In: O'Shea TJ et al. (Eds.) 1999. Proceedings of the Marine Mammal Commission Workshop Marine Mammals and Persistent Ocean Contaminants, pp87-92.
2. Hansen OG. *PVC and phthalates in medical devices: a never ending story*. Med Device Technol 2006; 17(3):16-18.
3. Thayer K, Klein J, Gray S, Houlihan J, Wiles R, Greenleaf T. *PFCs: A family of Chemicals that contaminate the Planet*. Envir Working Group 2003.
4. Adibi JJ, Perera FP, Jedrychowski W, Camann DE, Barr D, Whyatt RM. *Prenatal exposures to phthalates among women in New York City and Krakow*. Poland, Envir Health Perspect 2003; (111)14:1719-1722.
5. Pak VM, McCauley LA. *Risks of phthalate exposure among the general population: implications for occupational health nurses*. AAOHN J 2007; 55(1):12-17.
6. Fabjan E, Hulzebos E, Mennes W, Piersma AH. *A category approach for reproductive effects of phthalates*. Crit Rev Toxicol 2006; 36(9):695-726.
7. Kock HM, Drexler H, Angerer J. *An estimation of the daily intake of di(2-ethyl) phthalate (DHEP) and other phthalates in the general population*. Int J Hyg and Environ Health 2003; 206(2):225-233.
8. Latini G, Del Vecchio A, Massaro M, Verrotti A, De Felice C. *In utero exposure to phthalates and fetal development*. Curr Med Chem 2006; 13(21):2527-2534.
9. Sharpe RM. *The oestrogen hypothesis – where do we stand now?* Int J Andrology 2003; 26:2-15.
10. Toppari J, Virtanen H, Skakkebaek NE, Main KM. *Environmental effects on hormonal regulation of testicular descent*. J Steroid Biochem Mol Biol 2006; 102(1-5):184-186.
11. Dalsenter PR, Santana GM, Grande SW, Andrade AJ, Araujo SL. *Phthalate affect the reproductive function and sexual behaviour of male Wistar rats*. Hum Exp Toxicol 2006; 25(6): 297-303.
12. Gray LE, Ostby J, Furr J, Price M, Veeramachanemi DN, Parks L. *Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat*. Toxicol Sciences 2000; 58:350-565.
13. Lottrup G, Andersson AM, Leffers H, Mortensen GK, Toppari J, Skakkebaek NE, Main KM. *Possible impact of phthalates on infant reproductive health*. Int J Androl 2006; 29(1):172-180.
14. Colòn I, Caro D, Bourdony CJ, Rosario O. *Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development*. Environ Health Perspect 2000; 108(9):895-900.
15. Akingbemi BT, Ge R, Klinefelter GR, Zirkin BR, Hardy MP. *Phthalate-induced Leydig cell hyperplasia is associated with multiple endocrine disturbances*. Proceedings of the National Academy of Sciences 2004.
16. Ge RS, Chen GR, Tanrikut C, Hardy MP. *Phthalate ester toxicity in Leydig cells: Developmental timing and dosage considerations*. Reprod Toxicol 2007 (in press).
17. Seo KW, Kim KB, Kim YJ, Choi JY, Lee KS. *Comparison of oxidative stress and changes of xenobiotic metabolizing enzymes induced by phthalates in rats*. Food Chem Toxicol 2004; 42(1):107-114.
18. Duty SM, Singh NP, Silva MJ, Barr DB, Brock JW, Ryan L, Herrick RF, Christiani DC, Hauser R. *The relationship between environmental exposures to phthalates and DNA damage in human sperm using the neutral comet assay*. Environ Health Perspect 2003; 111(9):1164-1169.
19. Legislation – Reach. *The Reach Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 and Directive 2006/121/EC of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 amending Council Directive 67/548/EEC were published in the Official Journal on 30 December 2006*.
20. Manzoni GC, Trabattoni G, Lanfranchi M, Farina S. *Tipologia ed epidemiologia delle cefalee in rapporto all'attività lavorativa*. Rivista di Neurobiologia. Vol. XXVIII 1982; fasc.3-4:477-493.
21. Jarvinen P. *Headache and blood pressure among triethylamine-exposed foundry workers*. Occup Med (Lond) 1998;48:113-7.
22. Langworth S, Anundi H, Friis L, Johanson G, Lind ML, Soderman E, Akesson BA. *Acute health effects common during graffiti removal*. Int Arch Occup Environ Health 2001;74:213-218.

23. Nijjem K, Kristensen P, Al-Khatib A, Takrori F, Bjertness E. *Prevalence of neuropsychiatric and mucous membrane irritation complaints among Palestinian shoe factory workers exposed to organic solvents and plastic compounds*. Am J Ind Med 2001;40:192-8.
24. Gomes J, Lloyd O, Revitt MD, Basha M. *Morbidity among farm workers in a desert country in relation to long-term exposure to pesticides*. Scand J Work Environ Health 1998;24:213-219.
25. Wang JD, Chen JD. *Acute and chronic neurological symptoms among paint workers exposed to mixtures of organic solvents*. Environ Res. 1993;61(1):107-16.
26. Tripathi SR, Bhattacharya SK, Chattopadhyaya P, Kashyap SK. *Neurobehavioural disturbances in workers engaged in high-pressure spray painting*. J Hum Ergol. 1989;18(2):191-8.
27. Pucci E, Buscone S, Mazza S, Ghiotto N, Sandrini G, Nappi G. *Cefalee occupazionali*. Confinia Cephalalgica 2004; 2:55-60.
28. Zanieri L, Gordano C, Galvan P, Checchini L, Lepri L, Del Bubba M. *Determinazione di ftalati in campione di latte umano: messa a punto del metodo e risultati*. Atti XIX Congresso Chimica Analitica. Cagliari 11-1506.2006.
29. Li X, Zhong M, Xu S, Sun C. *Determination of phthalates in water samples using polyaniline-based solid-phase microextraction coupled with gas chromatography*. J Chromatogr A 2006; 24(1):101-108.

## **L'importanza del trattamento sintomatico precoce dell'attacco di emicrania** *I risultati dello studio internazionale "Act When Mild" condotto sulla molecola almotriptan*

Armando Perrotta

Centro Interuniversitario Cefalee e Disordini Adattativi (UCADH, sezione di Pavia), Fondazione IRCCS "Istituto Neurologico C. Mondino", Pavia

L' "Act When Mild" rappresenta il primo studio clinico-farmacologico su larga scala specificamente ideato per verificare il peso del trattamento sintomatico precoce dell'emicrania in termini sia di efficacia che di tollerabilità. È stato utilizzato il triptano almotriptan nel dosaggio di 12,5 mg per trattare, in uno studio in doppio cieco, placebo-controllato, circa 400 soggetti affetti da emicrania con e senz'aura e suddivisi in due gruppi: uno che ha assunto il farmaco con un'intensità di dolore lieve (entro un'ora dall'inizio della crisi) ed un secondo con assunzione quando il dolore era moderato o severo. I dati ottenuti hanno mostrato il significativo vantaggio offerto dal trattamento precoce dell'attacco in termini di soggetti liberi da crisi entro 2 ore, di durata dell'attacco emicranico, di recidiva della cefalea entro 24 ore, di tempo perso per disabilità da cefalea.

Parole chiave: almotriptan, emicrania, trattamento precoce, triptani

## **The importance of early symptomatic treatment of the migraine attack** *Results of the international "Act When Mild" study of almotriptan*

"Act When Mild" is the name of the first large-scale, clinical-pharmacological study designed specifically to establish, in terms of efficacy and tolerability, the importance of early symptomatic treatment of migraine. In this double-blind, placebo-controlled study a 12.5 mg dose of almotriptan was used to treat around 400 subjects affected by migraine with and without aura. The patients were divided into two groups: those in one group took the drug when their headache was mild (within an hour of onset of the attack) and those in the second group when the pain intensity was moderate or severe. The results showed a significant benefit associated with early treatment of the attack, in terms of: number of subjects who were headache-free within 2 hours, duration of the migraine attack, recurrence of the headache within 24 hours, time lost on account of headache-related disability.

Key words: almotriptan, migraine, early treatment, triptans

## **Importancia del tratamiento sintomático precoz en el ataque de migraña** *Y los resultados de los estudios internacionales "Act When Mild" conducido sobre la molécula de almotriptan*

El "Act When Mild" representa el primer estudio clínico-farmacológico sobre una larga escala específicamente ideada para verificar el peso del tratamiento sintomático precoz en la migraña, tanto la eficacia como la tolerabilidad. Se ha utilizado el triptan, almotriptan, en dosis de 12,5mg para tratamiento, en un estudio a doble ciego, placebo-control, cerca de 400 sujetos afectados de migraña con aura o sin aura y sub-divididos en dos grupos: uno ha tomado el fármaco a una intensidad del dolor leve (dentro de la primera hora de iniciada la crisis) y un segundo grupo consumió el fármaco cuando el dolor era moderado a severo. Los datos obtenidos han mostrado un significativo beneficio en el tratamiento precoz del ataque de migraña, estando el sujeto libre de la crisis dentro de las primeras dos horas, remisión de la duración del ataque migrañoso, y recidiva de la cefalea dentro de las 24 hs. Tiempo perdido por la indisposición de la cefalea.

Palabras claves: almotriptan, migrañas, tratamiento precoz, triptanes

## INTRODUZIONE

A Londra, la scorsa estate, sono stati presentati i risultati dello studio internazionale "Act When Mild (AWM) nell'ambito del 16° Congresso "Migraine Trust International Symposium" tenutosi nella capitale inglese dal 16 al 20 settembre 2006.

L'AWM è il primo studio multicentrico internazionale su vasta scala che ha scientificamente dimostrato i benefici del trattamento precoce dell'attacco emicranico, attraverso il confronto della risposta clinica al triptano Almotriptan assunto a breve distanza dall'esordio dell'attacco e con intensità di dolore lieve rispetto ad un trattamento iniziato con dolore di intensità media o severa. Lo studio AWM ha confermato quanto era già emerso da analisi a posteriori su coorti di soggetti randomizzati per altri studi (1, 2, 3), ossia che il trattamento precoce dell'attacco emicranico fornisce un beneficio intermini di scomparsa del dolore ad 1 e 2 ore dall'assunzione, di recidiva entro le 24 ore e della necessità di assumere nuovi farmaci.

## L'emicrania

L'emicrania è un disturbo neurologico cronico caratterizzato da ricorrenti attacchi di cefalea pulsante e da specifici sintomi vegetativi associati, quali la sensibilità alla luce, ai suoni, agli odori e nei casi più gravi la nausea ed il vomito e con un profilo di disabilità molto elevato. I dati epidemiologici più recenti confermano la netta prevalenza nel sesso femminile (3:1) e nell'età compresa tra i 25 ed i 55 anni (4), ovvero nel periodo più socialmente attivo e produttivo della vita. L'elevata disabilità legata agli attacchi, le caratteristiche epidemiologiche, l'elevata prevalenza nella popolazione (7% nei maschi e 18% nella femmine) sono alla base del significativo peso economico che l'emicrania ha assunto e che è stato stimato in 27 miliardi di € l'anno nell'Unione Europea (5) e 13 miliardi \$ negli Stati Uniti (6) in termini di mancata produttività e giorni di lavoro persi, arrivando a rappresentare la 19ma causa al mondo di disabilità per malattia (la nona se si considera solo la popolazione femminile), come recentemente emerso da un'analisi della World Health Organization (WHO) (7).

## I Triptani

La gestione sintomatica dell'attacco emicranico ha subito un nuovo ed importante impulso a seguito dell'introduzione di molecole, i "triptani", che esplicano la loro azione come agonisti della serotonina (5-HT), in particolare su i sottotipi recettoriali 5-HT<sub>1B</sub> ed 5-HT<sub>1D</sub>, frutto dell'individuazione nella fisiopatologia dell'attacco emicranico del ruolo svolto dalla 5-HT (8, 9, 10)

In pochi anni i triptani sono diventati il trattamento sintomatico di prima scelta nell'attacco emicranico di moderata o severa intensità o in quei soggetti che in passato non hanno risposto ad altre molecole (11).

Una serie di evidenze sperimentali (12, 13) hanno dimostrato come il massimo grado di efficacia ottenibile con i triptani sia direttamente proporzionale alla precocità con la quale questi vengono assunti in relazione con l'inizio dell'attacco emicranico. Tuttavia negli studi clinici sviluppati per testare l'efficacia e la tollerabilità dei farmaci per il trattamento dell'attacco di emicrania, il trattamento viene di solito iniziato quando il dolore è almeno di intensità moderata, che se da un lato aumenta la probabilità di trattare solo veri attacchi emicranici, dall'altro limita l'efficacia del trattamento per i motivi suddetti.

Attualmente sul mercato sono disponibili sette diversi triptani, con differenti profili di efficacia e di tollerabilità, tra questi, dopo la sua introduzione sul mercato nel 2001, si è imposto come farmaco di prima scelta l'almotriptan proprio per la sua efficacia e tollerabilità (14).

L'almotriptan è stato scelto come triptano per il trattamento dell'attacco emicranico nello studio AWM, nel dosaggio di 12.5 mg.

### LO STUDIO "ACT WHEN MILD"

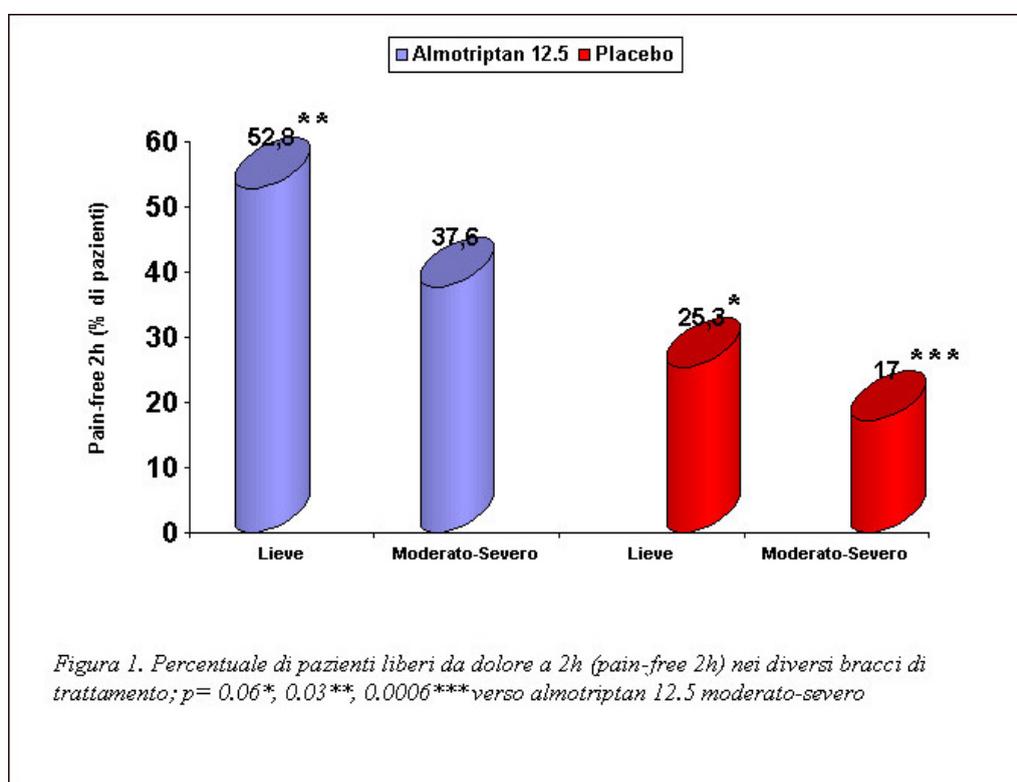
Lo studio AWM, per la prima volta, mette a confronto direttamente l'efficacia del trattamento con un triptano assunto precocemente rispetto all'inizio dell'attacco emicranico, quando il dolore è lieve, con l'efficacia del trattamento con la medesima molecola assunta quando l'attacco è ormai pienamente in corso, con dolore moderato o severo.

Lo studio AWM, internazionale multicentrico, in doppio-cieco, placebo controllato ha coinvolto 6 nazioni (Germania, Francia, Italia, Belgio, Portogallo e Regno Unito) e 40 centri, portando alla randomizzazione di 491 soggetti, di cui 404 hanno completato lo studio.

I criteri di inclusione prevedevano la diagnosi di emicrania con e senz'aura, secondo i criteri previsti dalla International Headache Society nella Seconda Edizione della Classificazione Internazionale delle Cefalee (IHS, 2004), da almeno 1 anno con intensità di dolore almeno di livello moderato su di una scala a tre livelli (lieve-moderato-severo).

Il "primary end-point" dello studio era la percentuale di pazienti liberi da dolore 2 ore dopo il trattamento; mentre variabili secondarie sono state considerate l'assenza di dolore a 15, 30, 60, 90 minuti e 24 ore dopo il trattamento; il "sustained pain-free" da 2 a 24 ore dopo il trattamento; l'uso di farmaci di emergenza; la recidiva della crisi entro le 24 ore e tra le 24 e le 48 ore dopo l'assunzione del farmaco; la durata dell'attacco emicranico, la riduzione del tempo dedicato alle attività quotidiane. La distribuzione dei soggetti randomizzati nei 4 bracci di trattamento, due con almotriptan vs. placebo con dolore lieve ed entro 1 ora dall'inizio dell'attacco (103 almotriptan e 107 placebo) e due con almotriptan vs. placebo con dolore moderato o severo (95 almotriptan e 98 placebo).

I risultati dello studio AWM mostrano come la percentuale di soggetti liberi da dolore a due ore sia significativamente più alta ( $p = .03$ ) nel gruppo di soggetti che hanno trattato la crisi precocemente (52.8%) rispetto a quelli che hanno assunto il farmaco con dolore di intensità moderata o severa (37.6%) e come quest'ultima sia significativamente più alta dei soggetti trattati con placebo sia con livello di dolore lieve (25.3%) che moderato-severo (17.0%) (**figura 1**).



La durata dell'attacco emicranico è risultata essere significativamente più corta ( $p = .0005$ ) nei pazienti trattati precocemente (4h) rispetto ai pazienti trattati con intensità di dolore moderata o severa (7.4h) e quest'ultima è risultata essere sostanzialmente simile a quella del gruppo trattato con placebo con intensità di lieve (8.3%) e significativamente più bassa ( $p = .03$ ) del gruppo trattato con placebo ma con intensità di dolore moderata o severa. Una percentuale significativamente più alta ( $p = .02$ ) di soggetti trattati con almotriptan con intensità di dolore lieve è risultata essere libera da dolore fino a 24 ore (45.6%) rispetto ai soggetti trattati con almotriptan ma con intensità di dolore moderata o severa. Parimenti

Il numero di ore perse rispetto alle attività quotidiane è risultato essere significativamente più alto ( $p = .005$ ) nei soggetti trattati con almotriptan con un livello di dolore elevato (4.8h) rispetto a quelli trattati precocemente (2.9h).

L'uso del trattamento di emergenza è stato del 25.2% nei soggetti trattati con almotriptan quando il dolore era lieve rispetto al 33.7% dei soggetti trattati con dolore moderato o severo. Non sono emerse differenze significative nei vari gruppi prendendo in considerazione l'incidenza di sintomi associati (fono-fotofobia, nausea o vomito). L'incidenza degli eventi avversi è stata inferiore al 5% in tutti i gruppi trattati.

#### NOTE CONCLUSIVE

I dati emersi dallo studio AWM dimostrano chiaramente che l'assunzione precoce (quando il dolore è lieve) del trattamento sintomatico per l'attacco emicranico, in questo caso con almotriptan, offre un significativo miglioramento in termini di scomparsa del dolore a 2 ore; tempo necessario per raggiungimento della condizione di assenza di dolore; ridotta durata dell'attacco emicranico, se confrontato con l'assunzione del trattamento con dolore a livello moderato o severo.

È da segnalare, inoltre, la positiva ricaduta sul tempo dedicato alle attività giornaliere perse per cefalea, il ridotto consumo di farmaci di emergenza e l'incremento delle ore libere da cefalea dopo 48 dall'assunzione del farmaco.

L'almotriptan si conferma un farmaco di prima scelta nel trattamento sintomatico acuto dell'attacco emicranico, con un eccellente profilo di tollerabilità e di percentuale di eventi avversi.

Il messaggio finale è quindi quello di raccomandare un trattamento farmacologico precoce e con un livello di dolore lieve, perché ciò offre una maggiore probabilità di trattare con successo l'attacco e di avere una minore probabilità di recidiva.

---

#### Bibliografia

1. Pascual J. et al. Within-patient early versus delayed treatment of migraine attacks with almotriptan: the sooner the better *Headache* 2002;42:28-31
2. Mathew N.T. Early intervention with almotriptan improves sustained pain-free response in acute migraine *Headache* 2003; 43:1075-9
3. Dowson AJ, Massiou H, Lainez JM, Cabarrocas X. Almotriptan improves response rates when treatment is within 1 hour of migraine onset *Headache* 2004;44:318-22
4. Lipton RB, Bigal ME. Migraine: epidemiology, impact, and risk factors for progression. *Headache*. 2005; 45 Suppl 1:S3-S13
5. Andlin-Sobocki P, Jonsson B, Wittchen HU, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol* 2005;12(Suppl. 1):1-27
6. Hu XH, Markson LE, Lipton RB, Stewart WF, Berger ML. Burden of migraine in the United States: disability and economic costs. *Arch Intern Med* 1999;26:159(8):813-8
7. Mathers CD, Stein C, Fat DM et al., Global Burden of Disease 2000: version 2, methods and results. World Health Organization 2002;

8. Buzzi MG, Moskowitz MA. The antimigraine drug sumatriptan (GR43175) selectively blocks neurogenic plasma extravasation from blood vessels in dura mater. *Br J Pharmacol* 1990;99:202-6
9. Yu XJ, Waeber C, Castanon N, Scearce K, Hen R, Macor JE, Chauveau J, Moskowitz MA. 5-carboxamido-tryptamine CP-122,288 and dihydroergotamine but not sumatriptan CP-93,129 and serotonin-5-O-carboxymethyl-glycyl-tyrosinamide block dural plasma protein extravasation in knockout mice that lack 5-hydroxytryptamine1B receptors. *Mol Pharmacol* 1996;49:761-5
10. Storer RJ, Goadsby PJ. Microiontophoretic application of serotonin (5HT)1B/1D agonists inhibits trigeminal cell firing in the cat. *Brain* 1997;120:2171-7
11. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000; 26;55(6):754-62
12. Burstein R, Jakubowski M. Analgesic triptan action in an animal model of intracranial pain: a race against the development of central sensitization. *Ann Neurol* 2004; 55(1):27-36 (a)
13. Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2004;55(1):19-26 (b)
14. Dodick DW, Sandrini G, Williams P. Use of the sustained pain-free plus no adverse events endpoint in clinical trials of triptans in acute migraine. *CNS Drugs* 2007;21(1):73-82

## Considerazioni fenomenologiche sugli stati confusionali

*In: Rivista Sperimentale di Freniatria 1978;102:74-85*

*Faustino Savoldi, Giuseppe Nappi, Emilia Martignoni*

*Nel presente lavoro gli Autori propongono un approccio fenomenologico allo studio degli stati confusionali. Viene dapprima definita la coscienza come uno stato di veglia, caratterizzato dall'assimilazione e dalla consapevolezza dei vissuti normali e dal sentimento della propria identità. Per quanto riguarda i disturbi della coscienza, vengono presi in considerazione in primo luogo gli stati confuso-onirici e quindi gli stati crepuscolari ed oniroidei. Viene individuato, nel primo stato, un annientamento del polo oggettivo della relazione io-mondo, tale per cui nell'esperienza del soggetto in preda ad uno stato confuso-onirico è alterata l'inerenza sfondo-primo piano che caratterizza la vita della coscienza; il flusso percettivo si embrica strettamente con quello rappresentativo con conseguente incapacità di distinguerli da parte del soggetto: il reale diventa immaginario e l'immaginario reale in un mondo dove solo i significati soggettivi hanno importanza. Peculiare è anche l'esperienza di un soggetto in stato crepuscolare od oniroide: l'orizzonte delle esperienze della coscienza non è annientato, ma si manifesta alla coscienza stessa come ristretto, mantenendo essa un rapporto intenzionale con questo mondo: si realizza pertanto una dominanza assoluta della figura nei confronti dello sfondo nell'ambito dei fenomeni che cadono sotto la percezione del soggetto; prevale una ristretta cerchia di rappresentazioni ed al malato è impossibile passare volontariamente da questa ad altre.*

*Parole chiave: coscienza, fenomenologia, stati confusionali*

## A phenomenological approach to the study of confusional states

*In: Rivista Sperimentale di Freniatria 1978;102:74-85*

*In this work, the authors propose a phenomenological approach to the study of confusional states. First, they define consciousness as a state of wakefulness, characterised by assimilation and awareness of one's normal experiences and by a feeling of one's own identity. As far as consciousness disorders are concerned, they first consider confusional-dreaming states and then states of restricted consciousness. In the former, they identify a loss of the objective perspective of the self-world relationship, which, in the experience of the subject in a confusional-dreaming state, leads to an alteration of the background-foreground ratio that characterises the life of consciousness; the perceptual and the representational fluxes intermingle, leaving the subject unable to distinguish one from the other: what is real becomes imaginary and what is imaginary becomes real in a world in which only subjective meanings matter. The experience of a subject in a state of restricted consciousness is also peculiar: the experience of consciousness is not lost, but it appears to consciousness itself as limited, as it retains an intentional relationship with this world; therefore what occurs, within the range of the phenomena perceived by the subject, is an absolute dominance of the shape, standing out against the background; a limited number of representations prevail and the patient cannot switch from these to others of his own volition.*

*Key words: consciousness, phenomenon, confusional states*

## Consideraciones fenomenológicas de los estados confusionales

*In: Rivista Sperimentale di Freniatria 1978;102:74-85*

*En el presente trabajo los autores proponen una aproximación fenomenológica al estudio de los estados confusionales. Conciencia es el estado de vigilia, caracterizado por la asimilación y conocimiento de experiencias y sentimientos propios. Por lo tanto la alteración de la conciencia, se define en primer lugar como un estado de confusión onírica, esta alterada la percepción y representación, con la incapacidad que sobreviene a distinguir uno de otro: lo verdadero llega a ser imaginario y lo imaginario se convierte en verdadero en un mundo donde solamente son relevantes los significados subjetivos. La experiencia de un sujeto en un estado disminuido de la conciencia es también peculiar: no se aniquila el horizonte de experiencias del sentido, sino que aparece el sentido de si mismo según lo limitado, pues conserva una relación intencional con este mundo; por lo tanto lo que ocurre es una dominación absoluta de la forma del foco en lo referente al fondo dentro de la gama de fenómenos percibidos por el sujeto., un número limitado de representaciones prevalece ,el paciente no puede voluntariamente cambiar de una estado a otro .*

*Palabras claves: conciencia, fenómeno, estados confusionales*

## LA DEFINIZIONE DI COSCIENZA

La coscienza, nel senso in cui questa parola è impiegata nelle espressioni «essere cosciente di» o «diventare cosciente di», è il dato più immediato della nostra esperienza. Tale dato è difficile da definire perché implica inevitabilmente concezioni filosofiche, psicologiche e biologiche, in quanto esso appare come fenomeno essenziale dell'essere umano, peculiare dell'uomo.

Noi cercheremo di mettere tra parentesi tali concezioni e ci atterremo soprattutto ai dati immediati forniti dalle osservazioni psicologiche e psicopatologiche.

La coscienza è, in primo luogo, vigilanza e in questo senso vanno intese le espressioni «essere cosciente», «risvegliarsi», «riprendere coscienza». Essere cosciente significa essere immediatamente e completamente in rapporto con il mondo, vuol dire vivere la particolarità della propria esperienza, sullo sfondo della generalità del proprio sapere.

La coscienza deve pertanto essere descritta come una struttura complessa: come la struttura della percezione, della organizzazione del rapporto fra il soggetto e il mondo e il soggetto e gli altri uomini, come la struttura che scandisce la temporalità (passato, presente e futuro) e delinea lo spazio.

La coscienza ha sempre degli oggetti, essa è sempre coscienza di qualche cosa, cioè essa è legata inestricabilmente alle leggi dell'oggettività che essa stessa costituisce. Il legame che unisce la coscienza ai propri oggetti è un legame intenzionale o significativo. La coscienza è condannata al senso, la sua attività è una *Sinnggebung*, una donazione di senso, essa è la fonte di ogni fine, valore, significato.

Possiamo distinguere una coscienza attuale in cui vi è coscienza esplicita dell'oggetto ed una coscienza inattuale in cui la coscienza dell'oggetto è implicita e potenziale. Il vissuto attuale, ad esempio l'atto di cogliere un oggetto, è sempre circondato da una zona di vissuti inattuali. Il flusso dell'esperienza vissuta non può mai essere costituito solo da pura attualità. Ma tutti i vissuti, attuali o inattuali, sono in pari grado intenzionali; non bisogna infatti confondere attenzione e intenzionalità: c'è anche intenzionalità disattenta o implicita.

Se ci limitiamo alla sfera percettivo-visiva ci accorgiamo che il nostro occhio abbraccia gran parte dell'ambiente, ma la prospettiva della visione, la sua messa a fuoco, non è in ogni punto identica. Vi è un *primo piano visivo* e poi *uno sfondo sempre più sfumato*. Il centro è costituito dal dirigersi tematico dell'attenzione con la quale collabora tutto il corpo (con i movimenti del capo, del collo, degli occhi, del tronco, ecc.), ma l'attenzione può spostarsi (anche per mezzo del corpo) ed arrivare a visioni diverse e trasformare gli sfondi in primi piani e viceversa, a seconda di come modifica la propria direzione. Questo carattere d'inerenza sfondo-primo piano non riguarda soltanto la visione, ma l'intera vita della coscienza che ha sempre un suo nucleo attento circondato da un gran numero di orizzonti, di percezioni e di rappresentazioni, di immagini, di desideri e di memorazioni o rimemorazioni. La presenza e l'evidenza sono costituite da un' indefinita complessità di elementi che sono insieme, ma che non stanno mai sullo stesso piano. *C'è sempre un elemento che serve da guida e funge da riferimento a tutti gli altri*, ma questo elemento guida può essere modificato a seconda delle intenzioni del soggetto e può sfumare nello sfondo e far posto ad altri e più nuovi elementi guida.

Avremo presto occasione di riprendere questo punto, che è di grande importanza per la psicopatologia della coscienza e contiene la tesi fenomenologica degli stati confusionali.

Coscienza spontanea od immediata e coscienza riflessa sono i due poli entro cui si, costituisce la coscienza, o meglio sono due modalità di essere cosciente, cioè di porsi nel mondo. Il primo momento è quello dell'azione (il termine va inteso nell'accezione più ampia): io faccio, io vado, io vedo, io penso. *Questo atteggiamento è un atteggiamento in presa diretta*: l'oggetto (prendendo il termine nel senso più generico e vasto possibile) è preso di mira come traguardo dell'azione.

Il secondo momento possiamo definirlo *atteggiamento in presa riflessa* in quanto implica la sospensione dell'azione per consentire a chi riflette un'analisi meno rudimentale e più approfondita della realtà. La coscienza spontanea è intrinseca ad un'attività, la coscienza riflessa supera la prima

e la rende suo oggetto. I due momenti non sono completamente contrapposti: non si tratta di un'antinomia vera e propria, essi sfumano uno nell'altro e per poterli descrivere separatamente dobbiamo ricorrere ai casi limite che, peraltro, si presentano piuttosto raramente ed in cui o siamo completamente coinvolti nell'azione o ci arrestiamo completamente a riflettere. D'altra parte non dobbiamo sopravvalutare la riflessione come mezzo di autoconoscenza. Se da un lato il contenuto di uno stato di coscienza ci è dato immediatamente, dall'altro il senso di tale contenuto spesso ci sfugge. Se io sono spaventato ho paura, anzi sono paura, ma non so cosa è la paura, io so soltanto che ho paura. In effetti la conoscenza che noi abbiamo di noi stessi è indiretta e mediata; come dice *M. Merleau-Ponty* "essa è una costruzione e dobbiamo decifrare il nostro comportamento come decifriamo quello dell'altro". Tuttavia è innegabile che la *riflessione* ci dia un certo sapere di noi. Perché la riflessione sia valida, occorre che il vissuto sul quale si riflette non venga immediatamente trascinato dal flusso di coscienza, occorre invece che rimanga identico a se stesso attraverso questa corrente di divenire.

Come dice *E. Husserl*, noi dobbiamo fondare la validità della riflessione sulla ritenzione (*retention*), funzione che non deve essere confusa con la memoria, poiché è essa stessa fondamento e condizione del ricordare. Attraverso la ritenzione, l'esperienza vissuta continua ad essermi data "in persona" con uno stile diverso, cioè con le modalità del "non più".

La paura di ieri esiste ancora per me implicitamente, poiché con la memoria posso riafferrarla, datarla, localizzarla, trovarle scuse e motivazioni. E se affermo che questa paura presente, ritenuta in seno al mio presente vivente, è modificata rispetto alla paura originaria di ieri (e ciò in base alla legge sperimentale della degradazione dei ricordi), questa affermazione significa che io, in profondità, ho ancora in certo modo la paura immodificata, originaria, per poterla paragonare alla paura passata di cui la mia memoria m'informa. L'oggetto paura è lo stesso attraverso le rievocazioni successive che posso farne, poiché è della stessa paura che io parlo. In questo modo è possibile la riflessione che tenta di restituire il vissuto di cui si tratta (la paura) descrivendolo nel modo più adeguato possibile. La riflessione deve essere la ripresa descrittiva del vissuto stesso, colta come presenza per la coscienza attuale di chi lo descrive.

Nel rivolgere la riflessione verso il mondo noi ci accogliamo che esso si costituisce per noi in rapporto con le nostre operazioni intenzionali, con i movimenti cinestesici del nostro corpo, con le cinestesi dei nostri organi di senso. Noi siamo coscienti del nostro corpo come esistente, esso ci è dato come impegno e presenza nel mondo, come punto di vista della nostra coscienza sulle cose e sugli altri.

D'altra parte la percezione del nostro corpo come essere vivente animato, come centro di tutte le relazioni, fa sì che la coscienza colga se stessa come unità, attività, identità con se stessa, cioè come *Selbstlichkeit*, come io o polo soggettivo di ogni esperienza.

Il corpo consente alla coscienza di avere un mondo, l'inserisce nel mondo, esso è il nostro punto di vista sul mondo, esso non è una cosa ma è l'accesso alle cose stesse.

Attraverso l'esperienza corporea la coscienza coglie la propria identità, la propria ipseità, la propria durata nel tempo.

In breve, definiremmo la coscienza come uno stato di veglia, caratterizzato dall'assimilazione e dalla consapevolezza dei vissuti normali e dal sentimento della propria identità.

## **I DISTURBI DELLA COSCIENZA**

### **Gli stati confuso-onirici**

La psichiatria classica ha descritto un certo numero di sindromi e stati confusionali la cui caratteristica fondamentale è la perdita della lucidità della coscienza, cioè una compromissione globale dello stato di vigilanza. Queste sindromi hanno spesso una patogenesi tossi-infettiva, comunque organica. Questi stati sono tipici delle encefaliti o delle compromissioni tossiche dell'encefalo sul modello dei vari tipi d'ebbrezza indotti da tossici neurotropi (alcol soprattutto).

Si tratta di stati sognanti o, come aveva detto *Lasègue* circa cento anni fa, di sogni patologici. Lo stato confusionale è una *modalità particolare* della modalità generale di essere cosciente, cui corrisponde la possibilità di costituire un mondo onirico: noi la possiamo soltanto paragonare, ma non identificare, con il sonno e l'attività onirica normali. *Il confuso non dorme*, la sua motilità è conservata, talvolta è accentuata ed esprime atteggiamenti, movimenti, gesti, un particolare rapporto con il mondo; possiamo anzi dire che il soggetto confuso mima la vita attiva e talvolta mima il lavoro, come accade nel caso dell'onirismo professionale.

Le cose del mondo si danno ancora al soggetto, seppure deformate, e l'orizzonte percettivo della vita non appare particolarmente ristretto, quello che muta invece è il tipo di rapporto che intercorre fra le cose percepite e le immagini. Infatti il flusso percettivo si mescola con il flusso rappresentativo e pertanto percezioni reali e immagini mentali si confondono, si embricano e si presentano alla coscienza intrecciate saldamente in modo inestricabile e non appaiono più distinguibili da parte del soggetto. L'evidenza delle cose muta profondamente; l'evidenza di cui parliamo esprime semplicemente il darsi delle cose nello scorrere temporale della vita percettiva e immaginativa, sia rivolto all'esterno (al mondo) sia rivolto all'interno (all'io). Il flusso temporale della vita percettiva è turbato (si hanno sentimenti soggettivi di arresto, di rallentamento, di accelerazione del tempo): il sentimento del tempo, in quanto durata, è sconvolto e di conseguenza l'ordine cronologico è compromesso. Tutta la successione di evidenze che motiva la serie di riflessioni è alterata fino all'ultima evidenza, quella della inalienabilità della nostra posizione nel presente evidente, cui corrisponde una palese consapevolezza di noi stessi; tale evidenza riguarda l'implicita assunzione che noi facciamo delle cose del mondo, mentre la consapevolezza riguarda la stessa situazione come originaria collocazione del nostro essere-situati nel mondo.

Il rapporto tra il soggetto ed il mondo assume l'aspetto di una partecipazione del tutto estranea ai principi e alle categorie fondamentali della nostra logica abituale. Il confuso non assume un'altra logica ma si trova in presenza di vere e proprie fusioni emozionali alle quali la coscienza partecipa nella sua totalità indifferenziata.

Il soggetto resta affascinato dal fluire caleidoscopico delle immagini; la loro concatenazione scenica è animata da significati affettivi spesso intensi: ansietà, euforia, terrore o, a seconda dei casi, indifferenza o perplessità, indotte forse dalla consapevolezza di avere perduto ogni riferimento esistenziale. Il confuso vive uno spettacolo, ma è anche attore. Questa sorta di film annienta ogni altra possibilità o libertà, sopprime la partecipazione dell'autore che diventa ciò che vede e ciò che vive. L'onirismo è quasi sempre una esperienza di visualizzazione del vissuto che assorbe completamente lo sguardo dell'attore-spettatore. Giunti a questo punto viene fatto di chiedersi perché predomini l'aspetto visivo.

Bisogna innanzitutto sottolineare con *Binswanger*, l'*ocularità* delle nostre rappresentazioni più importanti: immagini ed archetipi hanno il registro visivo come registro prediletto.

*G. Durand*, nell'opera *Le strutture antropologiche dell'immaginario*, parla di "mescalizzazione" naturale.

Come la mescalina trascrive su un registro visivo gli stimoli uditivi, c'è in noi un'attitudine naturale a tradurre ogni percezione, ogni traccia sensoriale, in immagini visive. Quest'attitudine nel confuso viene esasperata. Mentre l'udito si libera più difficilmente della visione dell'utilitarismo e resta più a lungo un semplice recettore di segnali, l'acutezza visiva si estende molto più lontano di quella uditiva.

Strettamente connessa con l'alterazione del senso del tempo è l'alterazione del senso dello spazio: la realtà umana è spaziale nella sua natura, nel suo essere nel mondo; nell'esperienza confusionale i rapporti possibili con le cose, che nello stato di veglia sono dominati dalla lontananza e dalla vicinanza delle cose utilizzabili, sono sconvolti e viene compromessa anche la posizione stessa del corpo del soggetto. La distanza e le prospettive, che fissano il soggetto in un luogo, mutano radicalmente ed il soggetto perde la possibilità di considerare il proprio corpo come presente in un determinato punto, o meglio come punto zero, di ogni esperienza rispetto al mondo esterno. Il

disturbo investe perciò il vissuto corporeo e, nell'ambito del flusso di esperienze oniriche, si costituiscono nuovi significati. I rapporti corpo-mondo vengono vissuti secondo una modalità insolita che può tradursi in alterazioni della schema corporeo, nella distruzione dei confini del corpo col mondo esterno. Lo spazio personale si confonde con lo spazio generale, e le frontiere dell'io diventano labili e fluttuanti, il corpo si deforma, si espande o si rattrappisce; l'integrazione della coscienza del corpo con lo spazio, nel quale si percepiscono le cose, può assumere forme che non hanno alcuna analogia con l'esperienza corporea normale.

Qualche esperienza vissuta nel corso di stati confusionali tossi-infettivi può richiamare fenomeni che compaiono durante esperienze mistiche di annullamento del corpo, di espansione della coscienza, di oblio.

Il soggetto che si trova in uno stato confusionale perde la capacità di dirigere la propria attenzione in modo tematico (la capacità di attenzione volontaria). Si potrebbe anche dire che la vita della coscienza ha perso il suo nucleo attenzionale e che la inerenza primo piano-sfondo si dissolve in un sistema differenziato e sincretico dove vari orizzonti si collocano sullo stesso piano: percezioni e immagini mentali, ricordi e desideri, motivazioni e angosce si penetrano reciprocamente, si convertono gli uni agli altri. Il reale diventa immaginario e l'immaginario reale in un mondo dove contano soltanto i significati soggettivi. Si delinea così una sorta di spettacolo dove prevale la visualizzazione di ogni tipo di esperienza e che sostituisce l'esistenza reale. Il crollo delle categorie logiche e la perdita delle prospettive noetiche impediscono al soggetto di sottrarsi ad una esperienza così radicalmente soggettiva. Identificato col flusso di esperienze che lo travolge, il soggetto perde ogni possibilità di essere nel mondo e di essere con gli altri: nulla vi è di più personale, di più solipsistico di uno stato confuso-onirico, nulla racchiude di più un essere in una solitudine irrimediabile da cui non può essere richiamato in alcun modo, nulla è così alieno dall'essere condiviso, dall'essere penetrato e compreso dagli altri. Questo mondo onirico senza mondo, questo spettacolo che ha sostituito l'esistenza reale è sempre presente, senza alcuna possibilità di essere neutralizzato dalle distanze, dalle prospettive, dalle categorie, dalla riflessione che potrebbero sottrarre il soggetto al dominio vertiginoso di una esperienza così singolare.

L'io della coscienza confusa si trova solo con se stesso ed ha perduto la facoltà di trascendere. Identificandosi con il flusso che lo trascina, il confuso perde ogni possibilità di essere presente nel mondo, di essere con gli altri, di essere per sé; la coscienza del confuso non è, per usare una metafora bergsoniana, “mano aperta, ma soltanto un pugno chiuso”. Il confuso è assente, ha perduto l'accesso al mondo, cioè la possibilità di creare un mondo; un'esperienza analoga può accadere anche a noi, quando, risvegliandoci, non sappiamo più chi siamo né dove siamo e restiamo per un istante perplessi davanti all'abisso del nulla. Ma nel confuso questo abisso non è puro nulla: vissuti e fantasmi che sorgono dal profondo lo popolano senza poterlo colmare; sono le immagini che affascinano e catturano il soggetto. I greci definivano il mondo dormiente o del sognatore come *idios kosmos* e lo consideravano inferiore al *koinos kosmos* o mondo comune della vita.

Dall'impossibilità del *nacherleben*, cioè del mettersi nei panni del confuso, deriva la difficoltà di descrivere uno stato siffatto.

Tutti i significati cambiano per il malato e diventano informulabili o incomunicabili. Il comportamento del malato si organizza in funzione di questi significati estranei a noi ed al nostro orizzonte culturale e sociale: la sua condotta ci appare opaca come la sua coscienza.

Ma ciò che noi riteniamo non comprensibile (nel senso jaspersiano del termine) o non significativo (e formuliamo questo giudizio ponendo ciò che giudichiamo in rapporto ad un contesto supposto significativo e comprensibile) può avere un senso qualora venga considerato da un altro punto di vista, cioè in rapporto ad un altro contesto personale e culturale.

L'esperienza confusionale è una esperienza mentale *sui generis* che costituisce il suo universo, diversissimo da quello razionale, ma riconducibile pur sempre ad un'attività creatrice di forme, nelle quali il “nostro mondo quotidiano” perde senso e valore.

### **Gli stati crepuscolari ed oniroidi**

Fra gli stati confuso-onirici e gli stati crepuscolari oniroidi esistono rapporti molto stretti, i confini che li separano sono tenui e i punti di passaggio sono così numerosi che spesso è difficile distinguere gli uni dagli altri. Se però limitiamo il nostro studio a determinati stati, quali gli episodi epilettici ed isterici di tipo crepuscolare, le fughe amnesiche ed ai casi, peraltro molto rari, di sdoppiamento della personalità, la distinzione fra i due gruppi di disturbi della coscienza risulta ancora possibile, perlomeno pensabile.

Gli stati confusionali, di cui abbiamo parlato precedentemente, costituiscono una sorta di sonno ipnotico, relativamente più aperto verso il mondo del sonno fisiologico, ma caratterizzato soltanto da brevi incursioni verso la realtà; tali stati fondano esperienze di tipo solipsistico, cioè attratte dal polo soggettivo della relazione io-mondo che costituisce la categoria della realtà e sono caratterizzati dall'annientamento del polo oggettivo.

Al contrario, nell'esperienza crepuscolare, il mondo, in quanto orizzonte dell'esperienza della coscienza, non viene annientato ma si manifesta alla coscienza come ristretto e la coscienza mantiene un certo rapporto intenzionale con questo mondo ristretto, rapporto che assume tuttavia un significato particolare.

Posta questa differenza fondamentale fra i due gruppi di alterazioni della coscienza, esaminiamo ora qualche caratteristica del comportamento quale si rileva negli stati crepuscolari. I soggetti che si trovano in uno di questi stati tendono ad assumere atteggiamenti che richiamano modelli arcaici di comportamento, in un certo senso preformati, osservabili in numerose specie animali, anche ad un basso livello della scala zoologica e talvolta riproducibili sperimentalmente mediante stimolazioni ed ablazioni di determinati distretti dell'ipotalamo e del rinencefalo. Dal punto di vista psicomotorio, possiamo osservare, da un lato comportamenti del tipo *Totstellreflex*, fino ad atteggiamenti catatonici, dall'altro reazioni *Bewegungsturm*, fino alla scarica epilettiforme. È spesso presente in questi atteggiamenti un significato finalistico di difesa che spesse volte si realizza attraverso modalità espressive altamente ridondanti; altre volte, invece, l'atteggiamento del soggetto è apparentemente normale.

Alcuni di questi comportamenti, ad esempio gli stati crepuscolari isterici, sono percorsi da una corrente di intenzionalità e possiamo considerarli come comportamenti di tipo magico, messi in atto dal soggetto per eludere determinati aspetti del mondo circostante che gli appaiono insopportabili, sgradevoli, difficili. Quando tutte le strade appaiono sbarrate e le difficoltà insormontabili, il soggetto cerca di cambiare il mondo, cerca cioè di vivere il mondo come se i rapporti fra le cose fossero retti da legami di tipo magico e non di tipo causale. Davanti ad un mondo così mutato certi atteggiamenti emotivi rappresentano un modo per fuggire dalla realtà, una scappatoia, una sorta di trucco. Non importa se certi atteggiamenti possono aggravare una situazione già precaria di per sé, essi si propongono di annullare il mondo o di annullarsi di fronte al mondo scomparendo da lui. Tutti questi comportamenti, inadeguati alla realtà, sono tentativi operati dalla coscienza per adattarsi ad un mondo che non è più il mondo normale, il mondo della utensilità e della percezione normale, ma un mondo dove i significati magici si sostituiscono a quelli oggettivi. L'essenza di questi comportamenti è un fenomeno di credenza e la coscienza non si limita a proiettare significati affettivi nel mondo circostante, ma vive nel mondo che essa stessa ha costituito.

Se analizziamo più a fondo alcuni stati crepuscolari, possiamo cogliervi determinate strutture di comportamento che ci rendono meno incomprensibile ciò che a prima vista appare impenetrabile. Per fare ciò dobbiamo porre mente alla temporalità dell'io.

La coscienza, considerata da un certo punto di vista, è soprattutto durata, è temporalità che vive come presenza, ma può modificarsi e proiettarsi nel futuro o ripresentificare il passato. Inerisce pertanto alla coscienza la peculiarità di essere una modificazione continua. Questa peculiarità fonda l'impossibilità della coscienza di coincidere simmetricamente con se stessa: questa caratteristica della coscienza viene definita da *E. Husserl* come "flusso eracliteo". Queste considerazioni sono fondamentali per comprendere il continuo e dialettico divenire della coscienza, l'impossibilità

dell'autocoincidenza dell'io, cioè la capacità del soggetto di uscire da se stesso. Tale perenne mutamento si fonda sulla modificazione temporale, sempre in atto in ogni soggetto vivente e che si articola nelle proiezioni di passato, presente, futuro.

Il concetto di modificazione costituisce quello di libertà intesa come possibilità di fare ciò che si vuole, mentre quella di durata sancisce l'identità della coscienza con se stessa: "La durata interiore è la vita continua di una memoria che prolunga il passato nel presente" (*H. Bergson: La Pensée et le mouvant*). Senza questa sopravvivenza del passato nel presente non ci sarebbe durata, ma solo istantaneità; senza la capacità di progettarsi nel futuro, cioè di uscire da se stessi, non ci sarebbe libertà. L'essere una modificazione in atto è la caratteristica di ogni soggettività; l'asimmetria intenzionale è il principio di questa modificazione.

Un soggetto che si trovi in uno stato crepuscolare (*Eingeengtes Bewusstsein*) è un soggetto che ha perduto la propria libertà e la propria asimmetria intenzionale, è un soggetto che coincide con se stesso, incapace di uscire da se stesso, è un soggetto in cui il flusso della temporalità si è arrestato e pertanto viene bloccato in un atteggiamento o in un comportamento stereotipato. L'orizzonte del mondo, o piuttosto ciò che resta dell'orizzonte, mantiene tuttavia una certa coerenza significativa. Il movimento di abbracciare il mondo, che è lo sguardo umano e costituisce l'orizzonte, è limitato.

Il soggetto non può cambiare e rimane prigioniero di questo orizzonte ristretto nell'ambito del quale conduce una quasi-vita in apparenza normale. Si determina una frattura fra la storia passata e l'esperienza presente vissuta dal soggetto. Quest'ultima s'inserisce, come corpo estraneo nella staticità del soggetto e viene dimenticata, poiché è radicalmente separata dalla trama dell'esistenza. Tuttavia la quasi-apertura verso il mondo della coscienza crepuscolare consente all'esperienza vissuta del soggetto di essere colta dall'osservatore.

Il restringimento dell'orizzonte e della coscienza ad esso correlata può essere inteso anche come una dominanza assoluta della figura nei confronti dello sfondo nell'ambito dei fenomeni che cadono sotto la percezione del soggetto. La metafora di figura e sfondo può essere riferita alla prevalenza di un ristretto cerchio di rappresentazioni e all'impossibilità del malato di passare volontariamente da questa ad altre.

Si realizza così un atteggiamento di tipo primitivo e "concreto" inteso nel senso di *Goldstein*, nel quale il pensiero è determinato da qualche esperienza, oggetto o stimolo immediati e non può procedere oltre.

---

## Bibliografia di riferimento

- Bergson H. Les deux sources. Paris: P.U.F. 164 Ed; 1967*  
*Bergson H. Matière et mémoire. Paris: P.U.F. 72 Ed; Paris 1965*  
*Bergson H. La Pensée et le mouvant. Paris: P.U.F. 63 Ed; Paris 1965*  
*Binswanger L. Grundformen und Erkenntnis menschlichen Daseins. Zürich: Nihaus 1942*  
*Durand G. Le strutture antropologiche dell'immaginario. Bari: Dedalo Libri 1972*  
*Goldstein K. Der Aufbau des Organismus. Einführung in die Biologie unter besonders Berücksichtigung der Erfahrungen am kranken Menschen. Nijhoff; Haag in Oberbayern 1934*  
*Husserl E. Leçon pour une phénoménologie de la conscience intime du temps (trad. franc.). Paris: P.U.F. Ed 1964*  
*Husserl E. La crisi delle scienze europee e la fenomenologia trascendentale (trad. ital.). Milano: Il Saggiatore 1968*  
*Jaspers K. Psicopatologia generale (trad. ital.). Bologna: Cappelli, 1972.*  
*Lasègue K. (citato da Ey H.). Etudes psychiatriques. Paris: Tomo III; Desclée de Bronwer 1954*  
*Merleau Ponty M. Phénoménologie de la perception. Paris: Gallimard 1945*

## Dalla letteratura internazionale

A cura di Paola Torelli

### **Prognosis of migraine headaches in adolescents: a 10-year follow-up study**

Monastero R, Camarda C, Pipia C, Camarda R

Gli autori di questo studio si sono proposti di determinare, in un gruppo di adolescenti della popolazione generale, l'andamento a lungo termine dell'emigrania e di identificare i possibili fattori prognostici positivi e negativi. Nel 1999 i ricercatori hanno ricontattato 55 degli 80 soggetti che, intervistati per la prima volta nel corso di uno studio epidemiologico condotto nella popolazione generale del sud Italia nel 1989, erano stati trovati affetti da emigrania; le persone che hanno partecipato al follow-up avevano al momento della prima intervista un'età compresa tra 11 e 14 anni. L'intervista e l'esame obiettivo sono stati effettuati da un neurologo e la diagnosi di emigrania è stata formulata secondo i criteri della classificazione della International Headache Society (IHS) del 1988. La presenza di possibili fattori prognostici negativi e la persistenza dell'emigrania al follow-up sono stati valutati attraverso l'analisi logistica di regressione. Dall'analisi dei dati del 1999 è emerso che dei 55 soggetti affetti da emigrania nel 1989, il 41.8% soffriva ancora di emigrania al follow-up, il 38.2% non riferiva più crisi di cefalea e il 20% descriveva una cefalea di tipo tensivo e non più una forma di emigrania. Solo le forme di emigrania senza aura sono state diagnosticate sia al *baseline* che al *follow-up*, mentre i disordini emigranici (che nella prima versione della classificazione della IHS erano codificati al punto 1.9 e nell'attuale classificazione del 2004 sono denominati "emigrania probabile" – punto 1.6.1) e le forme di cefalea non classificabili non sono state rilevate, come tali, al follow-up. La familiarità positiva per emigrania è un fattore prognostico negativo per la persistenza dell'emigrania dopo 10 anni di *follow-up* (odds ratio [OR] = 7.0; intervalli di confidenza [IC] 95%: 1.7-26.8). L'aumento del rischio è confermato se si considerano separatamente i soggetti affetti da emigrania senza aura e da emigrania con aura. Gli autori concludono che l'emigrania in soggetti adolescenti ha una prognosi favorevole, ma la presenza di un familiare affetto dalla stessa forma di cefalea rappresenta un fattore prognostico negativo sia per le forme con aura che senza aura.

*Neurology 2006;67:1353-6*

### **Acute hypothalamic stimulation and ongoing cluster headache attacks**

Leone M, Franzini A, Broggi G, Mea E, Cecchini AP, Bussone G

La cefalea a grappolo è una delle forme più severe di cefalea primaria. Alcuni anni fa è stato proposto, da un gruppo italiano, di trattare le forme di cefalea a grappolo cronica "intrattabili" mediante la *deep brain stimulation* (DBS) effettuata a livello dell'ipotalamo posteriore. Gli stessi autori hanno indagato se la DBS può essere utilizzata come "sintomatico", cioè se è in grado di bloccare i singoli attacchi di cefalea a grappolo. Il gruppo oggetto di questa valutazione è rappresentato da 16 pazienti (14 uomini – età mediana 43 anni; min. 25 anni, max 70 anni) affetti da cefalea a grappolo cronica resistente ai trattamenti farmacologici e con una ricorrenza quotidiana degli attacchi da almeno 1 anno. Due erano affetti da una forma cronica primitiva e gli altri da una cefalea a grappolo cronica secondariamente cronicizzata. L'esame obiettivo neurologico, la RMN cerebrale e l'Angio-RMN cerebrale (venosa e arteriosa) erano normali nell'intero campione. Tutti i pazienti erano psicologicamente stabili e le donne non erano gravide al momento dell'intervento. Tutti, dopo aver dato il loro consenso scritto, sono stati sottoposti ad un trattamento con DBS a

livello dell'ipotalamo posteriore ipsilaterale al dolore. Per valutare l'eventuale effetto "sintomatico" della DBS, ogni soggetto è stato "trattato" durante 6 attacchi con una stimolazione monopolare (3 crisi) e bipolare (3 crisi) e l'intervallo di tempo tra 2 stimolazioni doveva essere di almeno 6 ore. Nei 2 pazienti con un impianto bilaterale è stata studiata la risposta in ciascun lato. Lo studio è stato condotto in aperto perché i pazienti erano in grado di definire se l'elettrodo era attivo oppure no e non è stato possibile effettuare una stimolazione "sham" (placebo). La metodologia adottata è stata la seguente: subito dopo aver impiantato l'elettrodo a livello ipotalamico lo stimolatore è stato spento. Alla comparsa della prima crisi l'elettrodo è stato posizionato in "on" nella modalità bipolare e la funzione è stata mantenuta per almeno 5 minuti dopo la scomparsa del dolore e comunque per non più di 20 minuti. La procedura è stata effettuata in 3 attacchi consecutivi. Sette-quattordici giorni dopo l'intervento, la stimolazione erogata dall'elettrodo è stata impostata sulla modalità monopolare continua (quella utilizzata per prevenire gli attacchi), ma a bassa ampiezza; questo parametro è stato gradualmente aumentato fino al raggiungimento dell'ampiezza minima efficace e priva di effetti collaterali. Durante il periodo di incremento del voltaggio, gli attacchi di cefalea a grappolo sono stati trattati aumentando bruscamente l'ampiezza subito dopo l'insorgenza del dolore. Dopo 5 minuti la scomparsa del dolore, o comunque dopo non più di 20 minuti, l'impostazione dell'elettrodo è stata riportata a quella presente prima della crisi e questa procedura è stata ripetuta in 3 attacchi consecutivi. Durante la stimolazione ad effetto "sintomatico", sia in modalità bipolare che monopolare, è stata registrata l'intensità del dolore ogni 5 minuti mediante una scala analogico visiva. Inoltre, sono stati monitorati la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca, la sudorazione e altri parametri neurologici e generali. La frequenza di stimolazione è di 180 Hz (quella risultata efficace nel trattamento preventivo) e la massima ampiezza tollerata dai pazienti è compresa tra 4 e 5 V. I pazienti sono stati informati che potevano ritirare il loro consenso in ogni momento e che era disponibile un farmaco per il trattamento della crisi (sumatriptan sottocute oppure indometacina intramuscolo nel caso di 2 pazienti in cui il sumatriptan era inefficace). Come parametro di efficacia è stata considerata significativa la riduzione dell'intensità del dolore, rispetto all'inizio della crisi, di almeno il 50%. Sono stati studiati 136 attacchi. In 28 crisi la stimolazione è stata sospesa entro 10 minuti in quanto non tollerata dal paziente – malessere generale, sudorazione generalizzata, vertigini, diplopia o altri disturbi visivi – e in nessuna di queste, non considerate nell'analisi, la stimolazione è stata efficace. Tutti i soggetti, eccetto 1, non hanno tollerato almeno una stimolazione. Lo studio è stato portato a termine in 108 (79.4%) attacchi: 54 con stimolazione monopolare e 54 bipolare. La riduzione dell'intensità del dolore di almeno il 50% è stata ottenuta in 25 (23.1%) attacchi e in 17 è stata osservata la risoluzione della crisi. L'efficacia non è differente nelle stimolazioni monopolari e bipolari. Per quel che riguarda la tollerabilità, tutti i soggetti hanno riportato malessere generale, diplopia o disturbi visivi durante l'applicazione della metodica. La pressione arteriosa diastolica era  $128 \pm 7.8$  mm Hg prima della stimolazione e  $131 \pm 10.0$  mm Hg dopo 15 minuti dall'inizio del trattamento ( $p = 0.015$ ); la pressione arteriosa diastolica era  $82 \pm 5.0$  mm Hg prima e  $84 \pm 10.7$  mm Hg dopo 15 minuti di stimolazione ( $p = 0.045$ ). La frequenza cardiaca non era significativamente modificata dal trattamento. I risultati dello studio indicano che la stimolazione ipotalamica ad alta frequenza, che probabilmente determina un'inibizione localizzata dell'attività neuronale, non è efficace come "trattamento sintomatico" delle crisi di cefalea a grappolo. La discrepanza tra l'azione sintomatica e preventiva della DBS suggerisce che la stimolazione ipotalamica cronica in soggetti con cefalea a grappolo cronica resistente ai trattamenti farmacologici agisce tramite meccanismi complessi che probabilmente implicano il *reset* di circuiti che coinvolgono altre strutture cerebrali oltre il sistema trigeminale e l'ipotalamo.

*Neurology* 2006;67:1844-5

**The genetic spectrum of a population-based sample of familial hemiplegic migraine**

Thomsen LL, Kirchmann M, Bjornsson A, Stefansson H, Jensen RM, Fasquel AC, Petursson H, Stefansson M, Frigge ML, Kong A, Gulcher J, Stefansson K, Olesen J

L'emicrania emiplegica familiare (EEF) è un raro sottotipo di emicrania con aura caratterizzata dalla presenza, durante l'aura, di deficit motori focali, transitori e reversibili. Nei soggetti affetti da EEF sono stati identificati, ad oggi, 3 geni portatori di mutazioni: il gene CACNA1A (EEF tipo 1), il gene ATP1A2 (EEF tipo 2) e il gene SCN1A (EEF tipo 3). L'obiettivo di questo studio è valutare la tipologia delle mutazioni presenti in soggetti con EEF identificate nella popolazione generale danese costituita da 5.2 milioni di abitanti. La diagnosi di EEF è stata formulata in accordo ai criteri della *International Classification of Headache Disorders* e tutti i soggetti affetti sono stati sottoposti ad un esame obiettivo generale e neurologico effettuato da un medico. Sono stati identificati 147 soggetti con EEF appartenenti a 44 famiglie differenti. Hanno partecipato allo studio 43 famiglie. L'analisi di linkage ha evidenziato un legame con il locus sul cromosoma 19 (EEF tipo 1) e una probabile relazione con il locus sul cromosoma 1 (EEF tipo 2), mentre non sono stati descritti soggetti con mutazioni a carico del cromosoma 2 (EEF tipo 3). Inoltre, i ricercatori hanno analizzato le sequenze degli esoni e delle regioni *promoter* dei geni CACNA1A e ATP1A2 e hanno effettuato uno screening per la mutazione Q1489K nel gene SCN1A. In 3 famiglie sono state identificate mutazioni nel gene CACNA1A e di queste 2 erano già state segnalate (R583Q e T666M), mentre una non era mai stata descritta (C1369Y). Il gene ATP1A2 è risultato mutato in 3 famiglie e in questi casi la mutazione non era stata rilevata in precedenza (mutazione V138A, mutazione R202Q e mutazione R763C). In nessun caso è stata identificata la mutazione Q1489K nel gene SCN1A. Questo studio dimostra che solo il 14% (6/42) delle famiglie della popolazione generale danese con EEF è portatrice di una mutazione sui geni CACNA1A o ATP1A2 e in tutti i casi si tratta di famiglie ampie con più soggetti portatori di questo tipo di cefalea. Negli altri casi, in cui non è stata rilevata alcuna mutazione nota, si tratta di gruppi familiari ristretti. Questi dati supportano l'ipotesi che l'EEF sia un disturbo determinato da una maggiore eterogeneità genetica rispetto a quanto fino ad ora descritto.

*Brain* 2007;130:346-56

**Comorbidity in Finnish migraine families**

Artto V, Wessman M, Nissila M, Sako E, Liukkonen J, Teirmaa H, Harno H, Havanka H, Ilmavirta M, Palotie A, Farkkila M, Kallela M

Molte ricerche hanno evidenziato una comorbilità tra emicrania ed altre patologie. L'obiettivo di questo studio è valutare la comorbilità tra emicrania ed altri disturbi in famiglie finlandesi in cui un membro è affetto da questa forma di mal di testa. Sono stati considerati 1000 soggetti consecutivi che hanno partecipato al *Finnish Migraine Gene Project*. A tutti è stato chiesto di riportare le patologie croniche di cui erano affetti, oltre all'emicrania e alla cefalea. I soggetti con emicrania (n = 678) hanno descritto più frequentemente, rispetto ai loro parenti non emicranici (n = 322) ipertensione arteriosa (odds ratio [OR] 1.43, intervalli di confidenza [IC] 95%: 1.02-2.01), allergia (OR 1.83, IC 95%: 1.34-2.51) e disturbi psichiatrici (OR 4.09, IC 95%: 2.11-7.92). L'analisi per sottogruppi ha dimostrato che le donne affette sia da emicrania senza aura che con aura hanno più frequentemente altri disturbi di salute oltre alla cefalea. Un dato interessante, che merita successivi approfondimenti, è rappresentato dall'osservazione che i maschi emicranici presentano un'associazione significativa con ictus ed epilessia.

*J Headache Pain* 2006;7:324-30

**Validation of the deCODE Migraine Questionnaire (DMQ3) for use in genetic studies***Kirchmann M, Seven E, Bjornsson A, Bjornssdottir G, Gulcher JR, Stefansson K, Olesen J*

Gli autori di questa ricerca hanno studiato l'affidabilità diagnostica della terza versione di un questionario denominato *deCODE Migraine Questionnaire* (DMQ3) utilizzato comunemente in Danimarca come supporto all'intervista condotta da un medico per porre la diagnosi di emicrania con aura e di emicrania senza aura. Il questionario è stato validato in un campione costituito da 200 soggetti selezionati da famiglie di emicranici che si sono rivolti ad uno specialista per una visita. La diagnosi di emicrania è stata posta in base ai criteri della *International Classification of Headache Disorders* (seconda edizione, 2004) mediante un'intervista telefonica validata effettuata da un medico. Il campione è costituito da 50 pazienti con emicrania senza aura, da 50 pazienti affetti da emicrania senza aura e da emicrania con aura, da 50 soggetti con emicrania con aura e da 50 individui di controllo. Ciascun partecipante ha ricevuto per posta una copia del DMQ3. La diagnosi effettuata in base alle risposte al questionario DMQ3 è stata confrontata con quella posta dal medico in seguito all'intervista telefonica. Il questionario ha, per l'emicrania in generale, una sensibilità del 99% (109/110), una specificità dell'86% (32/37) e un indice K pari a 0.89. La maggiore concordanza tra la diagnosi posta dal medico e la diagnosi formulata in base al questionario è stata descritta per l'emicrania con aura associata o non associata alla forma senza aura: infatti, la sensibilità è pari a 92% (71/77), la specificità è 93% (65/70) e l'indice K è 0.85. Per quel che riguarda la diagnosi di emicrania senza aura la sensibilità è pari a 91% (30/33), la specificità a 93% (106/114) e l'indice K è 0.80. La minor accuratezza diagnostica è emersa per i casi di emicrania senza aura associati ad emicrania con aura in cui la sensibilità è risultata pari a 63% (24/38), la specificità a 92% (100/109) e l'indice K è 0.57. Gli autori concludono che il questionario DMQ3 può essere considerato uno strumento valido ed affidabile per la formulazione della diagnosi di emicrania nell'ambito di studi genetici.

*Eur J Neurol 2006;13:1239-44*