

# CONFINIA CEPHALALGICA *et* NEUROLOGICA

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

*Indexed in Scopus, EMBASE (Elsevier) and Bibliovigilance*

[www.cefalea.it](http://www.cefalea.it)

MATTIOLI 1885



# CONFINIA CEPHALALGICA ET NEUROLOGICA

ORGANO DELLA FONDAZIONE C.I.R.N.A. ONLUS  
CENTRO ITALIANO DI RICERCHE IN NEUROSCIENZE AVANZATE

## EDITORIAL BOARD

### FOUNDING EDITOR

Giuseppe Nappi (Pavia, Roma)

### EDITOR-IN-CHIEF

Francesco Maria Avato (Ferrara)

### CO-EDITORS

Vincenzo Guidetti (Roma)  
Pier Giuseppe Milanese (Pavia)  
Giorgio Sandrini (Pavia)  
Cristina Tassorelli (Pavia)

### ADVISORY BOARD

Ishaq Abu Arafah (Aberdeen UK)  
Colette Marie Andrée (Zurigo, Basilea)  
Marco Arruda (Riberão Preto)  
Giampaolo Azzoni (Pavia)  
Giacinto Bagetta (Cosenza)  
Umberto Balottin (Pavia)  
Veronika Baltzer (Concepción)  
Nelson Barrientos (Santiago del Cile)  
Maurizio Bejor (Pavia)  
Giorgio Bono (Pavia, Varese)  
Carlos Bordini (Riberão Preto)  
Mario Borghese (Cordoba)  
Daniele Bosone (Pavia)  
Claudio Buccelli (Napoli)  
Marco Carotenuto (Napoli)  
Audrey Craven (Dublino)  
Egidio D'Angelo (Pavia)  
Federico Dajas (Montevideo)  
Sebastian Drottning (Oslo)  
Maurizio Evangelista (Roma)  
Viktor Farkas (Budapest)  
Diego Franciotta (Pavia)  
Rosa Maria Gaudio (Ferrara)  
Armando Genazzani (Novara)  
Antonio Guidi (Roma)  
Faycal Hentati (Tunisi)  
José Miguel Lainez (Valenza)  
Giovanni Pietro Lombardo (Roma)  
Raffaele Manni (Pavia)  
Tali Eidiltz Markus (Tel Aviv)  
Paolo Mazzarello (Pavia)  
Mario Medici (Montevideo)  
Giuseppe Micieli (Pavia)  
Arrigo Moglia (Pavia)  
Dimos Mitsikostas (Atene)  
Enrico Montanari (Parma)  
José Pereira Monteiro (Oporto)

Massimo Musicco (Milano)  
Rossella E. Nappi (Pavia)  
Aynur Ozge (Mersin)  
Luis Horacio Parodi (Cordoba)  
Emilio Perucca (Pavia)  
Ennio Pucci (Pavia)  
Plinio Richelmi (Pavia)  
Gianluigi Riva (Pavia, Dublino)  
Jorge Salerno-Uriarte (Varese, Asunción)  
Marjolijn J. Sorbi (Utrecht)  
Leopold Saltuari (Innsbruck)  
Gerardo Sangermano (Salerno)  
Eidiltz Markus Schneider (Tel Aviv)  
Jean Schoenen (Liegi)  
Aksel Siva (Istanbul)  
Santiago Spadafora (Buenos Aires)  
Tim Steiner (London, Trondheim)  
Mario Giovanni Terzano (Parma)  
Roberto Thomas (Roma)  
Livio Pietro Tronconi (Pavia)  
Massimiliano Valeriani (Roma)  
Luciano Vasapollo (Roma)  
Tomaso Vecchi (Pavia)  
Pierangelo Veggiotti (Pavia, Milano)  
Carlo Ventura (Bologna)  
Nathan Watenberg (Tel Aviv)  
Alessandro Zanasi (Bologna)  
Nicola Zerbinati (Pavia, Varese, Buenos Aires)

### ASSOCIATE EDITORS

Francisco Aguilar (Città del Messico)  
Fabio Antonaci (Pavia)  
Maurizio Bejor (Pavia)  
Filippo Brighina (Palermo)  
Deusvenir de Souza Carvalho (San Paolo)  
Letizia Casiraghi (Pavia)  
Domenico Cassano (Salerno)  
Florencio Vicente Castro (Badajoz)  
Cristina Cereda (Pavia)  
Mauro Ceroni (Pavia)  
Alfredo Costa (Pavia)  
Martinez De Carnero Calzada Fernando (Roma)  
Stefania de Matteo (Roma)  
Cherubino Di Lorenzo (Milano, Roma)  
Vittorio Di Piero (Roma)  
Cecilia Ferronato (Ferrara)  
Maria de Lourdes Figuerola (Buenos Aires)  
Lourdes Alicia Diaz Fernandez (La Habana)  
Roberto Fogari (Pavia)  
Rosario Iannacchero (Catanzaro)

Jera Kruja (Tirana)  
Franco Lucchese (Roma)  
Ion Moldovanu (Chisinau)  
Sofia Natriashvili (Tbilisi)  
Isabella Neri (Modena)  
Claudio Pacchetti (Pavia)  
Cristina Perez (Montevideo)  
Antonio M. Persico (Messina)  
Lino Potenza (Buenos Aires)  
Prab Prabhakar (London)  
Adina Roceanu (Bucarest)  
Grazia Sances (Pavia)  
Vittorio Scirucchio (Bari)  
Sabrina Signorini (Pavia)  
Mario Ireneo Sturla (Pavia)  
Michele Terzaghi (Pavia)  
Noemi Tinetti (Buenos Aires)  
Luigi Titomanlio (Parigi)  
Paola Torelli (Parma)  
Chanhez Charfi Triki (Sfax)  
Alexandre Veriano (San Paolo)  
Maurizio Versino (Pavia, Varese)

### SCIENTIFIC SECRETARY

Simonetta Adamanti (Parma)  
Marta Allena (Pavia)  
Natalia Arce Leal (Cordoba)  
Sandro Blasi Esposito (San Paolo)  
Sara Bottiroli (Pavia)  
Matteo Chiappedi (Pavia)  
Silvano Cristina (Pavia)  
Davide Maria Daccò (Pavia)  
Ilaria De Cillis (Pavia)  
Roberto De Icco (Pavia)  
Rui Duarte (Lisbona, Pavia)  
Alex Espinoza (Santiago del Cile)  
Federica Ferraroni (Parma)  
Caterina Ricupero (Pavia, Ciudad Bolívar)  
Salvatore Terrazzino (Novara)  
Federica Vasapollo (Roma)  
Michele Viana (Novara, Lugano)  
Cristina Voiticovschi-Iosob (Chisinau)

### DIRETTORE RESPONSABILE

Roberto Nappi (Pavia)

### DIRETTORE EDITORIALE

Massimo Radaelli (Fidenza)



MATTIOLI 1885

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

FONDAZIONE CIRNA ONLUS  
Editore  
Piazza castello 19, 27100 Pavia  
Fax 0382 520070  
E-mail: cirna@cefalea.it  
website: www.cefalea.it

REDAZIONE CONFINIA CEPHALALGICA ET NEUROLOGICA  
Sistema Museale di Ateneo,  
Museo per la Storia dell'Università,  
Strada Nuova 65 (Pavia)  
Cattedra di Storia della Medicina, Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento  
E-mail: museo.storico@unipv.it; paolo.mazzarello@unipv.it  
Tel.: +39.0382.984712 +39.0382.984707

### EDITORIAL OFFICE

Valeria Ceci  
E-mail: valeriaceci@mattioli1885.com

## SCOPO DELLA RIVISTA

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

## NORME PER GLI AUTORI

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

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

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

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

Il materiale in formato elettronico, accompagnato da una lettera con gli estremi per poter contattare facilmente gli Autori, dovrà essere inviato all'Editore: dr.ssa Valeria Ceci, Redazione Mattioli1885, all'indirizzo e-mail: [valeriaceci@mattioli1885.com](mailto:valeriaceci@mattioli1885.com), o via sito: [www.confiniacephalalgica.it](http://www.confiniacephalalgica.it), cliccando su *submission*, almeno 20 giorni prima della pubblicazione del numero (indicativamente metà febbraio; metà giugno, metà ottobre).

Tutto il materiale deve avere i seguenti requisiti:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

All'indirizzo [www.confiniacephalalgica.it](http://www.confiniacephalalgica.it), cliccando sulla sezione ARCHIVE, sono disponibili online i pdf dei fascicoli della rivista dal 2001 ad oggi



## Mattioli 1885

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

### DIREZIONE GENERALE

*Direttore Generale*  
Paolo Cioni  
*Vice Presidente e Direttore Scientifico*  
Federico Cioni

### DIREZIONE EDITORIALE

*Editing Manager*  
Anna Scotti  
*Editing*  
Valeria Ceci  
*Foreign Rights*  
Nausicaa Cerioli

### MARKETING E PUBBLICITÀ

*Responsabile Area ECM*  
Simone Agnello  
*Project Manager*  
Natalie Cerioli  
Massimo Radaelli  
*Responsabile Distribuzione*  
Massimiliano Franzoni

### CONFINIA CEPHALALGICA et NEUROLOGICA

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

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

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

# INDICE

Volume 29 / n. 2

Agosto 2019

## EDITORIALE

*Maurizio Bejor*

- 93 La Medicina Riabilitativa ed il suo futuro

## DALLA RICERCA

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

## RUBRICHE

### ASSOCIAZIONE PER PAZIENTI

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

### LETTERA AL DIRETTORE

- 143 *Pier Giuseppe Milanese*  
Aggressività di genere

### IN MEMORIAM

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

### DALLA LETTERATURA INTERNAZIONALE

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

- 155 **RECENSIONI**

# DYSPHAGIA 2019

SCREENING, INQUADRAMENTO E TRATTAMENTO  
DELLE DISFAGIE NEUROGENE

VII EDIZIONE

COORDINATORI DEL CORSO  
Enrico Alfonsi e Cristina Tassorelli  
Fondazione Mondino Istituto Neurologico Nazionale  
a Carattere Scientifico IRCCS  
Università degli Studi di Pavia

24/25/26 SETTEMBRE

IRCCS C. Mondino - Aula Berlucci  
Via C. Mondino, 2 - Pavia

CON IL PATROCINIO DI:



## INFORMAZIONI

### Accreditamento ECM/CPD

Obiettivo formativo di processo n. 3 - DOCUMENTAZIONE CLINICA. PERCORSI CLINICO-ASSISTENZIALI DIAGNOSTICI E RIABILITATIVI, PROFILI DI ASSISTENZA - PROFILI DI CURA  
È in atto la pratica di accreditamento per la certificazione dell'evento finalizzata all'attribuzione di Crediti Formativi Regionali ECM/CPD, secondo il programma Educazione Continua in Medicina per le seguenti figure professionali:

**Medico chirurgo:** Anestesia e Rianimazione, Audiologia e Foniatria, Gastroenterologia, Malattie dell'apparato respiratorio, Medici di Medicina Generale, Medicina fisica e riabilitativa, Neurofisiopatologia, Neurologia, Otorinolaringoiatria, Scienza dell'alimentazione

**Biologo - Dietista - Infermiere - Fisioterapista - Logopedista - Tecnico di Neurofisiopatologia - Psicologo:** psicologia, psicoterapia - **Terapista occupazionale**

L'assegnazione dei crediti è subordinata all'effettiva partecipazione al programma formativo. Sono stati preassegnati n. 14 crediti ECM-CPD.

### Segreteria Scientifica

Enrico Alfonsi - IRCCS Fondazione Mondino, Pavia  
e-mail: enrico.alfonsi@mondino.it  
Giuseppe Cosentino - Università degli Studi di Pavia  
e-mail: gcosentino80@gmail.com

### Coordinamento

Ufficio Formazione e Informazione - Direzione Scientifica  
IRCCS Fondazione Mondino, Pavia  
e-mail: formazione.informazione@mondino.it

Provider ECM-CPD n. 5467 IRCCS Fondazione Mondino, Pavia

### Segreteria Organizzativa



Bquadro congressi srl  
Via San Giovanni in Borgo, 4 - 27100 PAVIA  
Tel. 0382 302859 - fax 0382 27697  
e-mail: bola@bquadro-congressi.it  
www.bquadro-congressi.it

### Iscrizioni

On line sul sito [www.bquadro-congressi.it](http://www.bquadro-congressi.it)

Si ringraziano:

## MARTEDÌ 24 SETTEMBRE

Ore 8.00 Registrazione dei partecipanti  
Ore 8.45 Saluto delle Autorità

### I sessione: Concetti di anatomia funzionale, fisiologia e fisiopatologia della deglutizione

Moderatori: S. Bastianello, G. Sandrini

Ore 9.00 Lezione Magistrale  
La deglutizione fra fisiologia e patologia (O. Schindler)  
Ore 9.40 Lettura didattica  
Principali aspetti della deglutizione nelle varie età della vita (A. Schindler)  
Ore 10.10 Lettura didattica  
Principali aspetti di neurofisiologia e neurofisiopatologia della deglutizione (E. Alfonsi)  
Ore 10.40 Discussione

### Ore 10.45 Coffee Break

### II sessione: Aspetti clinici delle disfagie neurogene

Moderatori: M. Ceroni, C. Tassorelli

Ore 11.00 La disfagia nell'ictus (A. Cavallini)  
Ore 11.20 La disfagia nelle sindromi parkinsoniane (R. Zangaglia)  
Ore 11.40 La disfagia nella sclerosi multipla e nelle altre malattie demielinizzanti (R. Bergamaschi)  
Ore 12.00 La disfagia nelle malattie del motoneurone (L. Diamanti)  
Ore 12.20 La disfagia nelle demenze (E. Sinforiani)  
Ore 12.40 La disfagia nelle patologie neuromuscolari (G. Piccolo)  
Ore 13.00 Discussione

### Ore 13.20 Lunch

### III sessione: Tecniche diagnostiche convenzionali nello studio della disfagia

Moderatori: F. Barbiera, S. Bastianello

Ore 14.30 Guest Lecture  
Speech Therapies in neurogenic dysphagia (M.L. Huckabee)  
Ore 15.15 La videofluoroscopia (F. Barbiera)  
Ore 15.45 La fibroendoscopia (G. Bertino)  
Ore 16.15 L'esofago-gastro-duodenoscopia (E. Strada)  
Ore 16.45 La manometria esofagea (M. Di Stefano)  
Ore 17.15 La scintigrafia delle vie aereodigestive (M.B. Panarotto)  
Ore 17.45 Discussione

## MERCOLEDÌ 25 SETTEMBRE

### IV sessione: Problemi diagnostici e terapeutici nelle disfagie neurogene

Moderatori: A. Schindler, C. Tassorelli

Ore 8.30 Guest Lecture  
New insights in diagnostic procedures of neurogenic dysphagia (P. Clavé)  
Ore 9.10 La gestione della disfagia nelle malattie neuromuscolari (G. Ruoppolo)  
Ore 9.30 La gestione riabilitativa delle disfagie nelle malattie degenerative del sistema nervoso centrale (C. Tassorelli)  
Ore 9.50 La gestione della disfagia nel paziente mieloleso (R. Cascioli, G.B. Castellani)  
Ore 10.10 Discussione

### Ore 10.20 Coffee Break

### V Sessione: Aspetti nella gestione delle disfagie neurogene severe

Moderatori: A. Moglia, A. Pavone

Ore 10.35 Il tracheostoma: quando e perché nelle disfagie neurogene (R. Marchese Ragona)  
Ore 11.00 Lo svezzamento dalla cannula nel paziente disfagico tracheotomizzato (B. Travalca Cupillo)  
Ore 11.20 La PEG: indicazioni e gestione (C. Alvisi)  
Ore 11.40 La RIG: indicazioni e gestione (G. Rozzi)  
Ore 12.00 Discussione

Ore 12.15 Introduce: C. Tassorelli  
Guest Lecture  
New insights in treatment of neurogenic dysphagia (E. Michou)

### Ore 13.00 Lunch

### VI sessione: Innovazioni tecnologiche per la valutazione ed il trattamento delle disfagie neurogene

Moderatori: E. Alfonsi, F. Brighina

Ore 14.00 Apporto della stimolazione magnetica corticale alla valutazione ed al trattamento della disfagia (F. Brighina)  
Ore 14.20 Apporto della stimolazione elettrica corticale (tDCS) alla valutazione ed al trattamento della disfagia (G. Cosentino)  
Ore 14.40 Paired Associative Stimulation. Effects on swallowing and dysphagia (E. Michou)  
Ore 15.00 Tecniche elettromiografiche nella valutazione della disfagia (D. Restivo)  
Ore 15.20 Trattamento mediante tossina botulinica delle distonie cervicale e della spasticità focale nei pazienti disfagici (E. Alfonsi)  
Ore 15.40 La stimolazione elettrica periferica nel trattamento delle disfagie neurogene (C. Tassorelli)  
Ore 16.00 Discussione

### Ore 16.15 Coffee break

### VII Sessione: La disfagia esofagea

Moderatori: M. Benazzo, B. Fattori

Ore 16.30 Concetti generali sulle disfagie di origine gastro-esofagea (M. Di Stefano)  
Ore 16.50 Apporto della manometria HD nella valutazione delle disfagie neurogene a sede faringea (B. Fattori)  
Ore 17.10 Trattamento endoscopico delle disfunzioni motorie dell'esofago (C. Alvisi)  
Ore 17.30 Indicazioni e limiti della miotomia del cricofaringeo (G. Bertino)  
Ore 17.50 Discussione

## GIOVEDÌ 26 SETTEMBRE

### VIII sessione: Terapia delle disfagie neurogene: quando la Teoria incontra la Pratica

Moderatori: R. Manni, G. Micieli

Ore 8.30 Approccio ambulatoriale all'inquadramento del paziente con disturbi della deglutizione (D. Farneti)  
Ore 8.50 Interazioni fra disfagia e patologie dell'apparato respiratorio (P. Ceriana)  
Ore 9.10 La gestione logopedica del paziente con cannula tracheale (I. Koch)  
Ore 9.30 Differenti trattamenti logopedici della disfagia neurogena (E. Monti)  
Ore 9.50 Le disfagie neurogene dell'età evolutiva (A. Cerchiari, G. Della Bella)  
Ore 10.10 Discussione

### Ore 10.30 Coffee Break

### IX sessione: La Nutrizione nel paziente con Disfagia Neurogena

Moderatori: E. Marchioni, C. Pacchetti

Ore 10.45 La gestione nutrizionale del paziente disfagico (M. Rondanelli)  
Ore 11.05 Problematiche nutrizionali nel paziente disfagico con stroke (S. Riso)  
Ore 11.25 Problematiche nutrizionali nel paziente disfagico anziano e con demenza (M. Zamboni)  
Ore 11.55 Problematiche nutrizionali nelle disfagie neurogene delle sindromi parkinsoniane (E. Cereda)  
Ore 12.25 Come adottare le formulazioni dei farmaci nelle disfagie lievi e moderate (L. Gervasio)  
Ore 12.45 Discussione  
Ore 13.00 Conclusione dei lavori

## La Medicina Riabilitativa ed il suo futuro

## Rehabilitative Medicine and its future

## La medicina de rehabilitación y su futuro

*Maurizio Bejor*

PA Medicina Fisica e Riabilitativa, Responsabile del CDL in Fisioterapia dell'Università di Pavia – Direttore di Unità Operativa Complessa di Riabilitazione Specialistica e Generale Geriatrica Azienda Ospedaliera della Provincia di Pavia

Il corposo report, finanziato dalla Fondazione Paul Getty, che da qualche anno l'OMS pubblica sulle più importanti riviste internazionali (1) include un'approfondita rilevazione dell'incidenza, prevalenza e degli anni vissuti in presenza di disabilità (YLDs) per 354 cause in 195 paesi tra il 1990 ed il 2017. Come ci si può aspettare (nei paesi dell'Europa occidentale) si ha avuto un incremento della aspettativa di vita, un declino del rateo di mortalità, un invecchiamento della popolazione ed un' "esplosione" del livello di disabilità dovuto alla sopravvivenza a malattie croniche progressive, non trasmissibili e non fatali (osteomioarticolari e reumatiche, cardiocerebrovascolari, traumatiche e dismetaboliche) si disputano i primi posti ma, visto il contesto di questa rivista la condizione Headache risale intorno al 20° posto passando da uno 0.5% nel 1990 ad uno 1,0% nel 2017)

Questo stato di cose ovviamente comporta e comporterà gravissimi problemi a livello di costi sostenibili: la disabilità non costa molto per un singolo giorno di presa in carico ma dura anche molti anni. Il futuro prossimo della medicina Riabilitativa si giocherà quindi in questo scenario caratterizzato non dalla scoperta di nuovi farmaci o di tecniche "miracolo" in grado di far scomparire una malattia ma dalla gestione delle risorse e delle tecniche per contenerne o ridurne gli esiti disabilitanti. È proprio in questo passaggio da cura (tentativo di abolizione dello stato patologico) a presa in carico (tentativo di ridurre, contenere ed evitare gli esiti di uno stato patologico attraverso un "logistica" raffinata degli interventi) che, a mio avviso risiede la

criticità maggiore della nostra disciplina. Il Legislatore né è ben al corrente ed il buon uso delle risorse lo chiama "appropriatezza". Negli anni settanta/ottanta la Medicina riabilitativa era un topolino (credo che allora le scuole di specializzazione fossero non più di tre) i letti di degenza una rarità e spesso collegati con i sanatori tubercolari, le professioni della riabilitazione contavano poche centinaia di professionisti la mentalità era ancora legata ai danni di guerra o alle patologie degenerative evolutive del rachide.

Oggi quasi un letto di degenza su quattro è riabilitativo, le sole professioni sanitarie che si istituiranno in ordine alla fine di quest'anno contano oltre centomila aderenti, i posti letto nelle residenze sanitarie assistenziali (extraospedaliere) solo in Lombardia sono oltre 56.000.

Tuttavia il modello prevalente, anche in ambiente accademico, per descrivere questo mondo risale alla metà degli anni '80 (il famigerato nomenclatore tariffario dell'attività ambulatoriale) od alla fine degli anni '80 (manuale di codifica ICD9 cm) per le Schede di dimissione ospedaliera.

La situazione è paragonabile a quella dei sei savi ciechi indiani che cercano di descrivere l'elefante, chi toccandone la proboscide, chi un orecchio, chi la coda, tutti convinti di aver afferrato il concetto elefante ma di fatto non comprendendone la vastità e la complessità (e la forza) dell'animale.

Ecco, forse il problema principale della medicina riabilitativa è l'ancora diffusa assenza di un epistemologia corretta (non che manchi del tutto: le linee

guida per le attività di riabilitazione sono legge dello stato e la nomenclatura ICF specifica è editata ma non diffusa da anni) e l'accettazione se non l'applicazione della stessa da parte di tutte le categorie sanitarie che agiscono nel campo.

Il tempo però sta scadendo: già oggi la sola disciplina ospedaliera di Medicina Fisica e Riabilitativa (in gergo il codice 56, sono circa 90 discipline in tutto) "pesa" per il 18/20 % del bilancio degli assessorati alla salute. O Le professioni sanitarie della Riabilitazione (fisiatri accademici e non, in testa) saranno in grado di gestire in maniera unitaria e prospettica la loro disci-

plina o sarà la "mano invisibile" dell'economia a gestire il settore per loro. Con esiti che, mi permetto di dubitare, non saranno conseguenti con le speranze espresse nel rapporto della Getty Foundation.

### **Bibliografia**

1. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017; *Lancet* 2018; 392: 1789–858.

## Il sistema renina-angiotensina: aspetti filogenetici

*Roberto Fogari<sup>1</sup>, Matteo Cotta Ramusino<sup>1,2</sup>, Federica Lepore<sup>3</sup>, Alfredo Costa<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>IRCCS Fondazione Mondino, Pavia; <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e Comportamento, Università di Pavia;

<sup>3</sup>Dipartimento di Clinica Medica I, IRCCS Ospedale S. Matteo, Pavia

**Riassunto.** Il sistema renina-angiotensina (RAS) è il principale sistema deputato al controllo della pressione arteriosa e al mantenimento dell'omeostasi nei vertebrati. Esso agisce attraverso il controllo renale dell'escrezione di acqua e sodio, e la regolazione diretta e simpato-mediata del calibro arteriolare. L'analisi filogenetica dello sviluppo del RAS mostra come sue importanti componenti fossero già presenti in alcuni invertebrati marini, benchè ancora non strutturate ed interconnesse. Solo con i primi organismi cordati comparve un sistema strutturato, come nel caso della lampreda. Questa rassegna fornisce alcune informazioni sullo sviluppo e sulle modificazioni strutturali di vari componenti del RAS (angiotensinogeno, renina, angiotensine, recettori), e sulla loro funzione e regolazione nei vertebrati non mammiferi. Vengono inoltre sottolineate le funzioni del RAS che si sono conservate attraverso i millenni, ed il loro significato fisiologico.

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

### THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM: PHYLOGENETIC ASPECTS

**Abstract.** The renin-angiotensin system (RAS) is the most important physiological system controlling blood pressure and maintaining the extracellular volume and osmotic homeostasis in vertebrates. It works via the kidney control of water and sodium excretion and via the direct and sympathetic-mediated regulation of arteriolar constriction. The phylogenetic analysis of RAS development shows that important components were already present in some invertebrates living in salt water, but they were not structured and interconnected. It was only with the first chordates that a structured system appeared, as in the case of lamprey. This review provides information about the phylogenetic appearance and structure of the different RAS components (angiotensinogen, renin, angiotensins and receptors), and about their function and regulation in non mammalian vertebrates. The RAS functions that have been conserved throughout evolution, and the physiological significance of RAS are also highlighted.

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

### EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA: ASPECTOS FILOGENÉTICOS

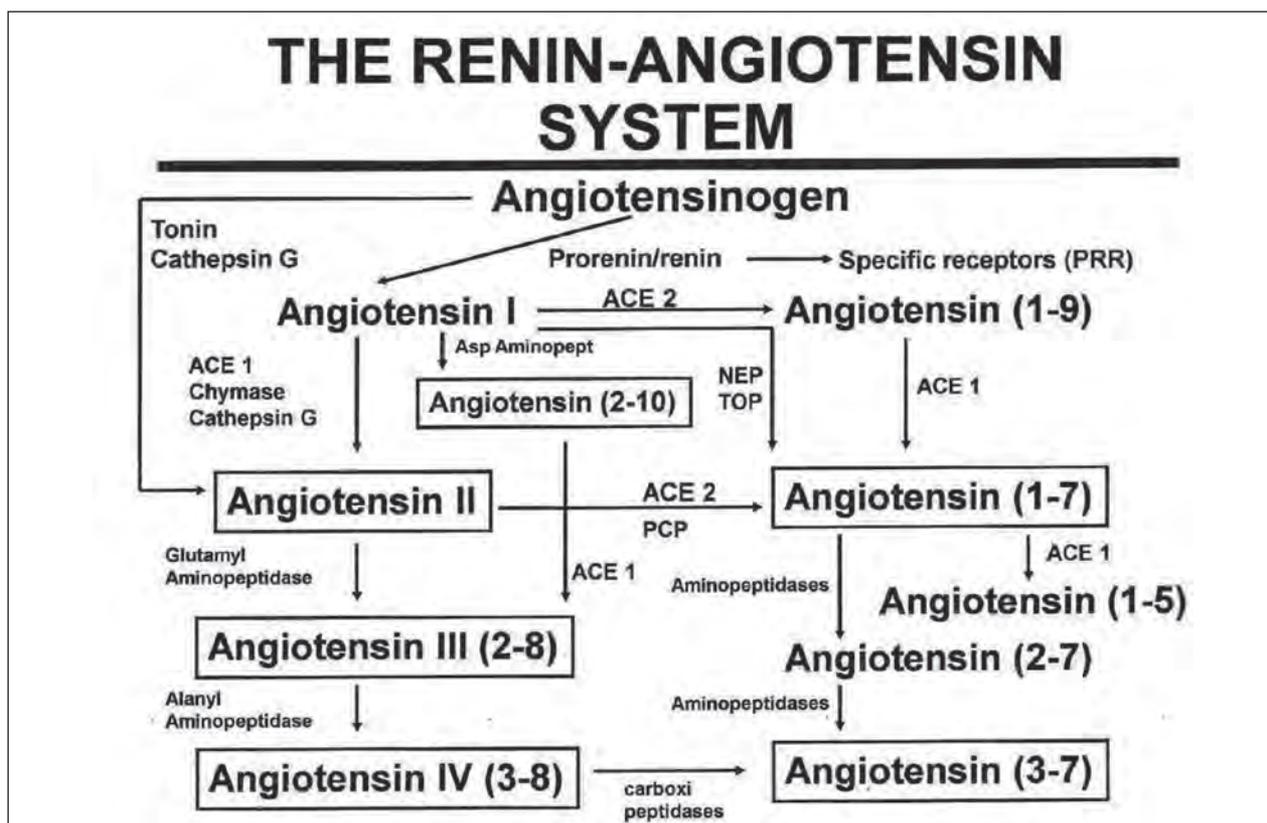
**Resumen.** El sistema renina-angiotensina (SRA) es el principal sistema responsable del control de la presión arterial y el mantenimiento de la homeostasis en los vertebrados. Actúa a través del control renal de la excreción de agua y sodio, y la regulación directa y simpática del calibre arteriolar. El análisis filogenético del desarrollo del RAS muestra cómo sus componentes importantes ya estaban presentes en algunos invertebrados marinos, aunque todavía no estructurados e interconectados. Solo con los primeros organismos cordados apareció un sistema estructurado, como en el caso de la lamprea. Esta revisión proporciona información sobre el desarrollo y las modificaciones estructurales de diversos componentes de RAS (angiotensinógeno, renina, angiotensina, receptores) y sobre su función y regulación en vertebrados no mamíferos. Las funciones de la RAS que se han conservado a lo largo de los milenios y su importancia fisiológica también están subrayadas.

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

## Introduzione

Nell'uomo come in tutti i primati, il sistema renina-angiotensina (RAS) è il principale regolatore del volume e dell'osmolalità del liquido extracellulare (il noto "*milieu interieur*" di Claude Bernard), nonché uno dei principali meccanismi di controllo della pressione arteriosa. Per quanto riguarda il primo punto, esso agisce sia sulla funzionalità renale sia a livello centrale, sul senso della sete e sul rilascio di ormone antidiuretico. Il controllo della pressione arteriosa si esplica da un lato mediante un'azione diretta di costrizione sui vasi di resistenza, dall'altro attraverso la stimolazione del sistema simpatico. La molecola madre, precursore di tutto il sistema, è l'angiotensinogeno (ANG), proteina di 452 amminoacidi prodotta pressoché esclusivamente dal fegato ed appartenente alle serpine prive di attività antiproteasica. Come noto, l'angiotensinogeno viene attaccato dalla renina, prodotta dalle cellule iuxtaglomerulari, che ne stacca il decapeptide an-

giotensina 1 (Ang I). Essa è una sostanza totalmente inerte, ma a seguito dell'azione di numerosi enzimi, in primis ACE e ACE2, ma anche catepsina G e alcune chinasi, dà origine a numerose angiotensine. Innanzitutto l'angiotensina II, che stimola la produzione di aldosterone, ha effetto diretto sul riassorbimento renale del sodio, stimola nel cervello i recettori per la sete, aumenta il tono simpatico e vasocostringe le arteriole di resistenza. Oltre ad essa, attraverso numerosi passaggi enzimatici, si formano anche altre angiotensine (Fig. 1) che possono o contrastare gli effetti dell'angiotensina II, com'è il caso dell'angiotensina 1-7, o potenziarli, o averne dei propri specifici come avviene rispettivamente per angiotensina III e angiotensina IV. Quando il sistema viene stimolato o inibito, quello che ne segue in termini di effetti è il risultato delle molte angiotensine prodotte, e soprattutto della loro concentrazione relativa, e quindi delle loro azioni sui rispettivi recettori che sono parte integrante del sistema stesso (1) (Fig. 2). Nel complesso, quindi, il RAS costituisce



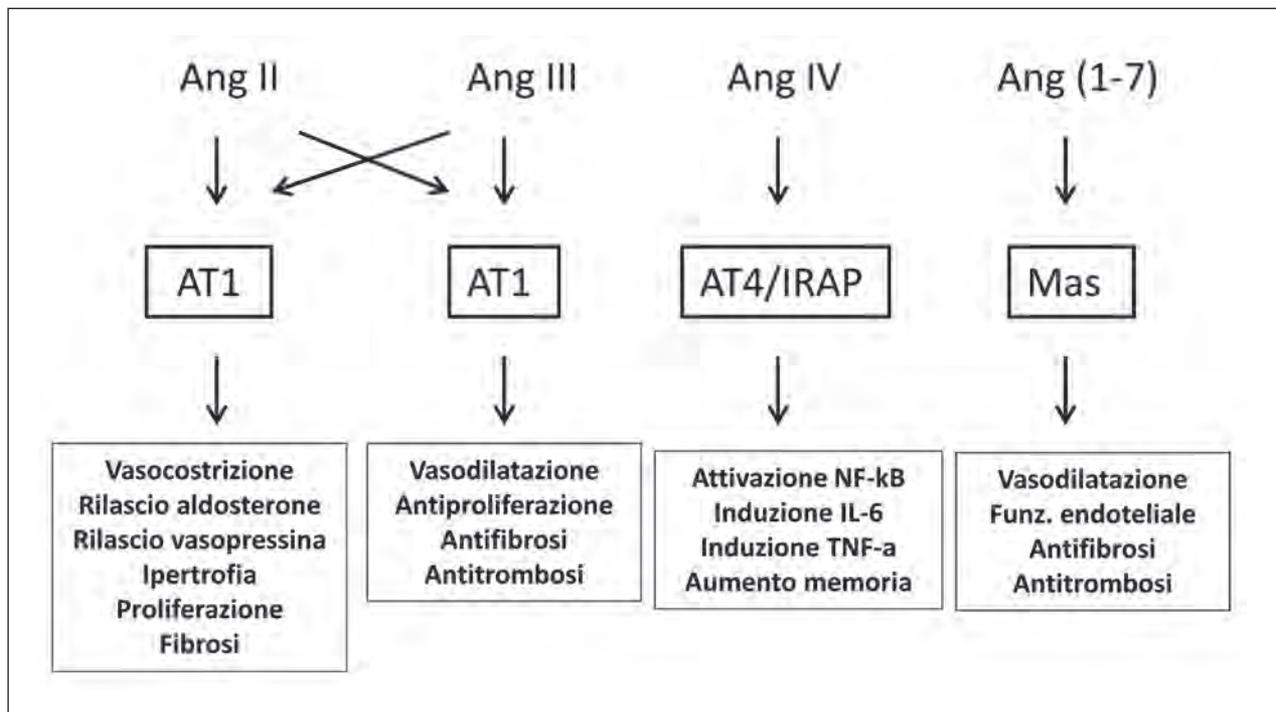
**Figura 1.** Sistema renina-angiotensina: meccanismi enzimatici di produzione delle varie forme di angiotensina.

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

**Aspetti filogenetici del RAS**

L'inizio della storia del RAS si perde nella notte dei tempi, quando all'incirca 750 milioni di anni fa, nel Precambriano, in alcuni invertebrati comparvero in forma isolata alcuni di quelli che oggi sappiamo essere componenti essenziali del RAS (in particolare i recettori della prorenina e degli omologhi di ACE e ACE 2),

in assenza però di tutti gli altri elementi, per cui dovevano sicuramente avere altre funzioni (2). Essi si aggregarono in maniera organica come oggi li conosciamo solo a seguito delle modificazioni evolutive puramente casuali che si verificarono nei milioni di anni successivi. È con la comparsa dei primi vertebrati, i ciclostomi, che compare un tentativo di sistema, anche se del tutto incompleto, qualitativamente e funzionalmente molto particolare. Se i più primitivi ciclostomi hanno lasciato solo reperti fossili, i successivi ci hanno lasciato anche il più antico vertebrato tuttora vivente (e quindi studiabile) cioè la lampreda. Essa è ben nota agli storiografi sia perché ne erano ghiotti gli antichi Romani, sia, e soprattutto, perché una scorpacciata di lamprede causò la morte di Enrico I d'Inghilterra. La lampreda fece la sua comparsa circa 480 milioni di anni fa nelle acque dolci, in particolare nei pressi delle foci dei fiumi, dei laghi e soprattutto negli acquitrini paludosi. Forse non è del tutto un caso che il primo tentativo di sistema sia comparso proprio nel primo organismo complesso vivente in acqua dolce, in un ambiente cioè diverso dall'acqua marina in cui tutti i suoi predecessori invertebrati vivevano e al quale quindi doveva adattarsi per difendere



**Figura 2.** Azione delle angiotensine sugli specifici recettori e relative funzioni biologiche

e conservare il suo “*milieu interieur*” la cui osmolalità era ora diversa da quella dell’ambiente circostante. Il RAS della lampreda viene definito “abbozzo” e “tentativo” di RAS in quanto ne possiede alcuni elementi ma con numerose peculiarità: se da un lato infatti essa possiede il substrato fondamentale cioè l’ANG, dall’altro manca tuttavia dell’enzima principale, cioè la renina (mancanza cui sembrano in parte supplire altre aminopeptidasi il grado di produrre angiotensina I). ANG fa quindi la sua prima comparsa nella lampreda, ma ha caratteristiche particolari che lo differenziano nettamente da quello di tutti i viventi filogeneticamente successivi. Anzitutto l’ANG della lampreda è dotato di attività antiproteasica: esso è infatti anche inibitore della trombina (svolge cioè la funzione dell’antitrombina III dell’uomo, serpina con attività antiproteasica). In effetti il gene dell’antitrombina III è assente nella lampreda, il che suggerisce che in essa l’ANG svolga la duplice funzione di serpina con attività antiproteasica e di substrato per l’Ang I. Con i successivi eventi evolutivisti che portarono alla comparsa dei gnatostomi (pesci dotati di mandibola, praticamente tutti i pesci comparsi successivamente) attorno a 420 milioni di anni fa l’ANG perde la sua funzione antiproteasica. Al tempo stesso nei gnatostomi compare il gene dell’antitrombina III per cui la funzione antiproteasica viene completamente acquisita dalla antitrombina III in tutti i pesci nonché in tutti i vertebrati successivi (3). La genetica inoltre ci ha evidenziato a livello molecolare un’altra caratteristica peculiare relativa all’ANG della lampreda: mentre in tutti i vertebrati filogeneticamente successivi a livello cromosomico il gene dell’ANG è affiancato da altri geni, sempre gli stessi e ben identificabili (sei da un lato e quattro dall’altro nei mammiferi e nei rettili, sei da un solo lato negli anfibi), nella lampreda il gene dell’ANG è presente da solo all’inizio della struttura genomica, senza alcun gene marcatore vicino (4) (Fig. 3). Ciò conferma che il gene dell’ANG è originato nella primissima fase dell’evoluzione dei vertebrati. Il secondo elemento caratterizzante il RAS della lampreda è l’assenza della renina, ovvero del principale enzima preposto a scindere l’Ang I dall’ANG. Dopo anni di studi e di ricerche, con risultati spesso contrastanti circa la sua esistenza o meno, la parola fine venne data dalla genetica che dimostrò che il gene della renina non è presente nel genoma della lampreda (5).

In effetti le cellule epiteliali granulose che sintetizzano la renina non furono mai trovate né nelle arterie e/o arteriole renali della lampreda né nelle loro vicinanze (6). Inoltre anche la possibilità teorica che possa esistere un analogo della renina è stata praticamente esclusa in quanto l’altissima specificità che la renina possiede per l’ANG dipende esclusivamente dal fatto che nel residuo amminoacidico terminale dell’ANG esista tra gli amminoacidi 5 e 9 la sequenza [His<sup>6</sup>-Pro<sup>7</sup>-Phe<sup>8</sup>] (7), sequenza che esiste praticamente in tutti i vertebrati evolutivamente successivi alla lampreda, dai pesci fino ai mammiferi ma non nell’ANG della lampreda stessa ove è sostituita dalla tripletta [Gln<sup>6</sup>-Pro<sup>7</sup>-Phe<sup>8</sup>]. Dato però che nella lampreda è stata trovata e dosata della Ang I (8), è evidente che essa debba venire staccata dall’ANG da qualche altro enzima: si attribuisce questa azione ad altre aspartato proteasi ed in particolare alla catepsina G. L’Ang I della lampreda è una sostanza completamente inerte, la cui sequenza amminoacidica è la seguente:

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

Essa è molto simile a quella dei pesci ossei ed in particolare dei dipnoi. L’Ang I della lampreda viene

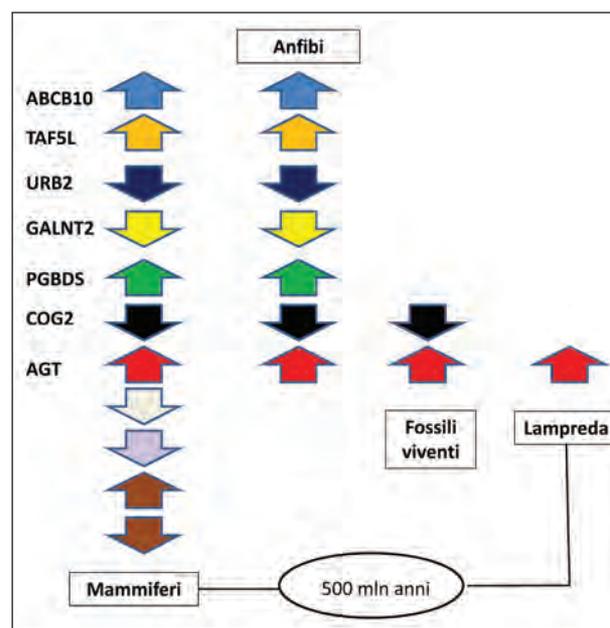
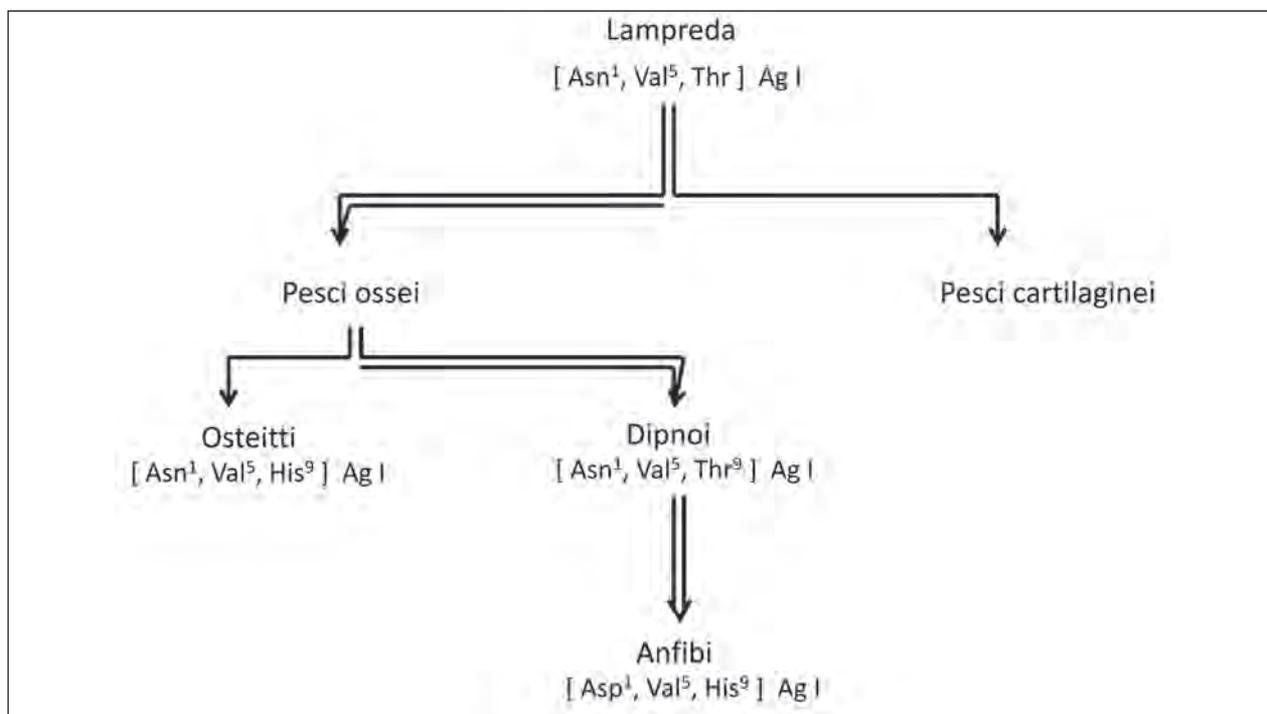


Figura 3. Varianti dell’organizzazione sintenica dei loci per l’angiotensinogeno nei vertebrati.

sottoposta all'azione enzimatica dell'ACE, enzima di cui è stata evidenziata la presenza genomica nonché l'attività sia livello sistemico sia a livello tissutale, nel cervello, nell'intestino e nei muscoli. L'ACE, sebbene trasformi regolarmente Ang I in Ang II, presenta però qualche differenza, peraltro non ancora chiarita, rispetto all'ACE degli altri vertebrati (9), in quanto la sua inibizione con qualsivoglia ACE inibitore risulta essere molto meno efficace (tra il 10 il 20% di quella degli altri vertebrati). Per quanto riguarda invece l'ACE 2, esso non è mai stato identificato nella lampreda, né a livello genomico né a livello di attività. L'Ang II della lampreda, i cui livelli plasmatici sono anche misurabili dal 2011, si caratterizza per un'azione sul sistema cardiovascolare estremamente peculiare ed unica: essa infatti induce vasodilatazione, con conseguente abbassamento della pressione arteriosa (5), ha cioè un effetto esattamente opposto a quello che possiede in tutti i vertebrati successivi. Non è a tuttora chiarito se questo effetto sia dovuto a specifiche caratteristiche strutturali dell'Ang II della lampreda oppure a peculiari caratteristiche del recettore per l'Ang II. Oggi si sa con certezza che esistono i recettori AT<sub>1</sub>, in quanto nel 2014 è stato clonato ed espresso il gene AT<sub>1</sub> nel genoma della lampreda. Quando l'Ang II si combina con questo recettore esso si internalizza, ma il segnale usato è tuttora sconosciuto. Dato il tipo di risposta si ipotizza che gli AT<sub>1</sub> della lampreda, a differenza di quelli di tutti gli altri vertebrati, utilizzino un secondo messaggero diverso dal Ca<sup>++</sup> (5).

Seguendo la linea evolutiva che dai ciclostomi porta agli umani, dalla lampreda si passa alla grande famiglia dei pesci. Lasciando da parte i pesci cartilaginei, che da un punto di vista evolutivo hanno il mero significato di una strada a fondo chiuso, è più interessante osservare cosa avviene nei pesci ossei (osteiti) che hanno fatto la loro comparsa circa 420 milioni di anni fa. Essi si distinguono in due sottoclassi, i dipnoi o pesci polmonati e gli actinopterigi ovvero tutti gli altri pesci ossei (FIG. 4). Tutti i pesci si originarono nelle acque dolci, le stesse in cui vivono le lamprede, ma ben presto sia i cartilaginei che gli actinopterigi invasero i mari, tanto è vero che i loro discendenti di oggi sono quasi tutti marini, quindi anch'essi da un punto di vista evolutivo sono una strada a fondo cieco. Come ironizzò Homer Smith "scegliendo il mare decisero di

restare pesci per sempre" (10). Solo i dipnoi rimasero nelle acque dolci delle paludi degli stagni e delle foci dei fiumi, e furono loro che più tardi diedero origine agli anfibi, i primi vertebrati che iniziarono la conquista della terra. Le pozze d'acqua degli acquitrini in cui vivevano i dipnoi spesso si prosciugavano, soprattutto nei periodi di siccità: essi allora per respirare usavano un diverticolo della faringe come polmone. Oggi ne sopravvivono poche specie capaci di respirare sia con le branchie che con il loro primitivo polmone; sono considerati dei "fossili viventi" in quanto conservano le loro caratteristiche primordiali ed hanno permesso di meglio precisare le conoscenze sulla filogenesi dei vertebrati. Per quanto riguarda il RAS qui si assiste ad un imponente salto di qualità: esso diventa un vero sistema, ancorché imperfetto, ma tutti i suoi componenti più importanti sono ora presenti. L'ANG a seguito di una serie di mutazioni si è separato dall'antitrombina III, che da allora ha un proprio gene, ed è diventato la serpina priva di attività antiproteasica che oggi conosciamo anche se con qualche diversità nella sequenza amminoacidica; è comunque da allora sempre presente la tripletta amminoacidica [His<sup>6</sup>-Pro<sup>7</sup>-Phe<sup>8</sup>] che dà la specificità per la renina. L'altro grande evento, verosimilmente il più importante, che ha luogo in tutti i pesci, dipnoi compresi, è la comparsa nel rene delle cellule granulose che producono la renina (11). Queste ancora non costituiscono un vero e proprio apparato iuxtaglomerulare come lo conosciamo nei mammiferi, ma sono distribuite lungo la parte finale dell'arteria renale e lungo le sue principali diramazioni (12). Solo col progresso evolutivo si concentreranno nella zona glomerulare e a livello delle arteriole afferente ed efferente (Fig. 4). L'Ang I prodotta dalla renina ha una sequenza amminoacidica molto simile, ma non uguale a quella degli osteiti, mentre è interessante segnalare la fortissima similitudine, almeno per quanto riguarda gli amminoacidi in posizione strategica, tra l'Ang I dei dipnoi e quella della lampreda, il che può rappresentare una conferma indiretta dei rapporti di discendenza tra i due (13) (Fig. 4). L'ACE È presente in tutti i dipnoi (14) e l'Ang II che si forma seguito della sua azione aumenta sia la pressione arteriosa che la produzione di aldosterone in maniera dose dipendente. Sono pure presenti i recettori per l'Ang II con caratteristiche simili a quelle dei mammiferi (compreso il secondo

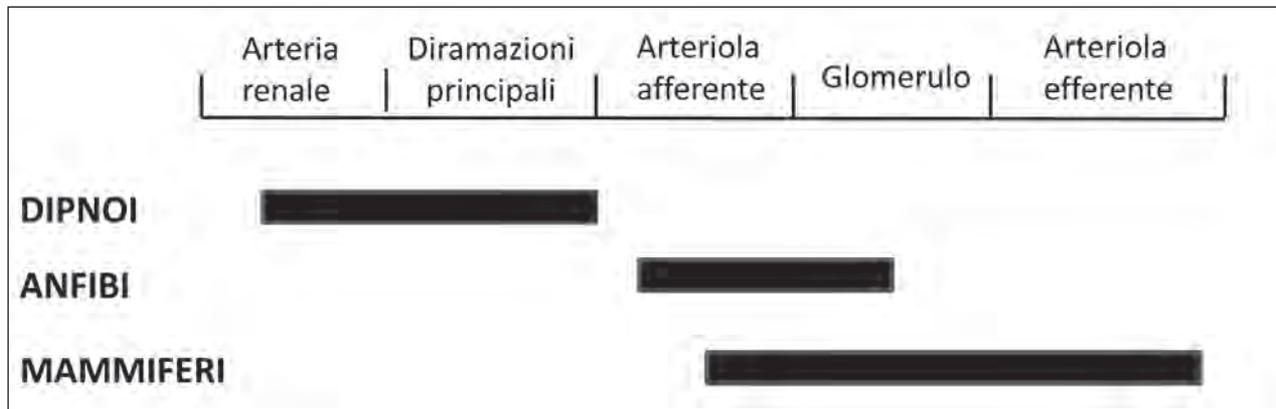


**Figura 4.** La via evolutiva che dalla lampreda ha portato agli anfibi = linea evolutiva verso i mammiferi.

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

Dopo circa 50 milioni di anni dalla comparsa dei dipnoi in alcuni di essi, probabilmente quelli che vivevano più vicini alle zone costiere, al posto delle pinne anteriori e posteriori comparvero dei rudimentali arti, cosicché cominciarono a poter muoversi sulla terraferma. Essi sono definiti “tetrapodi” e di loro ci restano solo residui fossili, ma è proprio da questa variante dei dipnoi che si evolvettero gli anfibi. È opportuno precisare che i più antichi antenati degli anfibi che potremmo per semplicità riunire sotto il termine di “anfibi primitivo” oggi non esistono più, ma è da essi che discesero da un lato tutti gli anfibi oggi noti, dall’altro l’“amniote primitivo” da cui discesero i mammiferi. Questo avvenne più di 300 milioni di anni fa. Per quanto riguarda il RAS degli anfibi viventi, esso è ben conosciuto ed ampiamente studiato. Noi possiamo per traslazione ritenere che non sia molto dissimile da quello dell’anfibi primitivo. Il RAS degli anfibi si presenta anzitutto come completato rispetto a quello dei dipnoi in quanto qui compaiono anche i recettori per l’Ang 1-7. Esso è molto simile a quella dei mam-

miferi, anche se con alcune caratteristiche sue proprie. L’ANG degli anfibi, dosabile nel plasma fin dal 1971 (15), si caratterizza per livelli molto bassi, circa il 30% di quelli dei mammiferi. Il suo gene è localizzato sul cromosoma 1, come lo era nella lampreda e nei dipnoi e come lo sarà successivamente nei mammiferi. Quello che lo distingue sono i geni localizzati lateralmente ad esso, che da un lato sono gli stessi 6 presenti nei mammiferi (più di quelli dei più antichi predecessori), mentre dall’altro non è affiancato da alcuno dei geni presenti in tutti i vertebrati successivi (Fig. 3). Per quanto riguarda la renina la sua attività è stata dimostrata fin dal 1985 sia nel plasma che nei reni (16) e nel 2012 è stato anche sequenziato il suo DNA. È interessante notare la localizzazione a livello renale delle cellule granulose che la producono: esse, a differenza di quanto accade nei dipnoi, sono localizzate soprattutto a livello dell’arteriola afferente fino ad interessare parzialmente il glomerulo, avvicinandosi quindi molto a quella che sarà la localizzazione definitiva nei mammiferi (17) (Fig. 5). Sull’Ang I agisce l’ACE che è ampiamente presente, ma negli anfibi è presente anche l’ACE 2 (18), il che significa completamento del si-

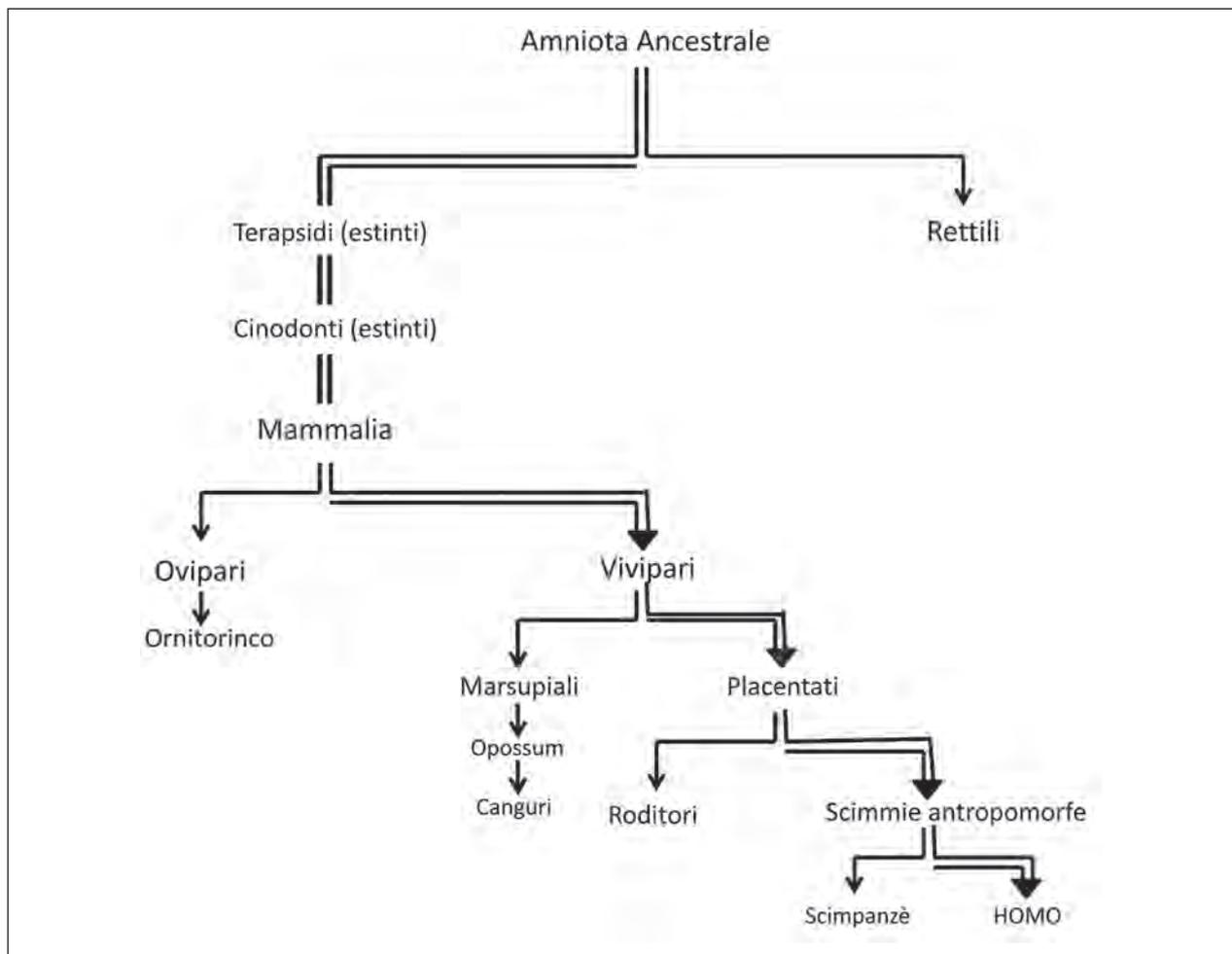


**Figura 5.** Distribuzione delle cellule granulose produttrici di renina lungo le arterie e arteriole renali nei vertebrati, col procedere della filogenesi.

stema con produzione anche di Ang 1-7, la quale peraltro può ora esplicare efficacemente la sua azione in quanto tra i recettori dell'angiotensina compare anche il suo recettore specifico, il MAS-1, il che rappresenta una novità assoluta nel campo evolutivo (19). Sono presenti ovviamente anche gli AT1 e AT2 (20). Negli anfibii il RAS è fondamentale nel controllo dell'osmoregolazione col fine di mantenere l'omeostasi dell'ambiente interno nei passaggi da ambiente acquatico a secco e viceversa: ciò avviene regolando la formazione e l'escrezione di urina, la produzione di aldosterone e controllando la permeabilità osmotica all'acqua della pelle. In particolare di quella addominale, dove sembra rivestano particolare importanza l'Ang 1-7 e i recettori di tipo AT2 (21).

Come si è detto, dall'anfibio primitivo originarono due linee evolutive: da un lato quella degli anfibii che oggi conosciamo (rane, rospi, salamandre, etc) e di cui si è descritto il RAS, dall'altro quella degli amnioti. Si ritiene che lo sviluppo di questa seconda linea sia da mettersi in rapporto al fatto che a seguito degli imponenti cambiamenti geologici e climatici che caratterizzano l'inizio del Permiano, circa 300 milioni di anni fa, per molti degli anfibii primitivi l'ambiente divenne sfavorevole: alla scarsità di cibo per il clima troppo freddo si associò l'eccessiva aridità dei luoghi a seguito di riduzione delle paludi e degli stagni con conseguente difficoltà a depositare le uova, che deve avvenire in ambiente acquatico. In questo contesto la selezione naturale favorì quelle forme le cui uova erano in grado di sopravvivere e maturare anche fuori dall'

acqua. Questo è un punto di svolta epocale nella storia evolutiva verso i mammiferi e l'uomo (Fig. 6). Queste uova dovevano avere un guscio di protezione (di cui sono prive quelle degli anfibii) ed avere nel loro interno una riserva di liquido, racchiuso in un sacco membranaceo, l'amnio, nel quale fosse possibile lo sviluppo dell'embrione. Sono le uova amniotiche, di cui quella universalmente conosciuta è l'uovo di gallina. Il sistema amniotico, assieme ad altri annessi, è infatti tipico dei rettili (da cui gli uccelli provengono), ma è presente sia pur in maniera molto modificata anche nei placentati dove, nell'utero, all'interno dell'amnio, ripieno di liquido amniotico, si sviluppa il feto. L'altra novità di quest'uovo è che esso sia nei rettili che nei più primitivi mammiferi ovipari, come l'ornitorinco, deve venire fecondata nella femmina prima di venire ricoperto dal guscio ed essere espulso. I più antichi esseri dotati di sistema amniotico devono essere comparsi prima che le linee evolutive dei rettili e dei mammiferi divergessero, ma di essa attualmente non esistono tracce. In ogni caso i rettili non sono da considerarsi come diretti antenati dei mammiferi, per cui il loro RAS non ha molto interesse nel divenire evolutivo verso i primati. Come illustrato in Fig. 6, dagli amnioti primordiali di circa 300 milioni di anni fa, attraverso classi di cui esistono ora solo testimonianze fossili, si arriva all'incirca 170 milioni di anni fa alla comparsa dei primi mammiferi di cui i più antichi (a parte l'ornitorinco) sono i marsupiali primitivi. L'unico di essi tuttora vivente è l'opossum comparso 70 milioni di anni fa, nel quale è stata dimostrata l'esistenza di un RAS completo, mol-



**Figura 6.** Le principali sequenze evolutive che dall'amniota ancestrale hanno portato ai primati e agli umani = linea evolutiva verso l'uomo.

to simile a quello umano, in cui si è osservato che la deplezione sodica incrementa la granulosità delle cellule iuxtaglomerulari, e conseguentemente la secrezione di renina (22). L'Ang II che così si forma fa aumentare la pressione arteriosa e la secrezione surrenalica di aldosterone ed ha anche un effetto dipsogenico (23) mediato dalla stimolazione centrale di AT recettori, di cui l'opossum è molto ricco (24). Oltre che nel cervello essi sono stati identificati anche in numerosi altri tessuti (rene, tubo digerente, etc), e sono caratterizzati da una scarsa sensibilità agli Ang II antagonisti. Proprio per questo motivo sono stati studiati a fondo sia da un punto di vista genetico che strutturale e si è visto che sono lievemente diversi da quelli dei placentati per alcune differenze nella loro sequenza amminoacidica

(25). Ovviamente anche nei successori dell'opossum, I moderni canguri, il RAS è completamente presente e tutti i suoi componenti sono stati identificati, quantificati e valutati nelle loro funzioni e nel complesso il sistema si è rivelato molto simile a quello dei placentati con solo una piccolissima differenza nella sequenza amminoacidica dell' Ang I (26-28). Per quanto riguarda l'altra via evolutiva che dall'amniota ancestrale porta ai primati (Fig. 6) si sa poco relativamente ai primi 100 milioni di anni: secondo le più accreditate e recenti teorie I placentati che vissero o meglio "sopravvissero" in questo periodo furono solo mammiferi di piccole dimensioni, in grado cioè di sfuggire agli animali allora prevalenti cioè i grandi rettili ed i dinosauri. Fu solo a seguito della loro estinzione avvenuta 65 milioni di

anni fa che si ebbe l'esplosione dei mammiferi placentati: il padre di tutti loro è stato definitivamente identificato nel 2013 e chiamato *Purgatorius* (29): un piccolo animale a pelo corto, dal peso di 1 o 2 etti, con coda, che viveva sugli alberi comparso 200 o 300.000 anni dopo l'estinzione dei dinosauri. Circa 10 milioni di anni dopo (55 milioni di anni fa) comparve l'antenato di tutti i primati, cioè di scimmie, scimpanzé ed uomini: secondo le più recenti ricerche fossili era anch'esso molto piccolo con caratteristiche completamente diverse da ogni altro primato finora noto, quasi un ibrido con piedi da scimmia ed arti e denti da primate. Il suo ordine è comunque ormai estinto.

Da questi primati primitivi originarono in seguito le scimmie antropomorfe (all'incirca 30 milioni di anni fa) dal cui filone evolutivo, circa 6 milioni di anni fa, si separarono scimpanzé e homo. Tutte le scimmie studiate dai gorilla agli scimpanzé hanno un RAS del tutto e per tutto simile a quello umano, sia nella struttura genomica che in quella molecolare nonché nelle funzioni di controllo osmolare e pressorio (30).

## Conclusioni

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

L'intero processo si è svolto in circa 150-180 milioni di anni di evoluzione nell'era paleozoica, mentre i successivi 300-400 milioni di anni fino alla comparsa dell'uomo sono stati caratterizzati da una sostanziale stabilità del RAS, con solo qualche modifica specie specifica nelle sequenze amminoacidiche dell'ANG, dell'Ang I dei recettori dell'angiotensina (31-33). Quello che dobbiamo ora aspettarci sia qui che peraltro in tutti i campi biomedici, è un rapido aumento di tutte le nostre conoscenze, grazie alle nuove metodiche

di ricerca quali la genetica o le tecniche di analisi molecolare. Sarà quindi presto possibile e probabile dover rivedere molte delle ipotesi interpretative fin qui formulate e forse capire quali sono stati gli elementi fondamentali che hanno permesso la sopravvivenza e l'evoluzione. Il RAS è sicuramente uno di essi in quanto ha garantito l'omeostasi dell'ambiente interno (inteso sia come volume dello stesso che come sua concentrazione di sodio) e della pressione arteriosa anche a fronte di enormi se non drammatici cambiamenti dell'ambiente esterno (acqua dolce, acqua salata, vita acquatica, vita terrestre, etc). Che nei tempi più recenti l'homo sapiens sottoponga artificialmente il RAS a un nuovo modo di lavorare a seguito dell'eccessiva introduzione di sale (che talvolta il RAS riesce a compensare, ma altre volte no) è un altro discorso, che riguarda la fisiopatologia dell'ipertensione arteriosa, dello stroke e delle malattie cardiovascolari in generale. Comunque una sempre più approfondita conoscenza dei meccanismi d'azione del RAS, cui contribuisce anche la Medicina Evolutiva, sarà senz'altro utile nell'affrontare queste problematiche cliniche.

## Bibliografia

1. Fogari R, Perlini S. Controversial aspects of renin-angiotensin system. *Intern. Emerg. Med.* 2013; 8:S120-S125.
2. Salzet M, Deloffre L, Breton C, Vieau D, Schoofs L. The angiotensin system elements in invertebrates. *Brain Res Brain Res Rev.* 2001; 36(1):35-45.
3. Wang Y, Ragg H. An unexpected link between angiotensinogen and thrombin. *FEBS Lett.* 2011; 585(14):2395-2399.
4. Kumar A, Sarde SJ, Bhandari A. Revising angiotensinogen from phylogenetic and genetic variants perspectives. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014; 446(2):504-518.
5. Wong MKS, Takei Y. Molecular and evolutionary perspectives of the renin-angiotensin system from lamprey. *Gen Comp Endocrinol.* 2018; 257:137-142.
6. Brown JA, Cobb CS, Frankling SC, Rankin JC. Activation of the newly discovered cyclostome renin-angiotensin system in the river lamprey *Lampetra fluviatilis*. *J Exp Biol.* 2005; 208(Pt 2):223-232.
7. Nakagawa T, Akaki J, Satou R, Takaya M, Iwata H, Katsurada A, Nishiuchi K, Ohmura Y, Suzuki F, Nakamura Y. The His-Pro-Phe motif of angiotensinogen is a crucial determinant of the substrate specificity of renin. *Biol Chem.* 2007; 388(2):237-246.
8. Rankin JC, Watanabe TX, Nakajima K, Broadhead C, Takei Y. Identification of angiotensin I in a cyclostome, *Lampetra fluviatilis*. *Zoolog Sci.* 2004; 21(2):173-179.

9. Cobb CS, Frankling SC, Rankin JC, Brown JA. Angiotensin converting enzyme-like activity in tissues from the river lamprey or lampern, *Lampetra fluviatilis*, acclimated to freshwater and seawater. *Gen Comp Endocrinol.* 2002; 127(1):8-15.
10. Smith HW. *Dal pesce al filosofo*. Torino: Boringhieri, 1961.
11. Blair-West JR, Coghlan JP, Denton DA, Gibson AP, Oddie CJ, Sawyer WH, Scoggins BA. Plasma renin activity and blood corticosteroids in the Australian lungfish *Neoceratodus forsteri*. *J Endocrinol.* 1977;74(1):137-142.
12. Masini MA, Napoli L, Sturla M, Uva B. The kallikrein-kinin and renin-angiotensin systems in the kidney of an African lungfish, *Protopterus annectens*. *Gen Comp Endocrinol.* 1996;103(1):93-100.
13. Joss J.M.P, Itahara Y, Watanabe TX, Nakajima K, Takei Y. Teleost-Type Angiotensin Is Present in Australian Lungfish, *Neoceratodus forsteri*. *General and Comparative Endocrinology* 1999;114 (2): 206-212.
14. Olson KR, Lipke D, Datta Munshi JS, Moitra A, Ghosh TK, Kunwar G, Ahmad M, Roy PK, Singh ON, Nasar SS. Angiotensin-converting enzyme in organs of air-breathing fish. *Gen Comp Endocrinol.* 1987;68(3):486-491.
15. Nolly H, Fasciolo JC. Renin-angiotensin system and sodium homeostasis in *Bufo arenarum*. *Comp Biochem Physiol A Comp Physiol.* 1971;39(4):833-841.
16. Lamers AP, Stadhouders AM, Verhofstad AA, Michelakis AM. Immunoelectron microscopic localization of renin in the juxtaglomerular cells of the amphibian *Bufo bufo*. *Gen Comp Endocrinol.* 1985; 60(3):380-389.
17. Nishimura H. <sup>Renin</sup>-angiotensin system in vertebrates: phylogenetic view of structure and function. *Anat Sci Int.* 2017;92(2):215-247.
18. Quassinti L, Maccari E, Murri O, Bramucci M. Comparison of ACE activity in amphibian tissues: *Rana esculenta* and *Xenopus laevis*. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2007;146(1):119-23.
19. Ji Y, Zhang Z, Hu Y. The repertoire of G-protein-coupled receptors in *Xenopus tropicalis*. *BMC Genomics.* 2009;June 9;10:263. doi: 10.1186/1471-2164-10-263.
20. Sandberg K, Ji H, Millan MA, Catt KJ. Amphibian myocardial angiotensin II receptors are distinct from mammalian AT1 and AT2 receptor subtypes. *FEBS Lett.* 1991; 284(2):281-284.
21. Maejima S, Konno N, Matsuda K, Uchiyama M. Central angiotensin II stimulates cutaneous water intake behavior via an angiotensin II type-1 receptor pathway in the Japanese tree frog *Hyla japonica*. *Horm Behav.* 2010; 58(3):457-464.
22. Mukhopadhyay AK, Leavitt L. Evidence for an angiotensin receptor in esophageal smooth muscle of the opossum. *Am J Physiol.* 1978; 235(6):E738-742.
23. Findlay AL, Elfont RM, Epstein AN. The site of the diposogenic action of angiotensin II in the North American opossum. *Brain Res.* 1980;198(1):85-94.
24. Johnston CI, Davis JO, Hartroft PM. Renin-angiotensin system, adrenal steroids and sodium depletion in a primitive mammal, the American opossum. *Endocrinology.* 1967;81(3):633-642.
25. Nistala R, Andresen BT, Pulakat L, Meuth A, Sinak C, Mandavia C, Thekkumkara T, Speth RC, Whaley-Connell A, Sowers JR. Angiotensin type 1 receptor resistance to blockade in the opossum proximal tubule cell due to variations in the binding pocket. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013;304(8):F1105-13.
26. Simpson PA, Blair-West JR. Renin levels in the kangaroo, the wombat and other marsupial species. *J Endocrinol.* 1971;51(1):79-90.
27. Best JB, Blair West JR, Coghlan JP, Cran EJ, Fernley RT, Simpson PA. A novel sequence in kangaroo angiotensin I. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1974; 1(2):171-174.
28. Young CE, McDonald IR. The effect of intravenous infusion of angiotensin II on drinking in the Australian marsupial *Trichosurus vulpecula*. *J Physiol.* 1978 Jul;280:77-85.
29. Chester SGB, Bloch JI, Boyer DM, Clemens WA. Oldest known euarhontan tarsals and affinities of Paleocene *Purgatorius* to Primates. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015; 112(5): 1487-1492.
30. Mavoungou D, Nowaczynski W, Cooper RW, Collet JY, Fung K. Renin angiotensin aldosterone axis, including aldosterone binding globulin and blood pressure in three species of nonhuman primates. *J Med Primatol.* 1987;16(4):211-227.
31. Chappell MC, Brosnihan KB, Diz DI, Ferrario CM. Identification of angiotensin-(1-7) in rat brain. Evidence for differential processing of angiotensin peptides. *J Biol Chem.* 1989; 264(28):16518-16523.
32. Ferrario CM, Ahmad S, Nagata S, Simington SW, Varagic J, Kon N, Dell'italia LJ. An evolving story of angiotensin-II-forming pathways in rodents and humans. *Clin Sci (Lond).* 2014; 126(7):461-469.
33. Fournier D, Luft FC, Bader M, Ganten D, Andrade-Navarro MA. Emergence and evolution of the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Mol Med (Berl).* 2012;90(5):495-508.

## Benzodiazepine e rischio cardiovascolare: recenti acquisizioni e revisione della letteratura

Alfredo Costa<sup>1,3</sup>, Angela D'Angelo<sup>2</sup>, Annalisa Zoppi<sup>2</sup>, Matteo Cotta Ramusino<sup>1,3</sup>,  
Giulia Perini<sup>1,3</sup>, Daniele Bosone<sup>1</sup>, Roberto Fogari<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IRCCS Fondazione Mondino, Pavia; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Interna e Terapia, Università di Pavia; <sup>3</sup>Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e Comportamento, Università di Pavia

**Riassunto.** La prevalenza dell'insonnia aumenta con l'età, e le benzodiazepine (BZD) sono tuttora i farmaci ipnoinduttori più prescritti. Mancano tuttavia dati sufficienti in letteratura sull'effetto di queste molecole sul sistema cardiovascolare, ed in particolare nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa. Questa rassegna prende in considerazione i pochi dati esistenti fino a qualche anno fa, e riporta alcuni dati molto recenti di studi controllati sull'effetto di diazepam, flunitrazepam, bromazepam, alprazolam e lorazepam assunti a scopo ipnoinducente. In soggetti con ipertensione di grado lieve che assumevano cronicamente questi farmaci, sono stati infatti misurati i valori delle 24 ore di pressione arteriosa sistolica (PAS), diastolica (PAD), e frequenza cardiaca (FC). L'assunzione di diazepam ha mostrato di indurre un incremento dei valori di HR del 10% in soggetti giovani e del 6.6% in pazienti anziani; nessun effetto significativo è emerso sui valori pressori nei giovani, mentre nei pazienti anziani si è registrata un'attenuazione del *dipping* notturno. L'utilizzo di flunitrazepam ha indotto una riduzione dei valori notturni di PAS e PAD negli ipertesi, senza modificare i valori di FC. Alprazolam, lorazepam e bromazepam quando assunti continuativamente nelle ore serali non hanno mostrato di modificare significativamente i valori pressori delle 24 ore, ove si eccettui un modesto (+ 3.5%) incremento notturno dalla PAD osservato con il lorazepam. Per contro, i valori di FC notturni sono risultati essere aumentati sia dal bromazepam (+ 11.5%) che dal lorazepam (+ 9.7%). Infine, l'assunzione di alprazolam non ha mostrato di modificare significativamente né la pressione arteriosa né la FC. Pertanto, gli effetti delle BZD sul sistema cardiovascolare sembrano essere differenti a seconda del tipo di molecola, ma i dati disponibili, nel loro complesso, appaiono essere di grande rilevanza clinica alla luce del fatto che gli incrementi dei valori di pressione arteriosa e FC rappresentano fattori indipendenti di rischio cardiovascolare. Queste osservazioni aprono la strada ad ulteriori studi sull'uso delle BZD nella pratica clinica.

**Parole chiave:** benzodiazepine, diazepam, flurazepam, alprazolam, lorazepam, ipertensione arteriosa, fibrillazione atriale, rischio cardiovascolare

### BENZODIAZEPINE AND CARDIOVASCULAR RISK: RECENT ACQUISITIONS AND REVISION OF LITERATURE

**Abstract.** The prevalence of insomnia increases with age, and benzodiazepines (BZD) are the most widely prescribed hypnotic drugs. However, no study to date has evaluated in detail their cardiovascular effects in hypertensive patients. This review starts from the few early reports, and describes recent evidence provided by controlled studies in this field. In randomized, double-blind crossover designed studies, the effects of chronic intake of diazepam, flunitrazepam, bromazepam, alprazolam, and lorazepam to induce sleep was evaluated on 24-hour ambulatory systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) and heart rate (HR) in mild hypertensive patients. Diazepam assumption was followed by a 10% increase in HR in

young subjects and 6.6% increase in elderly subjects. By contrast, in young subjects BP was unaffected while in elderly subjects BP dipping was attenuated. Flunitrazepam induced a night-time decrease in SBP and DBP but HR remained unchanged. Alprazolam, lorazepam and bromazepam did not affect 24-hour ambulatory BP, although a small increase (+ 3.5%) was detected in nighttime DBP with lorazepam treatment. However, night-time HR was significantly higher with both bromazepam (+ 11.5%) and lorazepam (+ 9.7%). Alprazolam intake did not induce any change in BP and HR values. Therefore, there are different effects of BZD on cardiovascular function, but overall these observations appear to be of great clinical relevance due to the role of increased HR and BP as independent cardiovascular risk factors. These data pave the way for further studies on the clinical use of BZD.

**Key words:** benzodiazepines, diazepam, flurazepam, alprazolam, lorazepam, arterial hypertension, atrial fibrillation, cardiovascular risk

#### **BENZODIAZEPINA Y RIESGO CARDIOVASCULAR: ADQUISICIONES RECIENTES Y REVISIÓN DE LA LITERATURA**

**Resumen.** La prevalencia de insomnio aumenta con la edad, y las benzodiazepinas (BZD, por sus siglas en inglés) siguen siendo los fármacos hipno-inductivos más prescritos. Sin embargo, en la literatura faltan datos insuficientes sobre el efecto de estas moléculas en el sistema cardiovascular, y en particular en pacientes con hipertensión arterial. Esta revisión toma en consideración los pocos datos existentes hasta hace unos años e informa algunos datos muy recientes de estudios controlados sobre el efecto de diazepam, flunitrazepam, bromazepam, alprazolam y lorazepam tomados con fines de inducción hipnótica. En sujetos con hipertensión leve que tomaron crónicamente estos medicamentos, se midieron los valores de 24 horas de presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y frecuencia cardíaca (FQ). Se ha demostrado que la ingesta de diazepam induce un aumento en los valores de HR del 10% en sujetos jóvenes y del 6,6% en pacientes ancianos; no surgió ningún efecto significativo sobre la presión arterial en los jóvenes, mientras que en los pacientes de edad avanzada hubo una atenuación de la inmersión nocturna. El uso de flunitrazepam indujo una reducción en los valores nocturnos de PAS y PAD en hipertensos, sin cambiar los valores de FC. El alprazolam, el lorazepam y el bromazepam tomados de forma continua en las horas de la noche no mostraron un cambio significativo en los valores de presión de 24 horas, excepto por un aumento nocturno moderado (+ 3.5%) en la PAD observada con el lorazepam. Por el contrario, los valores de HR de la noche aumentaron tanto con bromazepam (+ 11.5%) como con lorazepam (+ 9.7%). Finalmente, no se ha demostrado que la ingesta de alprazolam cambie significativamente la presión arterial o la FQ. Por lo tanto, los efectos de la BZD en el sistema cardiovascular parecen ser diferentes según el tipo de molécula, pero los datos disponibles, en general, parecen ser de gran relevancia clínica, dado que el aumento de la presión arterial y los valores de la FQ son factores importantes. Riesgo cardiovascular independiente. Estas observaciones allanan el camino para futuros estudios sobre el uso de las BZD en la práctica clínica.

**Palabras Clave:** benzodiazepinas, diazepam, flurazepam, alprazolam, lorazepam, hipertensión arterial, fibrilación auricular, riesgo cardiovascular

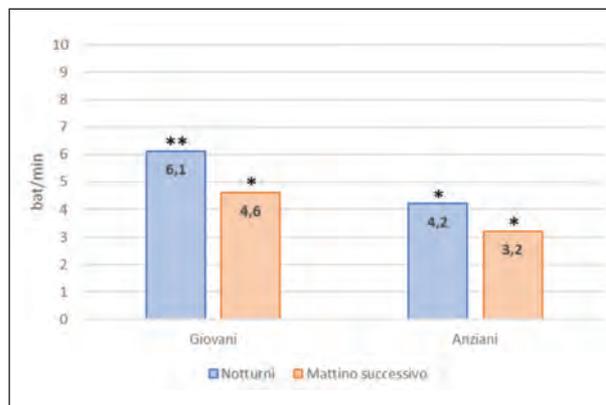
Le benzodiazepine (BDZ) furono scoperte da Sternbach nel 1956, e la prima di esse ad essere approvata per uso clinico fu il clordiazepossido (Librium) nel 1960. Tre anni dopo fu la volta del diazepam (Valium), che divenne rapidamente popolarissimo: tra il 1969 e il 1982 esso fu il farmaco più prescritto negli

Stai Uniti, con un picco di 2.3 miliardi di compresse vendute nel solo 1978 (1). Successivamente, vennero via via sintetizzate e messe in commercio tutte le molecole oggi disponibili. Com'è noto, il meccanismo di azione fondamentale delle BZD è quello di potenziare il legame dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA)

ai recettori  $GABA_A$  aumentando la frequenza di apertura dei canali per gli ioni cloro e quindi incrementando l'effetto inibitorio della trasmissione GABA-ergica (2). Le BDZ sono a tutt'oggi tra i farmaci più prescritti nei paesi occidentali: in Europa, il paese che ne fa maggior consumo è la Danimarca. In Italia, il loro utilizzo è cresciuto in maniera progressiva fino al 1988 per poi stabilizzarsi; dagli anni '90 le BDZ occupano regolarmente la seconda posizione nella classifica dei farmaci più venduti, dopo gli antiinfiammatori non steroidei (FANS) (3). Nei paesi occidentali, il loro consumo cronico aumenta con l'aumentare dell'età: negli ultrasessantacinquenni, fanno uso di BZD il 20% dei soggetti in Germania e in percentuali oscillanti fra il 7 e il 43% negli Stati Uniti (4,5). Il loro utilizzo principale è ai fini ipnoinducenti, e meno per gli stati ansiosi e/o depressivi: in effetti nei soggetti anziani la maggior parte delle prescrizioni di BZD non viene effettuata da neurologi e psichiatri, ma dai medici di medicina generale (4). Ciò significa che da un lato è in atto un diffuso uso inappropriato di BZD, soprattutto a scopo ipnotico, e dall'altro che le raccomandazioni ufficiali riguardanti il loro uso è ampiamente ignorato. Se a ciò si aggiunge la possibilità attualmente offerta da Internet di procedere al loro acquisto senza prescrizione medica, il che avviene nell'89% dei siti, e il fatto che esse sono i farmaci più frequentemente offerti da tali siti (6), si comprende come il loro uso sia ormai completamente fuori controllo. Questa situazione impone alla classe medica quanto meno di essere consapevole di quali possano essere le conseguenze dell'uso/abuso di BZD, soprattutto nelle condizioni più frequenti, ovvero quelle di consumo a fini di induzione del sonno. A questo proposito, molte BZD sono state oggetto di studi approfonditi con riferimento ai loro effetti sulla sedazione, sulla struttura del sonno, sulle capacità psicomotorie, sullo stato cognitivo ed emotivo, sull'interazione con l'alcool, e sul verificarsi di incidenti e cadute (1,5,7). Molto meno studiati sono stati invece gli effetti dell'assunzione cronica di BZD sul funzionamento dell'apparato cardiovascolare, argomento di grande importanza dato il loro ampio utilizzo in alcune condizioni patologiche, come innanzitutto nel post-infarto (8,9) e nell'ipertensione arteriosa. Se nel primo caso sembra sussistere un razionale al loro impiego, dato lo stato ansioso che quasi sempre

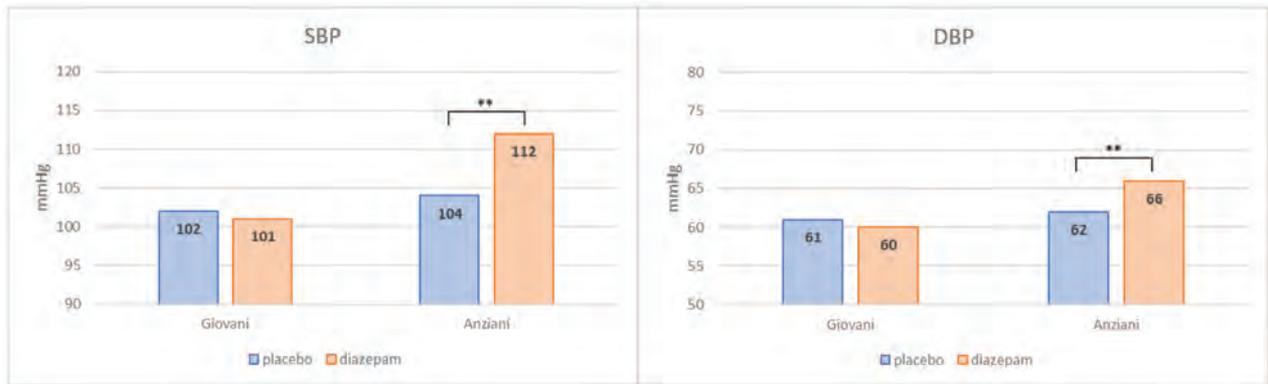
pervade chi è colpito da infarto cardiaco, nel secondo caso non vi è alcuna evidenza a supporto del loro utilizzo, tanto che fin dal 1977 ci si cominciò a chiedere perché i medici prescrivessero così ampiamente le BZD in questa condizione (10). Dato quindi l'ampio uso che se ne fa in soggetti ad alto rischio cardiovascolare, quali sono appunto gli ipertesi, ma anche gli anziani come si è già detto, sarebbe estremamente opportuno conoscere con certezza se queste molecole siano del tutto innocue, o se esercitino qualche interferenza con i principali parametri cardiovascolari, partendo dai più semplici e più facilmente rilevabili, quali pressione arteriosa, frequenza cardiaca e riflessi ortostatici, in quei soggetti che ne fanno un uso continuativo a scopo ipnoinducente. Fino ad ora, sono stati per lo più condotti studi di tipo sperimentale sugli effetti acuti delle BZD sul sistema simpato-adrenergico e su quello vagale, conseguenti alla loro modulazione dei recettori GABA centrali. Questi studi nel loro complesso hanno dimostrato in maniera abbastanza riproducibile un effetto vagolitico, e talora, ma non sempre, un effetto simpaticolitico (11-14). Con riferimento agli studi sull'uomo, essi negli ultimi 50 anni sono stati numerosi, ma quasi sempre condotti in condizioni di somministrazione acuta, per lo più in precisi contesti, ovvero pazienti sottoposti a procedure diagnostico-terapeutiche invasive (broncoscopia, gastroscopia, coronarografia, avulsioni dentarie, preanestesia, etc.) Solo raramente l'effetto delle BZD è stato indagato in soggetti sani, e anche in questo caso in condizioni di forte tensione psico-emotiva (gare sportive, esami, test cognitivi, etc.). Conoscere le modificazioni dei parametri cardiovascolari conseguenti alla somministrazione acuta di BZD in queste condizioni è di limitata utilità al fine di chiarire se le loro proprietà farmacologiche abbiano qualche influenza sulla funzionalità del sistema cardiovascolare in condizioni di normalità, ovvero di non stress, e in un contesto di assunzione cronica. Per fare un esempio, solo molto di recente, a ben 55 anni dall'inizio del suo utilizzo, il diazepam è stato studiato da questo punto di vista: sono stati infatti valutati gli effetti della sua assunzione serale continuativa, a scopo ipnoinducente, sul comportamento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca non solo durante il sonno, ma anche nelle 24 ore successive, mediante il monitoraggio di questi parametri. Sono stati studiati

due gruppi di volontari sani normotesi, uno formato da ventenni e uno da ultrasessantacinquenni, nessuno dei quali affetto da disturbi ansiosi o depressivi (esclusi con la somministrazione della Hamilton Rating Scale). Quest'ultimo sembra essere un aspetto assai importante, perché garantisce che non vi siano condizioni di interferenza in grado di mascherare gli effetti farmacologici delle BZD: in presenza di ansia, infatti, un composto ansiolitico tende ad attenuare o eliminare una condizione di per sé interferente con il sistema cardiovascolare (di solito con incrementi di pressione arteriosa e frequenza cardiaca). Di conseguenza, eventuali modificazioni del sistema cardiovascolare a seguito dell'assunzione di un ansiolitico rappresentano la risultante di due effetti diversi, uno dipendente dalla riduzione dei livelli di ansia, e l'altro dai suoi effetti farmacologici diretti sul sistema, i quali ultimi non si possono dissociare dal valore risultante finale. Lo studio ha evidenziato come l'assunzione serale regolare di diazepam comporti in entrambi i gruppi una minor riduzione della frequenza cardiaca notturna, mentre l'effetto sulla pressione arteriosa appare essere diverso in funzione dell'età (15-16). Con riferimento alla frequenza cardiaca, dopo l'assunzione orale di diazepam 5 mg tra le 22.00 e le 23.00, il suo fisiologico rallentamento notturno si conservava, ma risulta essere minore rispetto a quanto osservabile con placebo: i valori di frequenza erano infatti del 10% più elevati (con una differenza significativa di 6.1 battiti/minuto) nei giovani, e del 6.6% più elevati (con una differenza significativa di 4.2 battiti/minuto) negli anziani. I livelli di frequenza più elevati si mantengono in entrambi i gruppi anche dopo il risveglio nel mattino successivo (Fig. 1) per poi progressivamente scomparire nel pomeriggio. Per quanto riguarda invece il comportamento della pressione arteriosa, esso nei soggetti giovani non appare essere minimamente modificato dall'assunzione serale di diazepam, né durante le ore notturne né nel corso della giornata successiva. Negli anziani, per contro, la fisiologica riduzione dei valori notturni (*dipping*) è minore di quella che si osserva con il placebo, per cui la pressione arteriosa sistolica notturna è significativamente più alta di 7.9 mmHg e quella diastolica di 3.7 mmHg (Fig. 2). Tali differenze dei valori pressori scompaiono dopo il risveglio. Un'osservazione di particolare interesse che emerge da questi studi è che l'aumento not-



**Figura 1.** Incrementi medi dei valori di frequenza cardiaca dopo assunzione serale di diazepam 5 mg per os, nel corso della notte e al mattino successivo, in soggetti giovani e anziani (Ref. 15,16). \*\*  $p < 0.01$  vs valori basali; \*  $p < 0.05$  vs valori basali.

turno di valori di frequenza cardiaca ha luogo indipendentemente dal comportamento della pressione arteriosa, il che suggerisce che esso non sia dovuto ad alterazioni della sensibilità barorecettoriale, quanto ad un esclusivo effetto di riduzione del tono vagale (17-19). Esistono peraltro evidenze sperimentali che indicano come il potenziamento dell'interazione fra il GABA e il suo recettore incrementi la risposta vagale inibitoria (17,20). L'effetto vagolitico del diazepam nelle ore notturne si manifesta verosimilmente in maniera così evidente anche per il fatto che, essendo i soggetti in fase di sonno, essi non sono esposti a stimolazioni esterne potenzialmente stimolanti il simpatico. Nei giovani, inoltre, l'incremento della frequenza cardiaca sembra essere di maggiore entità e durata che negli anziani, fenomeno che sembra indicare che nei secondi il complesso recettore  $GABA_A/BZD$  è meno responsivo, e gli effetti del farmaco, come quello vagolitico, si manifestano solo quando le sue concentrazioni plasmatiche sono più elevate (come avviene nelle ore notturne). Il diverso comportamento della pressione arteriosa notturna tra giovani e anziani può trovare una sua spiegazione nel combinarsi di almeno tre elementi che cambiano con l'età, ed in particolare: 1) le modificazioni strutturali cui va incontro il complesso recettore  $GABA_A/BZD$ ; 2) le fisiologiche alterazioni dei meccanismi neuromorali preposti alla regolazione circolatoria; 3) la differente farmacocinetica delle BZD. Il primo punto appare assai rilevante sia per gli

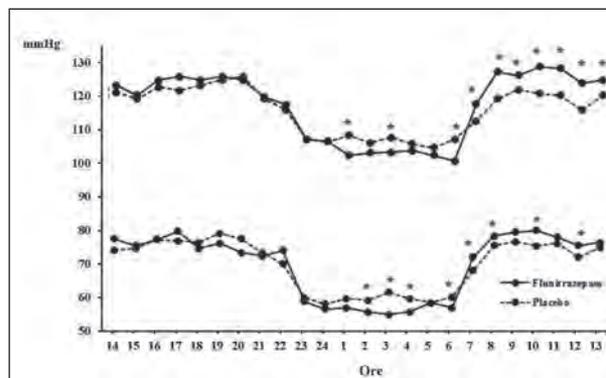


**Figura 2.** Valori medi di pressione arteriosa sistolica (SBP) e diastolica (DBP) nel corso della notte in soggetti giovani e anziani dopo assunzione serale di diazepam 5 mg per os, o placebo (Ref. 15,16) \*\*  $p < 0.01$

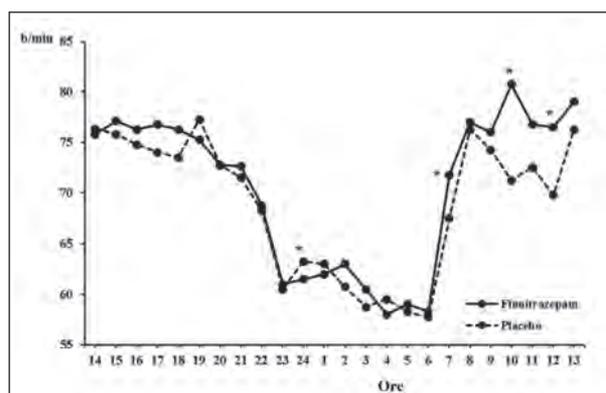
aspetti teorico-esegetici che gli sono intrinseci, sia per gli aspetti pratici che esso comporta (cioè, maggiori dosi di farmaco sono richieste nell'anziano per ottenere uguali risultati recettore  $GABA_A/BZD$ ). In effetti, le modificazioni strutturali a carico della composizione molecolare del complesso recettore  $GABA_A/BZD$  che hanno luogo nell'anziano, caratterizzate dalla riduzione della subunità molecolare  $\gamma_2$  (21) compromettono la fisiologica trasmissione  $GABA_A$ ergica, il che può comportare un minor effetto agonistico delle BZD sull'attività inibitoria e di conseguenza una minore inibizione del sistema simpatico. A questo proposito è suggestivo ricordare che i ratti geneticamente ipertesi (SHR) sono caratterizzati proprio da una compromissione delle trasmissione  $GABA_A$ ergica, con recettori  $GABA$  del tutto resistenti al diazepam), il che si traduce in un'eccessiva e sostenuta stimolazione simpatica responsabile dell'ipertensione (22). Nell'uomo in età avanzata i recettori  $GABA$  non sono ovviamente così alterati, ma presentano solo difetti strutturali parziali, che sono tuttavia sufficienti a ridurre significativamente gli effetti inibitori, che, a seguito della stimolazione con BZD, si esercitano sul sistema simpatico. Questa minore inibizione simpatica si inserisce peraltro in un contesto di un'attività simpatica che nell'anziano è già di per sé fisiologicamente aumentata, come documentato dagli elevati livelli di catecolamine sia plasmatiche che urinarie che lo caratterizzano (23,24). La contemporanea presenza di diazepam e di elevati livelli di noradrenalina in circolo può giocare un ruolo importante

in quanto il diazepam, inibendo selettivamente l'attività della fosfodiesterasi 4 (25), potenzia l'effetto inotropo positivo della noradrenalina. Considerando poi che nell'anziano la cinetica del diazepam è caratterizzata da concentrazioni plasmatiche più elevate che nel giovane, ne consegue che tale effetto inotropo positivo non può che essere aumentato, soprattutto nelle ore di maggiore concentrazione, cioè quelle notturne. Un aumentato inotropismo può già di per sé indurre un modesto aumento della pressione sistolica, effetto che nell'anziano subisce un ulteriore effetto di amplificazione da parte della scarsa elasticità dei grossi vasi arteriosi (26,27). Ad una prima, superficiale analisi, questi dati potrebbero apparire in contrasto con quelli di un'ampia indagine retrospettiva condotta sulla popolazione del Negev che aveva confrontato i monitoraggi pressori delle 24 ore di 524 soggetti che assumevano regolarmente BZD con quelli di 3581 soggetti che non ne facevano uso; dallo studio è emerso che i primi, di età media di 67 anni avevano una pressione arteriosa diastolica notturna di 3.3 mmHg inferiore a quella dei secondi, la cui età media era di 57 anni, per cui gli autori hanno concluso che le BZD fanno diminuire la pressione diastolica nell'anziano (28). In realtà, questo studio di popolazione non permette di trarre alcuna attendibile conclusione, in quanto, a prescindere dalla disparità numerica dei due gruppi, manca nell'analisi ogni criterio di controllo. Basti solo sottolineare che il gruppo più anziano che assumeva BZD faceva anche un uso di farmaci antipertensivi triplo rispetto all'altro,

ed era composto da un numero doppio di soggetti diabetici. Questa enorme disomogeneità rende i dati di questa analisi assolutamente non utilizzabili e tanto meno paragonabili a quelli degli studi clinici controllati e randomizzati che hanno valutato l'effetto del diazepam in soggetti rigorosamente selezionati. Ulteriore lacuna di quello studio retrospettivo è stato quello di non aver diviso i soggetti in funzione del tipo di BZD assunta. Quest'ultimo sembra essere un aspetto cruciale nella valutazione degli effetti cardiovascolari delle BZD perché se da un lato esse condividono un meccanismo d'azione fondamentale comune, dall'altro possiedono proprietà peculiari, che peraltro non sono state ancora sistematicamente analizzate. Proprio a proposito degli effetti cardiovascolari, un suggestivo esempio di un farmaco dotato di un meccanismo di azione estremamente tipico e specifico è fornito dal flunitrazepam. La sua peculiarità consiste nel fatto di possedere un'azione di vasodilatazione diretta a livello arteriolare. Già prospettato in alcuni vecchi studi sperimentali, questo effetto è stato recentemente evidenziato nel comportamento della pressione arteriosa notturna quando il farmaco viene assunto alla sera a fini esclusivamente ipnoinducenti in soggetti giovani sani e non ansiosi (29). Il flunitrazepam comporta infatti una riduzione notturna della pressione sia sistolica che diastolica significativamente maggiore di quanto avvenga con placebo (Fig. 3). Ciò non sembra doversi attribuire a particolari effetti centrali, ma esclusivamente alle proprietà vasodilatatorie dirette del flunitrazepam (30). Questo effetto sulla pressione arteriosa, che a una prima osservazione potrebbe sembrare di potenziale utilità nei pazienti ipertesi, ad un esame più approfondito non risulta essere tuttavia sfruttabile: esso, come avviene con tutti i vasodilatatori, è infatti seguito da un fenomeno di *rebound* al momento del risveglio, con incrementi dei valori di pressione arteriosa e frequenza cardiaca che persistono per tutto il mattino successivo, e che sono da attribuirsi ai meccanismi controregolatori neuroumorali attivati dalla vasodilatazione (arginin-vasopressina, renina, simpatico). Di particolare interesse è il comportamento notturno della frequenza cardiaca, che con il flunitrazepam resta sostanzialmente invariata rispetto a quella osservata con placebo (Fig. 4), nonostante la riduzione dei valori pressori. Tale mancato adattamento della



**Figura 3.** Profilo dei valori medi delle 24 ore di pressione arteriosa sistolica (curva in alto) e diastolica (curva in basso) dopo assunzione serale di flunitrazepam 1 mg per os, o placebo, in soggetti giovani (Ref. 29). \* $p < 0.05$



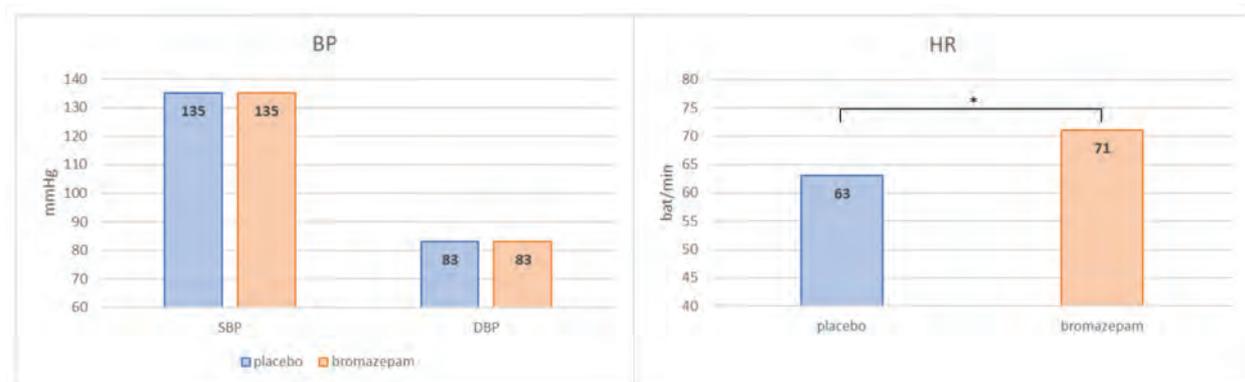
**Figura 4.** Profilo dei valori medi delle 24 ore di frequenza cardiaca dopo assunzione serale di flunitrazepam 1 mg per os, o placebo, in soggetti giovani (Ref. 29). \* $p < 0.05$

frequenza alle variazioni pressorie è verosimilmente legato ad un'altra proprietà del flunitrazepam, ovvero la sua capacità di ridurre notevolmente e rapidamente la sensibilità barorecettoriale (31), proprietà che lo distingue nettamente dal diazepam, che come si è visto influenza poco o nulla l'azione dei barorecettori. Va infine segnalato che anche il fisiologico incremento della frequenza dopo il risveglio si comporta per tutta la mattinata in maniera completamente differente da quanto avviene con il diazepam: ciò conferma che non siamo di fronte ad un effetto di classe ma di tipo farmaco-specifico, da attribuirsi verosimilmente agli stessi meccanismi controregolatori che determinano l'aumento dei valori pressori.

I diversi profili notturni di pressione arteriosa e frequenza osservati con diazepam e flunitrazepam in soggetti con caratteristiche demografiche pressochè identiche, e per di più studiati con la stessa metodologia, confermano che ogni BZD potrebbe possedere specifiche caratteristiche individuali che andrebbero studiate sistematicamente. Allo stato attuale delle nostre conoscenze non è possibile effettuare operazioni teoriche di traslazione di qualche proprietà da un farmaco all'altro, ma occorre usare estrema prudenza prima di generalizzare un determinato effetto. Gli studi con diazepam evidenziano anche come si possano avere effetti diversi con la stessa molecola di BZD quando questa è utilizzata in popolazioni con caratteristiche differenti, come avviene tra giovani ed anziani.

Una popolazione in cui viene fatto un ampio uso di BZD, come si è detto, è quella dei soggetti ipertesi essenziali. In questa condizione, queste molecole vengono per lo più prescritte dal curante, ma fin dal 1977 ci si è cominciati a chiedere i motivi per cui i medici le consigliavano così frequentemente. Non vi è infatti alcuna evidenza che confermi la loro utilità nel caso dell'ipertensione essenziale. Anche se per alcune di esse, come ad esempio il midazolam o il flunitrazepam, è stata dimostrata a livello sperimentale un'azione vasodilatatrice su preparati isolati, non si dispone di dati clinici che dimostrino una qualche efficacia nella terapia cronica dell'ipertensione essenziale. Esistono in realtà due studi clinici che hanno dimostrato una notevole utilità della somministrazione acuta di BZD nel trattamento delle crisi ipertensive in pazienti giunti presso il Pronto Soccorso: in questi casi la loro efficacia è stata paragonata a quella degli ACE-inibitori (32,33). Si tratta tuttavia di condizioni del tutto particolari, con pazienti sottoposti ad elevati livelli di stress e con notevole quota d'ansia, per cui la somministrazione di un ansiolitico risulta senz'altro di grande utilità. Ben altro discorso è quello del loro utilizzo nel trattamento cronico dell'ipertensione arteriosa essenziale. In questo caso l'impostazione della ricerca clinica deve porsi in un'ottica completamente diversa: l'obiettivo non è quello di conoscere se le BZD possiedano o meno una qualche efficacia antipertensiva, quanto piuttosto di sapere se esse si possano somministrare a questi pazienti senza rischi significativi. I pazienti ipertesi, con l'avanzare dell'età, presentano

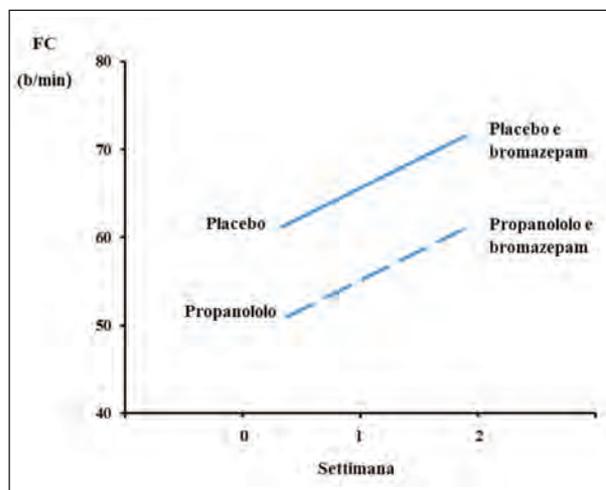
gli stessi problemi di insonnia, in particolare dell'addormentamento, dei soggetti normotesi, e come questi ultimi tendono quindi ad assumere sempre più farmaci ipnoinducenti al momento di coricarsi. Sarebbe pertanto utile verificare se in questi pazienti, siano essi in terapia farmacologica o meno, l'assunzione di BZD a scopo ipnoinducente comporti qualche effetto sulla funzione cardiovascolare, in particolare sulla pressione arteriosa e sulla frequenza cardiaca. Gli studi in questo campo sono del tutto carenti. Solo di recente si sono resi disponibili i risultati dei primi studi clinici controllati sugli effetti cardiovascolari dell'assunzione cronica di BZD a scopo ipnoinducente in ipertesi essenziali non ansiosi secondo la scala di Hamilton. Questi studi si sono concentrati solo su pazienti ipertesi lievi ( $PAS > 140 \text{ mmHg} \leq 160 \text{ mmHg}$  e/o  $PAD > 90 \leq 100 \text{ mmHg}$ ) e non in trattamento antipertensivo, al fine di poter valutare esclusivamente un loro eventuale effetto farmacologico sulla pressione arteriosa senza potenziali interferenze con altri farmaci di per sé attivi sul sistema cardiovascolare. Queste indagini non si sarebbero potute realizzare su pazienti con ipertensione moderata, in quanto eticamente impossibile non trattare l'ipertensione in questi casi. In questa serie di osservazioni, la prima BZD studiata è stato il bromazepam, la cui scelta è stata motivata da un lato dal fatto che essa è una delle BZD più utilizzate in Italia, e dall'altro dall'esistenza in letteratura di due vecchi studi, peraltro condotti con metodiche discutibili e in situazioni del tutto particolari, che prospettavano un suo potenziale effetto antipertensivo (34,35). L'assunzione serale di bromazepam 3 mg per os in ipertesi lievi di nuova diagnosi, di età compresa fra 40 e 65 anni e non ancora sottoposti ad alcun trattamento antipertensivo, non ha comportato alcuna modificazione della pressione arteriosa notturna, i cui valori sono apparsi simili a quelli osservati con placebo (36). Per contro, la frequenza cardiaca, pur conservando il fisiologico rallentamento notturno, si è ridotta in misura minore rispetto al placebo, mostrando valori notturni in assoluto più elevati dell'8% (Fig. 5). E' lo stesso fenomeno che si osserva nei soggetti sani normotesi a seguito dell'assunzione serale di diazepam, con la differenza però che con il bromazepam la frequenza ritorna a valori normali subito dopo il risveglio. Ma il dato più interessante che è emerso in questo studio è che questo effetto di mi-



**Figura 5.** Valori notturni medi di pressione arteriosa sistolica (SBP) e diastolica (DBP) a sinistra, e di frequenza cardiaca (HR) a destra, dopo assunzione serale di bromazepam 3 mg per os, in pazienti ipertesi lievi e non trattati. (Ref. 36). \*  $p < 0.05$

nore rallentamento notturno della frequenza cardiaca era presente non solo quando il bromazepam veniva assunto da solo, ma anche quando esso veniva associato con il propranololo. In questo caso la frequenza cardiaca di partenza era ovviamente più bassa, ma il suo incremento era praticamente identico (Fig. 6). Questa osservazione indica che il blocco beta-adrenergico non sopprime l'aumento della frequenza indotto dal bromazepam: ciò rappresenta un'ulteriore conferma, sia pure indiretta, che il fenomeno è principalmente dovuto ad un effetto vagolitico centrale e non simpatico-mediato (36).

Quanto osservato con il bromazepam non appare peraltro direttamente generalizzabile a tutte le altre molecole della stessa famiglia. Infatti, uno studio di confronto fra altre due BZD di ampio utilizzo, l'alprazolam e il lorazepam (anch'esse assunte a scopo ipnoinducente) eseguito con le stesse modalità in pazienti simili ai precedenti, ha evidenziato non solo che le due molecole esplicano effetti diversi fra loro, ma anche che questi effetti sono in parte diversi da quelli osservati con il bromazepam. Il trattamento con lorazepam, infatti, se da un lato ha confermato il minor rallentamento notturno della frequenza cardiaca, dall'altro ha mostrato di associarsi ad un modesto ma significativo minor abbassamento notturno dei valori di pressione diastolica. Per contro, la somministrazione di alprazolam non ha mostrato di interferire minimamente con il comportamento della pressione arteriosa notturna, e soprattutto – dato di assoluta rilevanza – non è stato seguito da alcuna modificazione dei valori di frequenza



**Figura 6.** Andamento dei valori medi di frequenza cardiaca in pazienti ipertesi lievi dopo aggiunta di bromazepam 3 mg per os al placebo (linea in alto) e a propranololo 40 mg per os (linea in basso) (Ref. 36).

cardiaca nello stesso periodo, differenziandosi in questo sia da lorazepam che da bromazepam (37). Non è noto a cosa ciò sia dovuto, ma vi sono due possibili spiegazioni: da un lato l'alprazolam potrebbe indurre un effetto di *resetting* sul sistema barocettoriale, ma dall'altro potrebbe possedere realmente la capacità di stimolare gli  $\alpha_2$ -recettori centrali riducendo l'attività simpatica. Quest'ultimo effetto, sia pure modesto ed esercitato in modalità indiretta, può essere tuttavia sufficiente a compensare l'effetto vagolitico, comportando come risultato finale un'invarianza della frequenza cardiaca. A prescindere dal meccanismo responsabile,

queste osservazioni possiedono una rilevanza clinica significativa, essendo ormai ampiamente dimostrato che l'incremento della frequenza cardiaca è un fattore di rischio indipendente di morbilità e mortalità cardiovascolare (38,39). Questo fattore di rischio che assume particolare importanza quando, come nel caso in oggetto, si tratta di pazienti ipertesi, e quindi già di per sé esposti ad un potente fattore di rischio.

In conclusione, l'assunzione serale di BZD a scopo ipnoinducente in soggetti non ansiosi né depressi è spesso accompagnata da alcune modificazioni cardiovascolari, che pur riconoscendo un meccanismo di base comune legato ai loro effetti sul sistema GABA-ergico, non sono tuttavia assolutamente sovrapponibili fra le varie molecole. Come si è visto in questa breve revisione, si possono riscontrare effetti diversi con BZD diverse quando utilizzate nella medesima popolazione, così come si possono osservare effetti diversi con la stessa BZD quando utilizzata in popolazioni di pazienti diverse. Si prospetta pertanto l'opportunità, se non la necessità, di chiarire questi aspetti nell'immediato futuro attraverso studi clinici controllati sugli effetti delle singole BZD in diverse condizioni, fisiologiche e patologiche. Per quanto attiene in particolare al loro uso a scopo ipnoinducente in soggetti ipertesi, l'indagine andrà estesa a tutti i gradi di severità dell'ipertensione stessa, il che inevitabilmente porterà alla necessità di valutare i loro effetti in combinazione con i diversi farmaci antipertensivi. Si apre quindi un'enorme area di ricerca, di cui quanto riportato in questa revisione rappresenta solo un punto di partenza: una sorta di "terra incognita" tutta da esplorare.

## Bibliografia

- Lader M. Benzodiazepines revisited--will we ever learn? *Addiction* 2011; 106(12):2086-109.
- Carter CR, Kozuska JL, Dunn SM. Insights into the structure and pharmacology of GABA(A) receptors. *Future Med Chem.* 2010; 2(5):859-875.
- Magrini N, Vaccheri A, Parma E, D'Alessandro R, Bottoni A, Occhionero M, Montanaro N. Use of benzodiazepines in the Italian general population: prevalence, pattern of use and risk factors for use. *Eur J Clin Pharmacol.* 1996;50(1-2):19-25.
- Mell T, Jacob L, Fuhr I, Dick S, Rapp MA, Kostev K. Patterns of benzodiazepine prescribing by neuropsychiatrists and general practitioners for elderly patients in Germany in 2014 *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2017;55(6):466-471.
- Parsaik AK, Mascarenhas SS, Khosh-Chashm D, Hashmi A, John V, Okusaga O, Singh B. Mortality associated with anxiolytic and hypnotic drugs--A systematic review and meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry* 2016;50(6):520-533
- Levine DA. "Pharming": the abuse of prescription and over-the-counter drugs in teens. *Curr Opin Pediatr.* 2007;19(3):270-274.
- Zhang Y, Zhou XH, Meranus DH, Wang L, Kukull WA. Benzodiazepine Use and Cognitive Decline in Elderly With Normal Cognition. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2016; 30(2):113-117.
- Stern TA, Caplan RA, Cassem NH. Use of benzodiazepines in a coronary care unit. *Psychosomatics* 1987; 28(1):19-23.
- Wu CK, Huang YT, Lee JK, Jimmy Juang JM, Tsai CT, Lai LP, Hwang JJ, Chiang FT, Lin JL, Chen PC, Lin LY. Anti-anxiety drugs use and cardiovascular outcomes in patients with myocardial infarction: a national wide assessment. *Atherosclerosis* 2014; 235(2):496-502.
- Whitehead WE, Blackwell B, Robinson A. Why physicians prescribe benzodiazepines in essential hypertension: a phase IV study. *Biol Psychiatry.* 1977;12(4):597-601.
- Gerold M, Cavero I, Riggenbach H, Wall M, Haeusler G. Analysis of cardiac chronotropic responses to diazepam and bromazepam in conscious trained dogs. *Eur J Pharmacol.* 1976; 35(2):361-368.
- Roy-Byrne PP, Lewis N, Villacres E, Greenblatt DJ, Shacter RI, Veith RC. Suppression of norepinephrine appearance rate in plasma by diazepam in humans. *Life Sci.* 1988;43(20):1615-1623.
- Adinoff B, Mefford I, Waxman R, Linnoila M. Vagal tone decreases following intravenous diazepam. *Psychiatry Res* 1992; 41:89-97.
- Farmer MR, Ross HF, Chowdhary S, Osman F, Townend JN, Coote JH. GABAergic mechanisms involved in the vagally mediated heart rate response to muscle contraction as revealed by studies with benzodiazepines. *Clin Auton Res.* 2003;13(1):45-50.
- Costa A, Bosone D, Zoppi A, D'Angelo A, Ghiotto N, Guaschino E, Cotta Ramusino M, Fogari R. Effect of diazepam on 24 hour blood pressure and heart rate in healthy young volunteers. *Pharmacology* 2018; 101:85-91.
- Fogari R, Costa A, Zoppi A, D'Angelo A, Ghiotto N, Battaglia D, Cotta Ramusino M, Perini G, Bosone D. Diazepam as an oral hypnotic increases nocturnal blood pressure in the elderly. *Aging Clin Exp Res.* 2019; 31(4):463-468.
- Hockman CH, Livingston KE. Inhibition of reflex vagal bradycardia by diazepam. *Neuropharmacology* 1971; 10(3): 307-314.
- Marty J, Gauzit R, Lefevre P, Couderc E, Farinotti R, Henzel C, Desmonts JM. Effects of diazepam and midazolam on baroreflex control of heart rate and on sympathetic activity in humans. *Anesth Analg* 1986; 65(2):113-119.
- Taneyama C, Goto H, Kohno N, Benson KT, Sasao J, Arakawa K. Effects of fentanyl, diazepam, and the combination

- of both on arterial baroreflex and sympathetic nerve activity in intact and baro-denervated dogs. *Anesth Analg* 1993; 77(1):44-48.
20. Humphrey SJ, McCall RB. Evidence for gamma-aminobutyric acid mediation of the sympathetic nerve inhibitory response to vagal afferent stimulation. *J Pharmacol Exp Ther*. 1985;234(1):288-297.
  21. Hoekzema E, Rojas S, Herance R, Pareto D, Abad S, Jiménez X, Figueiras FP, Popota F, Ruiz A, Flotats N, Fernández FJ, Rocha M, Rovira M, Víctor VM, Gispert JD. In vivo molecular imaging of the GABA/benzodiazepine receptor complex in the aged rat brain. *Neurobiol Aging* 2012; 33:1457-1465.
  22. Davern PJ, Chowdhury S, Jackson KL, Nguyen-Huu TP, Head GA. GABAA receptor dysfunction contributes to high blood pressure and exaggerated response to stress in Schlager genetically hypertensive mice. *J Hypertens* 2014; 32:352-362.
  23. Blandini F, Martignoni E, Melzi d'Eril GV, Biasio L, Sances G, Lucarelli C, Rizzo V, Costa A, Nappi G. Free plasma catecholamine levels in healthy subjects: a basal and dynamic study. The influence of age. *Scand J Clin Lab Investig* 1992; 52:9-17.
  24. Deane R, Chummun H, Prashad D. Differences in urinary stress hormones in male and female nurses at different ages. *J Adv Nurs* 2002; 37:304-310.
  25. Juan-Fita MJ, Vargas ML, Hernández J. Comparative actions of diazepam and other phosphodiesterase inhibitors on the effects of noradrenaline in rat myocardium. *Pharmacol Toxicol* 2003; 93:23-28.
  26. McEniery CM, Wilkinson IB, Avolio AP. Age, hypertension and arterial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34:665-671.
  27. Lim MA, Townsend RR. Arterial compliance in the elderly: its effect on blood pressure measurement and cardiovascular outcomes. *Clin Geriatr Med* 2009; 25:191-205.
  28. Mendelson N, Gontmacher B, Vodonos A, Novack V, Abu-Ajaj M, Wolak A, Shalev H, Wolak T. Benzodiazepine consumption is associated with lower blood pressure in ambulatory blood pressure monitoring (ABPM): retrospective analysis of 4938 ABPMs. *Am J Hypertens*. 2018; 31(4):431-437.
  29. Bosone D, Fogari R, Zoppi A, D'Angelo A, Ghiotto N, Perini G, Ramusino MC, Costa A. Effect of flunitrazepam as an oral hypnotic on 24-hour blood pressure in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018; 74(8):995-1000.
  30. Pasch T, Bugsch LA. Influence of narcotic analgesics, droperidol, diazepam, and flunitrazepam on the smooth muscles of small arteries. *Anaesthesist* 1979; 28(6):283-289.
  31. Gauzit R, Balagny D, Marty J, Couderc E, Farinotti R. Effets du flunitrazépam sur le contrôle baroréflexe de la fréquence cardiaque et sur l'activité adrénergique. *Ann Fr Anesth Reanim* 1987; 6(4):347-351.
  32. Grossman E, Nadler M, Sharabi Y, Thaler M, Shachar A, Shamiss A. Antianxiety treatment in patients with excessive hypertension. 2005;18(9 Pt 1):1174-1177.
  33. Yilmaz S, Pekdemir M, Tural U, Uygun M. Comparison of alprazolam versus captopril in high blood pressure: a randomized controlled trial. *Blood Press* 2011; 20(4):239-243.
  34. Pozenel H, Bücker A, Amrein R. The antihypertensive effect of lexotan (bromazepam)- a new benzodiazepine derivative. *Int J Clin Pharmacol Biopharm*. 1977; 15(1):31-39.
  35. Mabadeje AF, Adebayo GI. Comparative effects of labetalol and bromazepam on ambulatory blood pressure of Nigerians with labile and stress hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1989; 11(sup1 Suppl 1): 441-447.
  36. Costa A, Bosone M, Cotta Ramusino M, Perini G, Ghiotto N, Zoppi A, D'Angelo A, Fogari R. Effect of evening bromazepam administration on blood pressure and heart rate in mild hypertensive patients. *Pharmacology* 2019; 104 (1-2): 1-6.
  37. Fogari R, Bosone D, Cotta Ramusino M, Ghiotto N, Zoppi A, D'Angelo A, Costa. Comparison of the effects of bromazepam, alprazolam and lorazepam on nocturnal blood pressure and heart rate in mild hypertensive patients. Abstract, World Congress of the American Heart Association (AHA), Philadelphia, November 16-18, 2019. *Circulation* 2019 (in press).
  38. Ho JE, Larson MG, Ghorbani A, Cheng S, Coglianese EE, Vasan RS, Wang TJ (2014) Long-term cardiovascular risks associated with an elevated heart rate: the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc* 2014; 3(3):e000668.
  39. Custodis F, Roggenbuck U, Lehmann N, Moebus S, Laufs U, Mahabadi AA, Heusch G, Mann K, Jöckel KH, Erbel R, Böhm M, Möhlenkamp S. Resting heart rate is an independent predictor of all-cause mortality in the middle aged general population. *Clin Res Cardiol*. 2016; 105(7):601-612.

## Uno sguardo veloce ai primi 40 anni dell'IRCCS Mondino: (1973-2013)

### A flashback at the first 40 years of the Mondino IRCCS: 1973-2013

### Una mirada rápida a los primeros 40 años del Mondino IRCCS: 1973-2013

*Giuseppe Nappi<sup>1,3</sup>, Egidio D'Angelo<sup>2,4</sup>, Fabio Blandini<sup>2</sup>, Giorgio Sandrini<sup>2,4</sup>*

<sup>1</sup>Direttore Emerito IRCCS «C.Mondino», Pavia (Italy); <sup>2</sup>IRCCS «C.Mondino», Pavia (Italy); <sup>3</sup>Fondazione CIRNA Onlus, Pavia (Italy);

<sup>4</sup>Università di Pavia

Corresponding author: giuseppe.nappi@virgilio.it

#### NEUROSCIENZE IN RETI SEMPRE PIÙ CONNESSE

*Giuseppe Nappi*

**Riassunto.** Il Mondino e le sue storie al tempo della nascita delle Neuroscienze in Italia con la Scuola del Nobel Camillo Golgi. (diapositive 1-8). L'Istituto neurologico Mondino "Uno e Trino": Neuropsichiatria dell'Università di Pavia (1861); Fondazione Mondino a favore della Clinica delle Malattia Nervose e Mentali (1917); Istituto Neurologico di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (1973). (diapositive 9-14).

**Parole chiave:** Neuroscienze, Scuola di Golgi, Neuropsichiatria, Clinica delle Malattie Nervose e Mentali, IRCCS

#### NEUROSCIENCES IN INCREASINGLY CONNECTED NETWORKS

**Summary.** Mondino and his stories at the time of the birth of Neurosciences in Italy with the School of Nobel Camillo Golgi. (slide 1-8). The Mondino Neurological Institute "Uno e Trino": Neuropsychiatry of the University of Pavia (1861); Mondino Foundation in favor of the Nervose and Mental Disease Clinic (1917); Neurological Institute of Hospitalization and Care in Science (1973). (slide 9-14).

**Key words:** Neuroscience, Golgi School, Neuropsychiatry, Nervous and Mental Disease Clinic, IRCCS

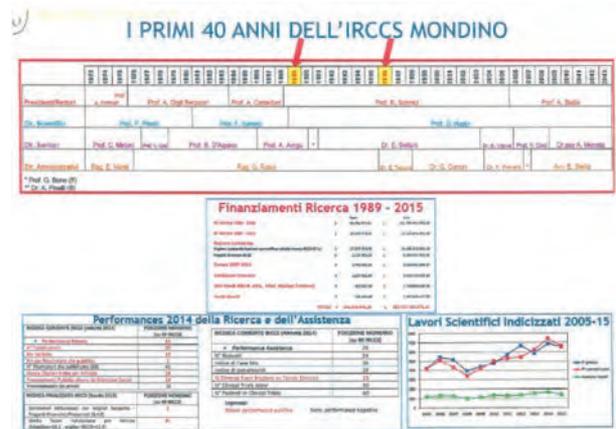
#### NEUROCIENCIAS EN REDES CADA VEZ MÁS CONECTADAS

**Resumen.** Mondino y sus historias en el momento del nacimiento de las neurociencias en Italia con la Escuela del Nobel Camillo Golgi. (diapositivas 1-8). El Instituto Neurológico Mondino "Uno e Trino": Neuropsiquiatría de la Universidad de Pavia (1861); Fundación Mondino a favor de la Clínica de Enfermedades Nerviosas y Mentales (1917); Instituto Neurológico de Hospitalización y Atención en Ciencias (1973). (diapositivas 9-14).

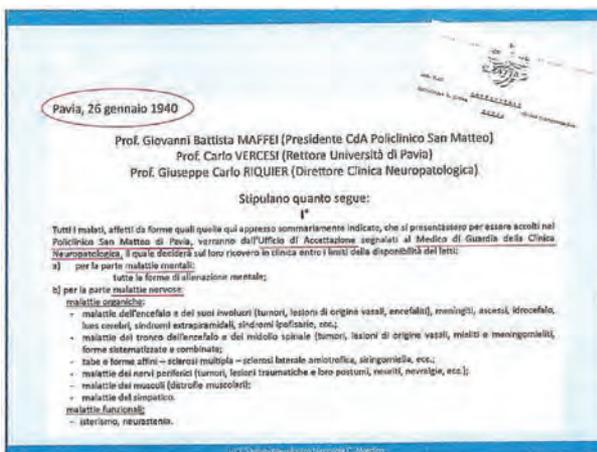
**Palabras clave:** Neurociencia, Escuela de Golgi, Neuropsiquiatría, Clínica de Enfermedades Nerviosas y Mentales, IRCCS



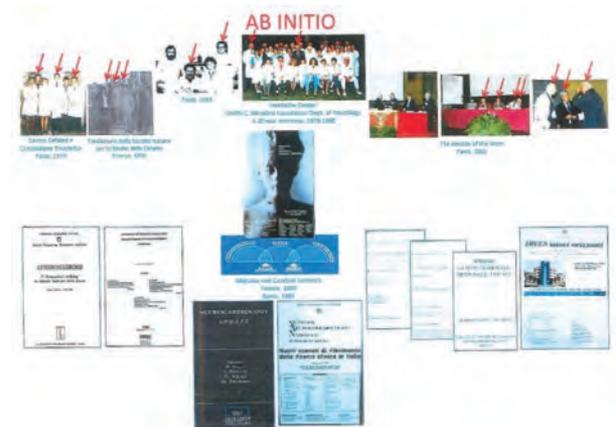
1



4



2



5



3



6

**FONDAZIONE "ISTITUTO NEUROLOGICO CASIMIRO MONDINO"**  
Verso un modello di IRCCS di Neuroscienze in rete con il suo territorio

**APRIB - Area Pavese di Ricerca Biomedica: verso un "Distretto Sanitario"**  
Aree tematiche: 1) Programma oncologico integrato; 2) Medicina di genere; 3) Patologie neurologiche degenerative; 4) Pavia senza dolore; 5) Bioinformatica; 6) Medicina nucleare; 7) Nanomedicina

MINSAL	REGIONE LOMBARDA	MCR
IRCCS San Matteo	ASL Pavia	Universit� di Pavia
IRCCS Maugeri	A.O. Pavia	CNO
IRCCS Mondino	Strutture accreditate	INFN
CNAO		
IS		

**Reti dipartimentale provinciale di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza (UONPIA)**  
IRCCS Mondino - A.O. Provincia di Pavia

**Reti Ospedaliere della Emergenza-Urgenza**  
IRCCS Mondino - IRCCS S. Matteo - A.O. Provincia di Pavia

**Piano Socio Sanitario 2007 - 2009 Regione Lombardia**  
- Malattie cardiovascolari  
- Patologie neurologiche progressive (Parkinson, SM, LVA)  
- Malattie rare

7

Documentazione ricerca IRCCS

**VOLUME I**  
**PRESENTAZIONE DELL'ISTITUTO**

I. Missione e Strategie di sviluppo  
II. Caratteristiche distintive dell'IRCCS Mondino  
III. Fondazione in rete e Sistema Sanit  di Pavia  
IV. Patocentricit  e policentricit 

**PARTE PRIMA**  
**PRESENTAZIONE DELL'ISTITUTO**

Le nuove norme di riconoscimento e di conferma degli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico richiedono la presentazione dei risultati salienti delle attivit  svolte dal Mondino nel triennio 2010-2012. In queste pagine introduttive si rappresentano da un lato le misure e i provvedimenti di consolidamento strategico in atto, dall'altro le potenzialit  delle iniziative intraprese.

**I. Missione e strategie di sviluppo**  
In coerenza con i Piani di Ricerca Sanitaria del Ministero della Salute e la Programmazione della Regione Lombardia, il CGA, nelle sedute del 28 febbraio e del 4 luglio 2013, ha confermato l'indirizzo strategico del Mondino, ancora una volta fondato sui seguenti valori: 1) importanza e funzione "sociale" dei servizi di diagnosi, cura e riabilitazione dell'Istituto Neurologico nei suoi centri di riferimento loco-regionale/nazionale; 2) alta professionalit /competenza assicurata dai suoi operatori a pazienti portatori di disturbi fisico, psichici, relazionali del comportamento, disturbi tutti comunque dovuti a lesioni organiche o a alterazioni funzionali del sistema neurologico includibile Cortele-Mente; 3) alta valenza scientifica riconosciuta, in Italia e all'estero, dei suoi Centri/Laboratori di Ricerca Integrata (CRI), ad orientamento biomedico traslazionale preclinico e clinico - secondo il modello del Comprehensive Center, veri e propri "nodi" inter/multi-disciplinari, capaci di assistere pazienti acuti e cronici a grado crescente di complessit  (in ospedale, al territorio, a domicilio).

IRCCS Mondino - Istituto Neurologico Casimiro Mondino

10

**LA STROKE UNIT DEL MONDINO:  
20 ANNI IN PRIMA LINEA CONTRO L'ICTUS**

**Un sogno diventato realt **

**Il grant funding**

**Prof. Giuseppe Nappi**  
Pavia, 3 dicembre 2016

8

Documentazione ricerca IRCCS

**II. Caratteristiche distintive dell'IRCCS Mondino**  
La Fondazione Medica riconosce indispensabili legami istituzionali di nascita o di gestione con l'Universit  di Pavia, (1a) ponendo a disposizione le risorse ospedaliere necessarie alle attivit  assistenziali della Clinica delle Malattie Nervose e Mentali/Occlusivi (Dipartimento di Scienze Neurologiche nei primi anni 80; Dipartimento di Scienze del Cervello e del Comportamento da questo anno), (2a) attribuendo la Presidenza della Fondazione ai Rettori dell'Ateneo stesso.

**OMISSIS**  
L'Istituto ha da sempre avuto la vocazione e lavorare in rete sinergica con le strutture sanitarie e di ricerca presenti sui territori di riferimento. Pi  recentemente poi, con il trasferimento al Campus Biomedico Cravino della vecchia sede in Centro Citt , (3a) massima ad alta densit , offerta il Mondino si   fatto protagonista della creazione di un "sistema di ricerca biomedica" all'interno del Distretto Sanitario della Provincia di Pavia.

**OMISSIS**  
La trasversalit  della ricerca fondata sul fecondo rapporto dell'interdisciplinariit  congiunge le due istituzioni storiche del Sapere in Neuroscienze della Scuola Neurologica Pavese/Universit  di Pavia e Fondazione Mondino, con il coinvolgimento delle professionalit  pi  aperte e integrate nei progetti di ricerca. L'approccio interdisciplinare mostra la presenza all'interno del Contro/Pilota di Ricerca dell'Istituto Mondino, una complessa struttura tematica costituita da: 1) MINSAL - IRCCS; 2) Ministero dell'Universit  e della Ricerca; 3) Regione Lombardia - AO/ASL della Provincia di Pavia.

Dal 2013 l'IRCCS Mondino   fra le stabilizzanti del XVII Dipartimento di Scienze del Cervello e del Comportamento, in armonia con il recente riordino delle "UNIVERSIT " sul vasto algericino Bossini di discipline accademiche da decenni separate quali: Neurologia, Neurofisiopatologia, Neuropsichiatria Infantile, Neuroradiologia e Diagnostica per immagini, Psichiatria, Psicologia, Fisiologia Generale. I dipendenti universitari operano attraverso una sede di CH, dotata di personale "mixto Ospedale-Universit ", integrato all'interno delle diverse Unit  Operative/Dipartimenti dell'Istituto Neurologico Mondino.

IRCCS Mondino - Istituto Neurologico Casimiro Mondino

11

**IRCCS FONDAZIONE "ISTITUTO NEUROLOGICO CASIMIRO MONDINO"**

**Documentazione necessaria per la evoluzione del riconoscimento degli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (leg. 4 ottobre 1999 della legge 14 marzo 2002)**

**VOLUME I**

Il direttore scientifico  
Prof. Giuseppe Nappi

Il presidente  
Prof. Angelino Tola

Pavia, 03 settembre 2013

9

Documentazione ricerca IRCCS

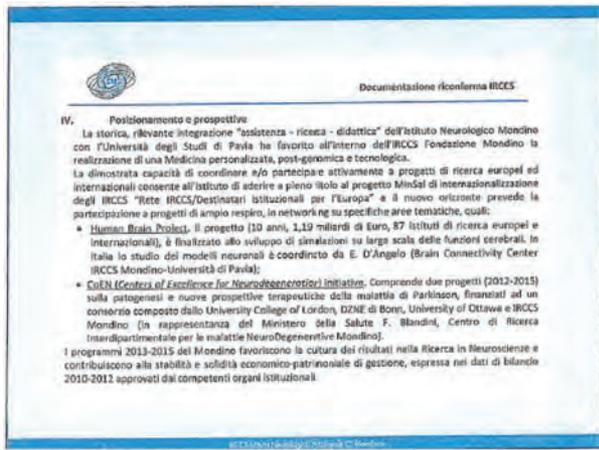
**III. Neuroscienze in rete e Sistema Sanit  di Pavia**  
Nel triennio 2010-2012 al Mondino   cominciata la trasformazione dei tradizionali Centri Monocentrici di Eccellenza in Centri di Ricerca Integrata (CRI), tendenzialmente attraverso soluzioni policentriche in reti tematiche interaziendali/consortili. Le iniziative di maggior rilievo sono le seguenti:

- > a. Rete Stroke; Master Neu/CESMO. In particolare, la Neurologia d'Urgenza/Stroke Unit opera in collaborazione con il Pronto Soccorso/DEA del Policlinico San Matteo (per ora ancora in via sperimentale-evoluzione); del San Matteo ci si avvale anche delle strutture neurochirurgiche/angiocardiovascolari. La Neurologia d'Urgenza/Stroke Unit   in rete anche con i PS degli 8 Presidi dell'AO di Pavia, Ospedali di Vigevano e di Voghera in primo luogo;
- > b. Area interaziendale di Neuropsichiatria infantile e dell'adolescenza/Aziende psichiatriche (Progetto APA);
- > c. Malattie di natura neurodegenerativa/neuroinfiammatorie (AD, PD, SM, SLA/malattie rare);
- > d. Sezione di Neurooncologia Medica all'interno dell'Area Oncologica Interaziendale-CNAO;
- > e. Stati Vegetativi/Minima Coscienza, in collaborazione interaziendale con l'IRCCS Maugeri e il San Matteo;
- > f. Cefalee Croniche e Medicina del Dolore, in collaborazione interaziendale con l'IRCCS Maugeri e il San Matteo.

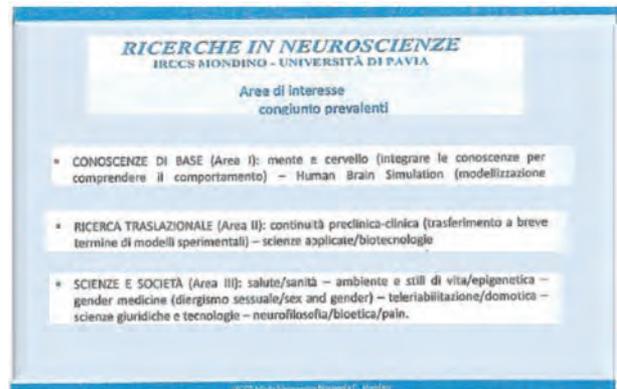
**OMISSIS**

IRCCS Mondino - Istituto Neurologico Casimiro Mondino

12



13



14

**CONNETTOMICA E COMPORTAMENTO UMANO**

*Egidio D'Angelo*

**Riassunto.** Mente e Cervello (integrare le conoscenze per comprendere il comportamento)-Human Brain Simulation (modellizzazione neuronale realistica/modelli matematici, computazionali bottom-up). (diapositive 1-20).

**Parole chiave:** mente, cervello, comportamento, modelli matematici

**CONNETTOMICS AND HUMAN BEHAVIOR**

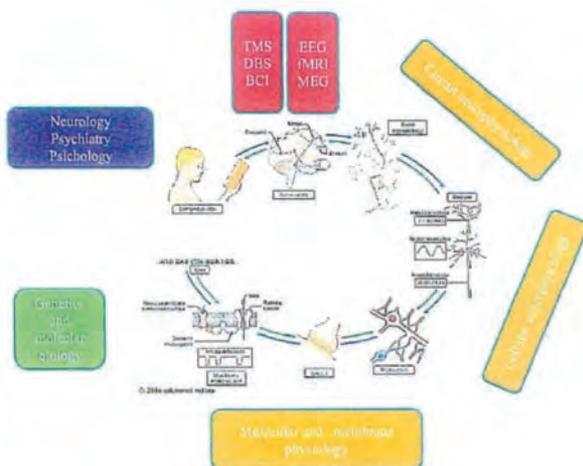
**Summary.** Mind and Brain (integrating knowledge to understand behavior) - Human Brain Simulation (realistic neuronal modeling / mathematical models, computational bottom-up). (slide 1-20).

**Key words:** mind, brain, behavior, mathematical models

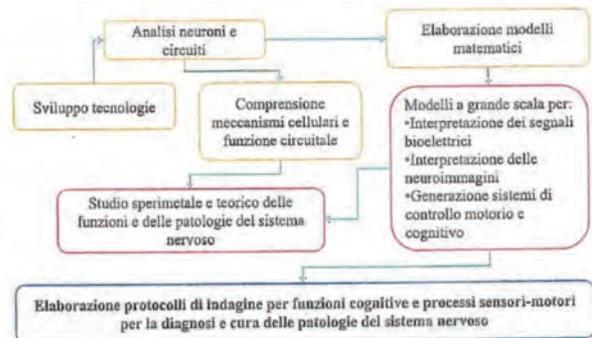
**CONNETTOMICA Y COMPORTAMIENTO HUMANO**

**Resumen.** Mente y cerebro (integración del conocimiento para comprender el comportamiento) - Simulación del cerebro humano (modelado neuronal realista / modelos matemáticos, computación de abajo hacia arriba). (diapositivas 1-20).

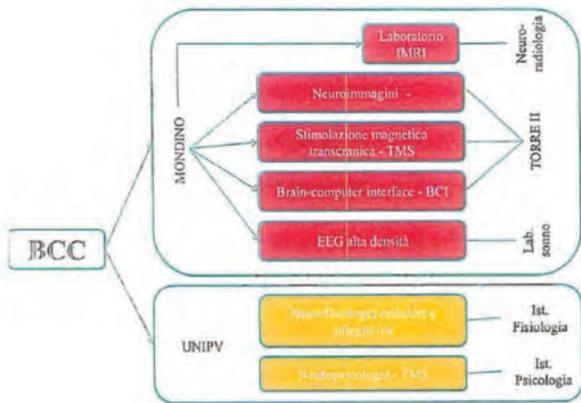
**Palabras clave:** mente, cerebro, comportamiento, modelos matemáticos



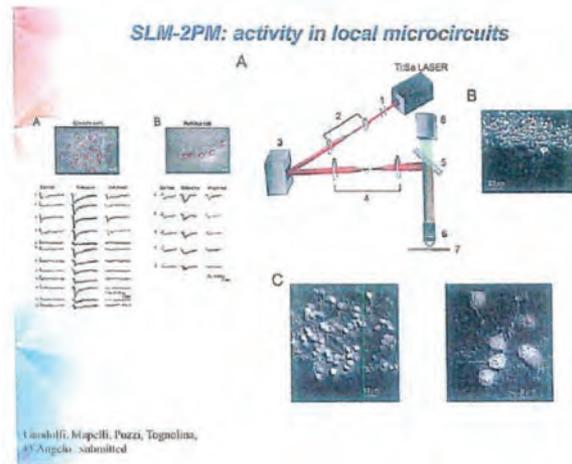
1



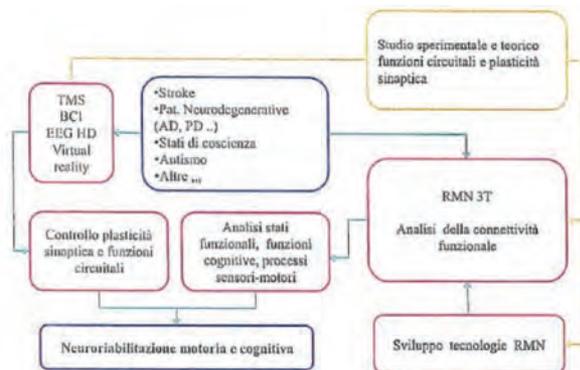
2



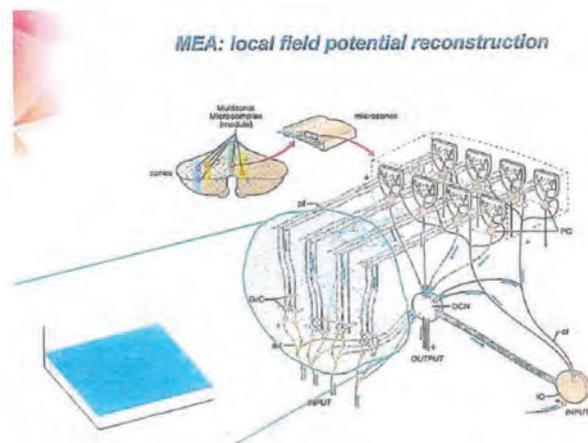
3



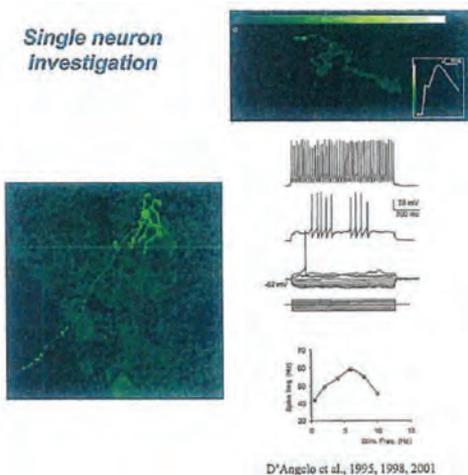
6



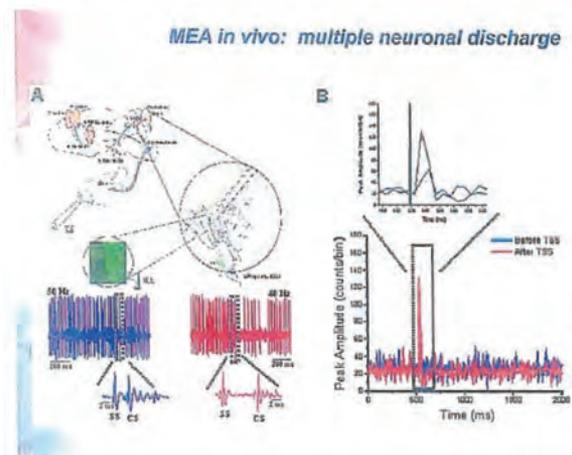
4



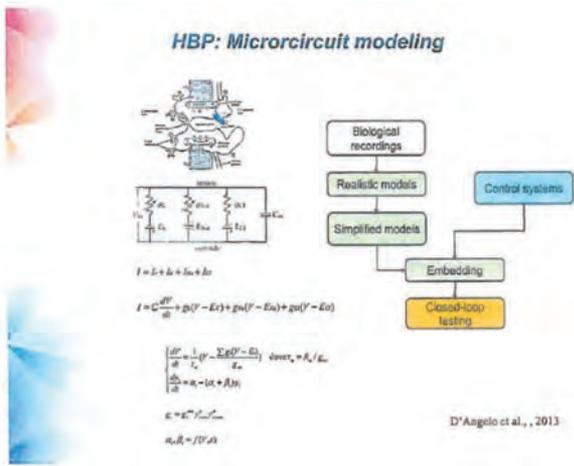
7



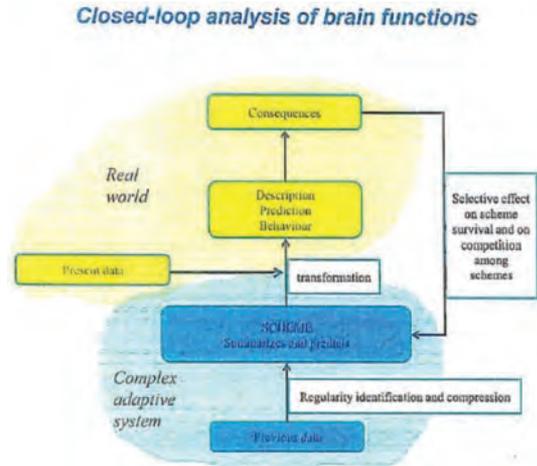
5



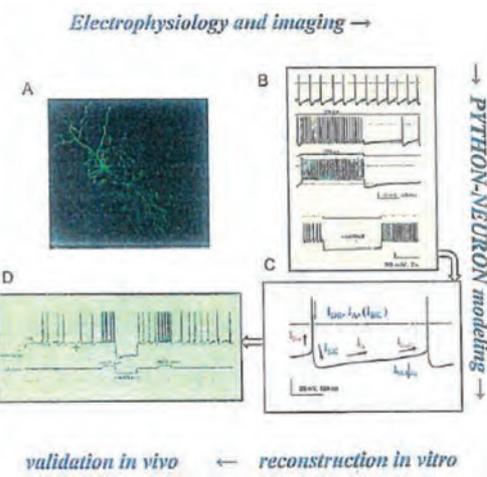
8



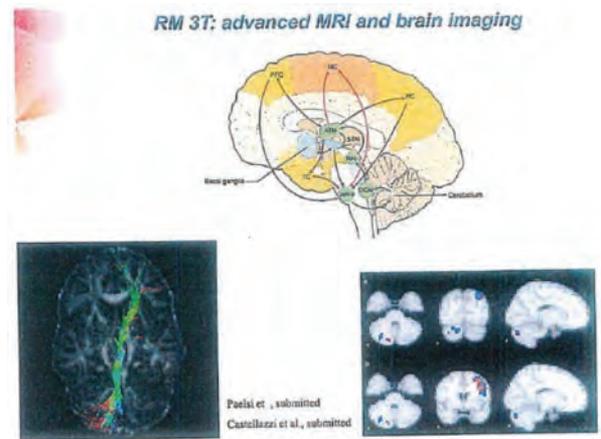
9



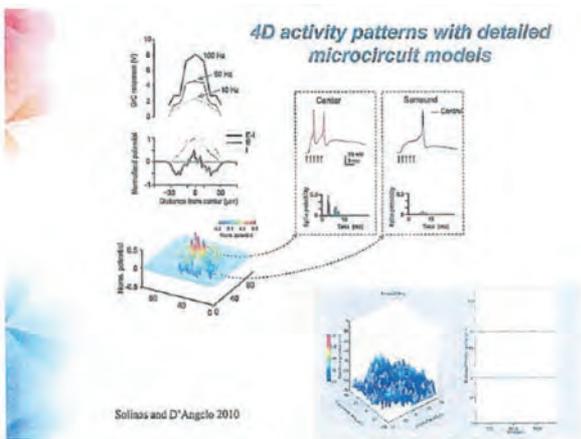
12



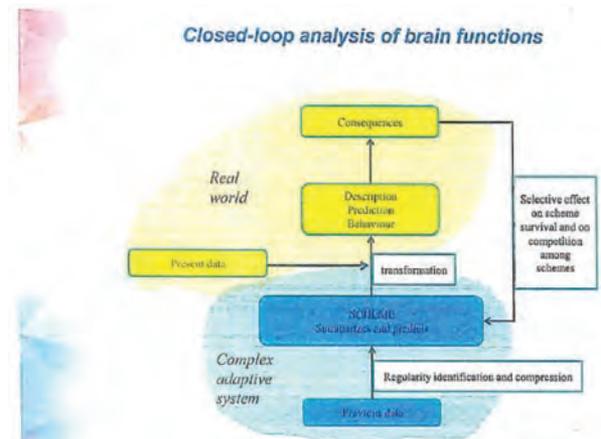
10



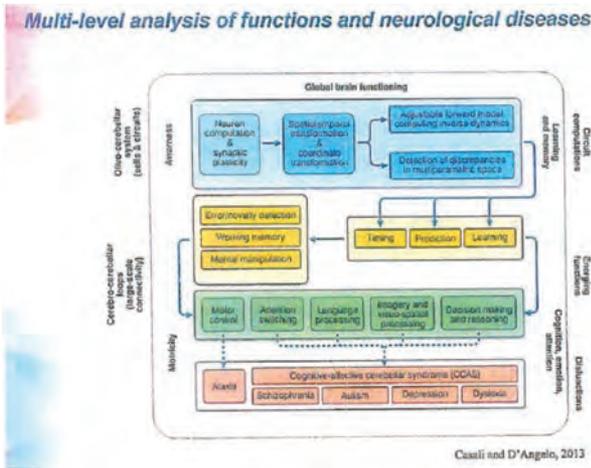
13



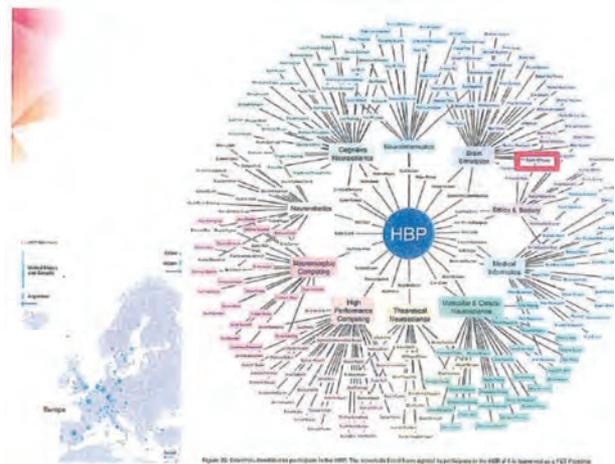
11



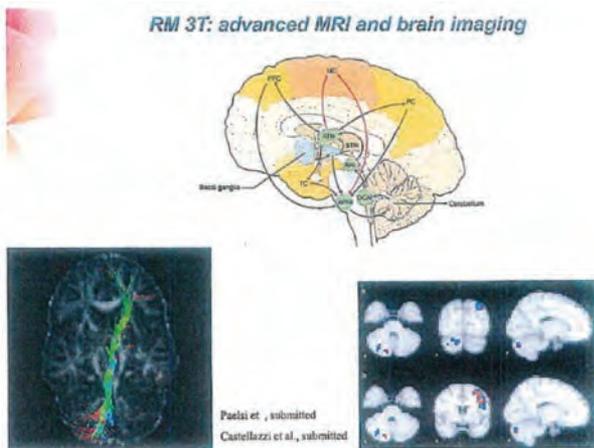
14



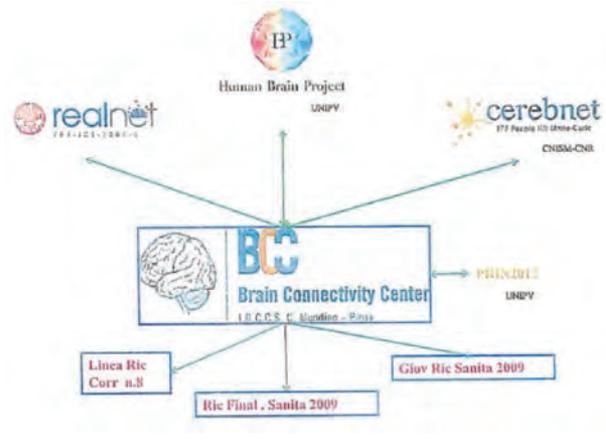
15



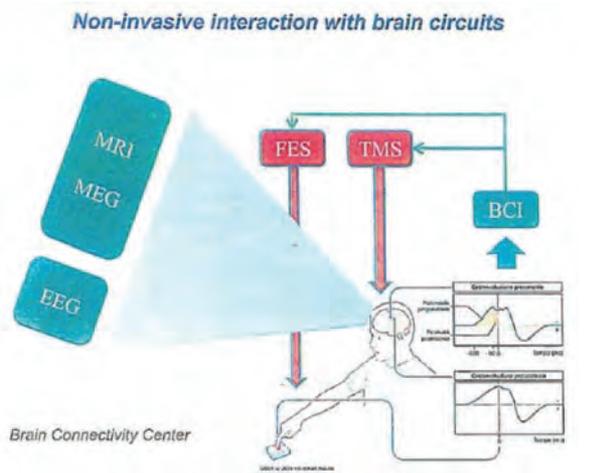
18



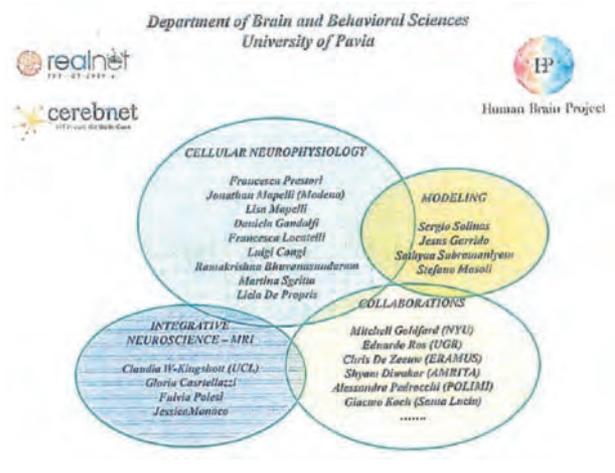
16



19



17



20

## INVECCHIAMENTO CEREBRALE E GANGLI DELLA BASE

*Fabio Blandini*

**Riassunto.** Continuità preclinica-clinica (trasferimento a breve termine di modelli sperimentali) – scienze applicate/biotecnologie. (diapositive 1-13).

**Parole chiave:** ricerca traslazionale, preclinica-clinica, biotecnologie

## BRAIN AGING AND BASAL GANGLIA

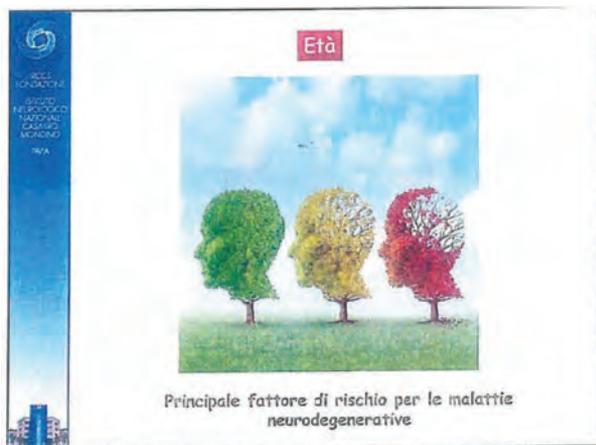
**Summary.** Preclinical-clinical continuity (short-term transfer of experimental models) – applied science/biotechnologies. (slide 1-13).

**Key words:** translational, preclinical-clinical research, biotechnology

## ENVEJECIMIENTO CEREBRAL Y GANGLIOS BASALES

**Resumen.** Continuidad clínica preclínica (transferencia a corto plazo de modelos experimentales) - ciencias aplicadas / biotecnologías. (diapositivas 1-13).

**Palabras clave:** investigación traslacional, preclínica-clínica, biotecnología



1



2

IRCCS FONDAZIONE IRCCS NEUROLOGICO NAZIONALE CASIMIRO MONDINO IAVA

Le malattie neurodegenerative più frequenti nella popolazione sono **malattie della terza età**:

- > M. di Alzheimer
- > M. di Parkinson



Alzheimer: colpisce circa il 2-3% della popolazione >65 anni e arriva al 15% degli over 85

Parkinson: colpisce circa l'1% della popolazione >65 anni e arriva al 3-5% degli over 85.

In una popolazione che tende costantemente ad invecchiare l'incidenza di queste due malattie è *destinata ad aumentare progressivamente* → carico crescente sul sistema sanitario e sulle famiglie

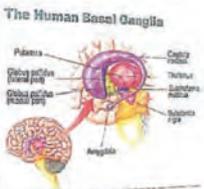
3

IRCCS FONDAZIONE IRCCS NEUROLOGICO NAZIONALE CASIMIRO MONDINO IAVA

**INVECCHIAMENTO CEREBRALE - GANGLI DELLA BASE**

Un capitolo d'interesse «storico» per l'IRCCS Mondino

The Human Basal Ganglia



Emilia Merignoni (1951-2011)

I gangli (o nuclei) della base costituiscono il principale circuito cerebrale deputato all'esecuzione dei movimenti volontari

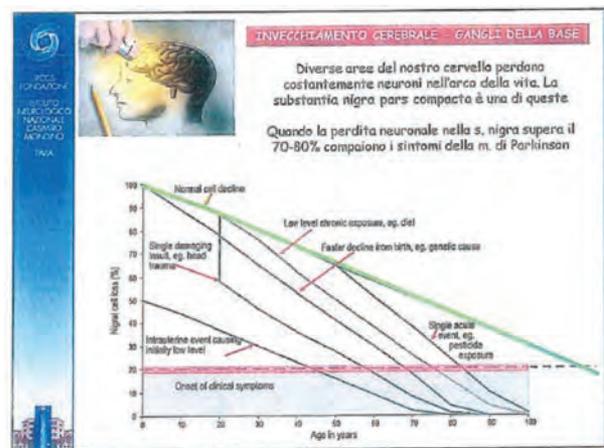


La m. di Parkinson è il principale "movement disorder" conosciuto ed è l'esempio più rappresentativo di patologia dei gangli della base. Il processo degenerativo colpisce in particolare un nucleo: la *substantia nigra pars compacta*

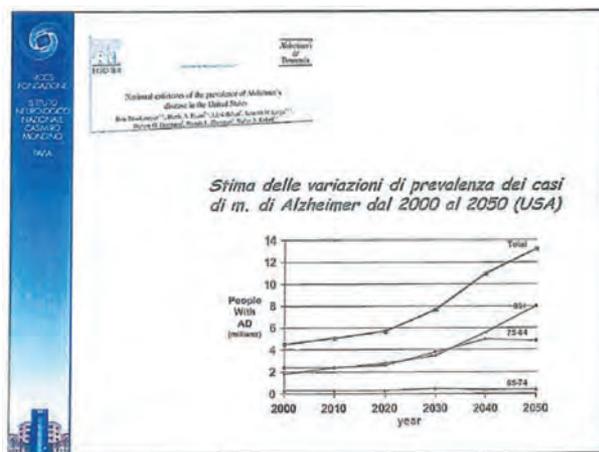
6



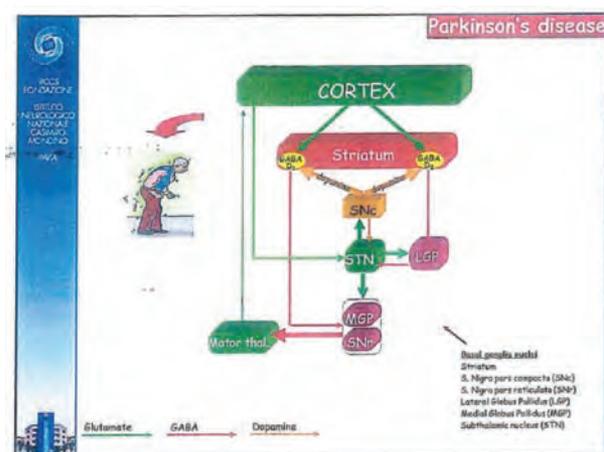
4



7



5



8

**INVECCHIAMENTO CEREBRALE - GANGLI DELLA BASE**  
Ricerca traslazionale

**Il contributo dell'IRCCS Mondino**

**RICERCA PRE-CLINICA E SPERIMENTALE**

- Modelli *in vivo* e *in vitro* di malattia
- Studio dei meccanismi patogenetici
- Valutazione nuovi approcci terapeutici e diagnostici (farmacologici/cellulari)

**RICERCA CLINICA**

- Studio di possibili bio-marcatore di malattia o predittivi del rischio nel paziente.

**L'obiettivo: «prodotti» per il paziente:**  
nuove terapie, nuovi mezzi diagnostici, medicina predittiva

9

**CENTRES OF EXCELLENCE IN NEURODEGENERATION (COEN)**

**Funded projects**

- > Call 2011: *Mitochondrial dysfunction and susceptibility to Parkinson's disease: new models of pathogenetic interactions (2012-2013)*
- > Call 2013: *Targeting glucocerebrosidase for disease-modifying treatments in Parkinson's disease (2014-2015: possible 5-year extension beyond 2015)*

**Participating centres**

12

**L'attività di ricerca nel campo delle malattie delle malattie neurodegenerative**

**Ricerca Corrente**

*Ministero della Salute*

LINEA (Responsabile)	PROGETTO	RESPONSABILI SCIENTIFICI
LINEA 3 - PROCESSI NEURODEGENERATIVI E DIAGNOSI DEL MOVIMENTO (P. Mondino - C. Fancello - C. Scherzer)	1. Nuove prospettive terapeutiche: sviluppo di una terapia sintetica mediante l'azione sinergica di cellule staminali ricombinate in un modello animale di malattia di Parkinson	F. Blandini
	2. Valutazione dei meccanismi patogenetici e delle alterazioni patologiche in modelli animali di malattia di Parkinson	F. Blandini
	3. Biomarcatori predittivi e malattia di Parkinson: effetti di suscettibilità genetica, espressione di biomarcatori periferici, sistemi pre-sintomatici, diagnosi e prognosi in imaging	C. Fancello
	4. SA, malattie rare e terapie neurodegenerative complesse	C. Conca
	5. Intercambiamento normale e alterato. Qui l'investigazione di fattori genetici (diagnostici e prognostici) ed il loro ruolo patologico nel cambiamento della stabilità: possibili terapie preventive	E. Spalloni
	6. Biomarcatori e nuove strategie terapeutiche in accordo con clinica	C. Conca
	7. Identificazione come potenziale target terapeutico per il recupero della funzione sinaptica correlata alla malattia di Alzheimer	F. Blandini

10

**INVECCHIAMENTO CEREBRALE - GANGLI DELLA BASE**  
Ricerca traslazionale

**L'obiettivo**

**CROSSING THE VALLEY OF DEATH**

*A bridge has been built to help researchers and patients overcome the divide between disease and health.*

13

**L'attività di ricerca nel campo delle malattie delle malattie neurodegenerative**

- > Numerosi finanziamenti ottenuti dai singoli ricercatori su bandi competitivi (Ricerca Finalizzata MinSal, bandi MIUR, fondazioni bancarie, cooperazione internazionale, etc.).
- > Attiva, dal 2012, convenzione con lo stabulario di palazzo Golgi-Spallanzani (Università di Pavia) per ricerche sperimentali sull'animale.
- > Dal 2012 il Mondino fa parte di un consorzio internazionale nell'ambito dei *Centers of Excellence for Neurodegeneration*, già finanziato due volte su bandi competitivi

11

**SCIENZE E SOCIETÀ**

*Giorgio Sandrini*

**Riassunto.** Salute/Sanità; ambiente e stili di vita/epigenetica; Gender Medicine (differente assetto funzionale/Sex and Gender); Teleriabilitazione/Domotica; Scienze giuridiche-Neurofilosofia/Bioetica/Pain. (diapositive 1-19).

**Parole chiave:** salute; società; epigenetica; domotica; tecnologie; neurofilosofia; bioetica

**SCIENCES AND SOCIETY**

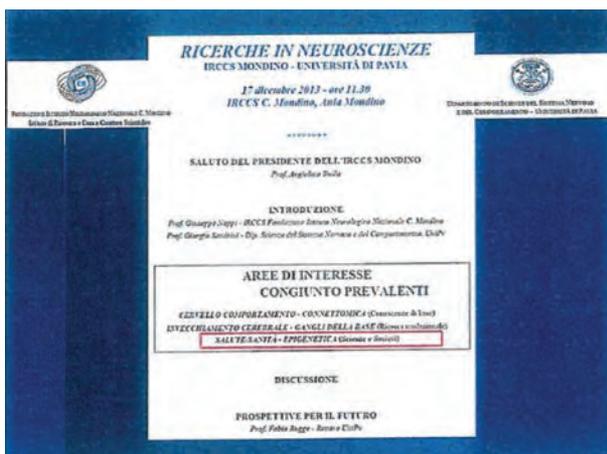
**Summary.** Health / Health; Environment and lifestyles / Epigenetics; Gender Medicine (different functional structure / Sex and Gender); Telerehabilitation / Home Automation; Law and Technology - Neurophilosophy / Bioethics / Pain. (slide 1-20).

**Key words:** health; society; epigenetics; home automation; technologies; neurophilosophy; bioethics

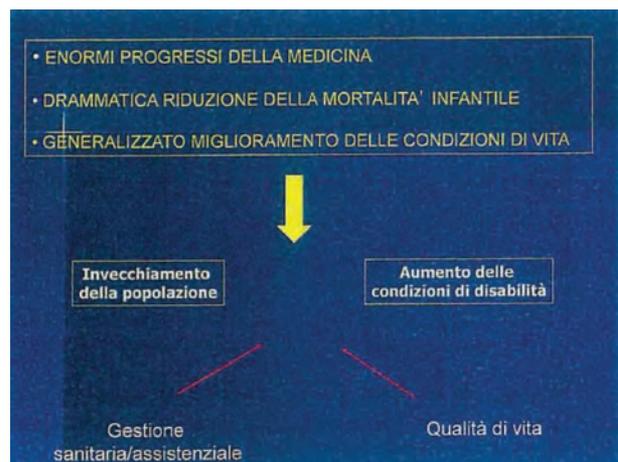
**CIENCIAS Y SOCIEDAD**

**Resumen.** Salud/Sistema de salud; Medio ambiente y estilos de vida / Epigenética; Medicina de género (estructura funcional diferente / Sexo y género); Telerehabilitación / automatización del hogar; Derecho y Tecnología - Neurofilosofía / Bioética / Dolor. (diapositivas 1-20).

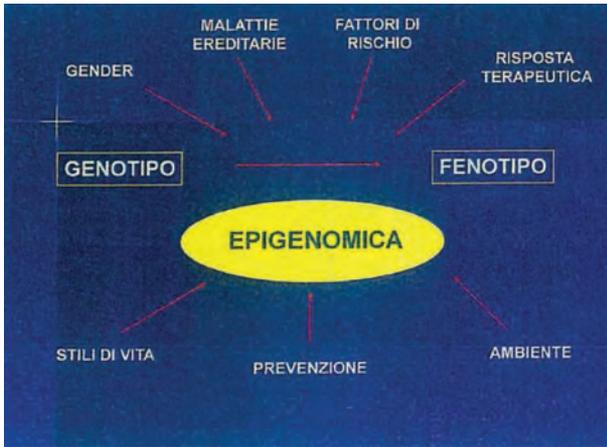
**Palabras clave:** salud; empresas; epigenética; domótica; tecnologías; neurofilosofía; bioética



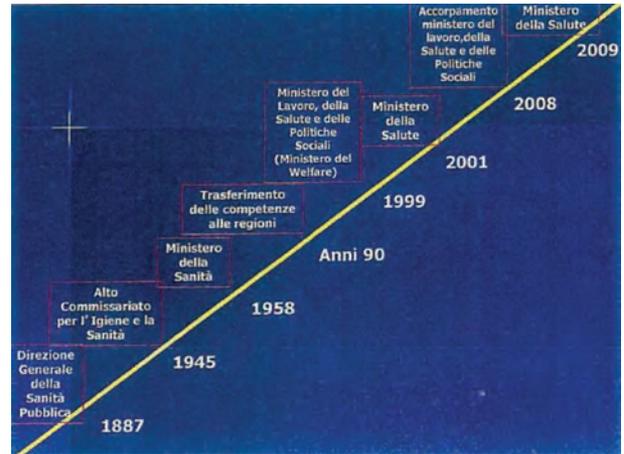
1



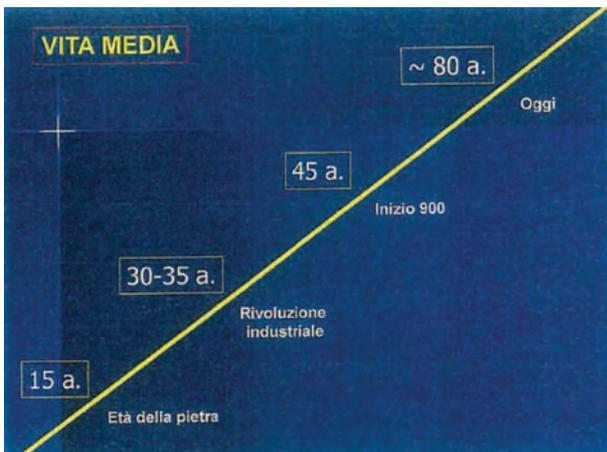
2



3



6



4



7



5

- ATTIVITA' DIDATTICA SVOLTA PRESSO L' IRCCS "C. MONDINO" IN CONVENZIONE CON L' UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PAVIA
- ALTRI CORSI DI LAUREA AVENTI COME SEDE L' IRCCS 2
  - SCUOLE DI SPECIALIZZAZIONE AVENTI COME SEDE L' IRCCS 3
  - ALTRI CORSI DI LAUREA IN CONVENZIONE CHE FREQUENTANO L' IRCCS PER ESAMI, LEZIONI E/O TIROCINIO 16
  - SCUOLE DI SPECIALIZZAZIONE IN CONVENZIONE CHE FREQUENTANO L' IRCCS PER ESAMI, LEZIONI E/O TIROCINIO 8
  - SCUOLE DI SPECIALIZZAZIONE NELLE QUALI INSEGNANO DOCENTI CONVENZIONATI CON L' IRCCS 8

8



9

### Clinical Trial Center & Antiepileptic Drugs: Attività nel Settore dell'Epilessia (LINEA 7)

- Finanziamenti ottenuti da enti pubblici (UE, AIFA, Ministero Sanità) negli ultimi 6 anni: EUR 1.382.000 (Università e Mondino)
- Tematiche di ricerca (principalmente in collaborazioni internazionali): farmacocinetica clinica, studi randomizzati di efficacia, valutazione degli effetti avversi
- Pubblicazioni su riviste internazionali (2007-2013): 84

12

### DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL SISTEMA NERVOSO E DEL COMPORTAMENTO

Sezione di Biostatistica, Neurofisiologia e Psichiatria

- Unità di statistica Medica e Genomica
- Unità di Neurofisiologia
- Unità di Psichiatria

Sezione di Neuroscienze cliniche

- Unità di Neurodiagnostica
- Unità di Neurologia clinica e riabilitativa
- Unità di Neuropsichiatria Infantile

Sezione di Psicologia

- Unità di Psicologia applicata
- Unità di Psicologia dello sviluppo e dell' educazione
- Unità di Psicologia sperimentale e neuroscienze cognitive

10

### LINEE DI RICERCA CLINICA MALATTIE NEURODEGENERATIVE E SONNO

Progetto sul ruolo del rispetto delle norme di igiene del sonno e rispetto dei ritmi circadiani come fattori di protezione rispetto allo sviluppo delle dipendenze da alcol, sostanze d' abuso e disturbi comportamentali nella popolazione generale giovane adulta (In collaborazione con il Tavolo per la prevenzione delle dipendenze e l' induzione di sani stili di vita dell' Assessorato alle politiche giovanili del comune di Pavia)

13

### LINEE DI RICERCA CORRENTE 2013

**LINEA 1 - MALATTIE CEREBROVASCOLARI:**  
Meccanismi di danno e Modelli diagnostico-terapeutici innovativi  
(G. Mielel - A. Cavallini)

**LINEA 2 - NEUROIMMUNO INFIAMMAZIONE - NEURONCLOGIA**  
(R. Bergamaschi - M. Ceroni - E. Marchioni)

**LINEA 3 - PROCESSI NEURODEGENERATIVI E DISORDINI DEL MOVIMENTO**  
(F. Blandini - C. Paoletti - E. Sinforiani)

**LINEA 4 - NEUROLOGIA E PSICHIATRIA DELLO SVILUPPO E DELL' ADOLESCENZA**  
(U. Balotina - P. Veggiotti)

**LINEA 5 - DOLORE NEUROPATICO CENTRALE; CEFALIE CRONICHE E DISORDINI COMORBIDI DELL' EMICRANIA**  
(G. Nappi - C. Tassorelli)

**LINEA 6 - METODOLOGIE INNOVATIVE NELLA RIABILITAZIONE NEUROMOTORIA, SENSORIALE E DELLE FUNZIONI SUPERIORI**  
(G. Sandrini - A. Moglia - T. Vecchi)

**LINEA 7 - DIAGNOSTICA E TERAPIA DELLE SINDROMI EPILETTICHE**  
(E. Perucca - CA Galimberti)

**LINEA 8 - PLASTICITA' SINAPTICA, CIRCUITI CEREBRALI E FUNZIONI SUPERIORI**  
(E. D'Angelo - R. Manni)

11

### I PROGETTI

**LEONARDA GENES**  
Gruppo di ricerca lombardo sulla genetica delle malattie cerebrovascolari

**SUN. Progetto Stroke Unit Registry Regione Lombardia**

**SVE-LA (Small Vessel and LA)**  
Studio dei fattori genetici associati alla malattia dei piccoli vasi e all' ictus lacunare

**NEU Pavia**  
Sviluppo della rete di Neurologia d' Urgenza nella Provincia di Pavia: un modello innovativo integrato

**RF-2009-1549303 - Ministero della Salute MAPS**  
A multicentric study to standardize a new Informatic tool to assess cognitive and behavioral functions in acute stroke

**NEU Regione Lombardia**  
Dalla Stroke Unit alla Neurologia d' Urgenza: verso un modello di integrazione tra alta specialità e sistema dell' emergenza

**PRESTO**  
PREFeSpedaliera Stroke Team/Ospedale

**STOP ictus**

14

**PROGETTI FINANZIATI DALLA COMUNITA' EUROPEA**  
(in fase di pubblicistica scientifica internazionale)



**Continuous MONitoring of Medication-Overuse-Headache in Europe and Latin America: development and STAndardization of an Alert and decision support System**  
2008-2010

**EuroLight (highLIGHT the Impact of headache in EUROpe)**  
2005-2008

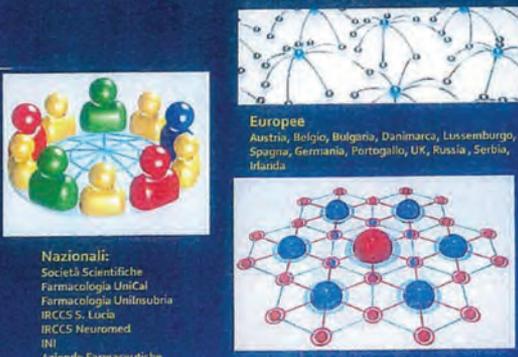
15

**e-health**

- Cartella clinica elettronica
- Telemedicina
- Medicina basata su prove di efficacia
- Consumer Health Informatics
- Virtual healthcare teams

18

**COLLABORAZIONI**



**Nazionali:**  
Società Scientifiche  
Farmacologia Unical  
Farmacologia Unifraubria  
IRCCS S. Lucia  
IRCCS Neuromed  
INI  
Aziende Farmaceutiche

**Europee:**  
Austria, Belgio, Bulgaria, Danimarca, Lussemburgo, Spagna, Germania, Portogallo, UK, Russia, Serbia, Irlanda

**Internazionali:**  
Argentina, Cile, Brasile,....

16

**TELEMEDICINA**

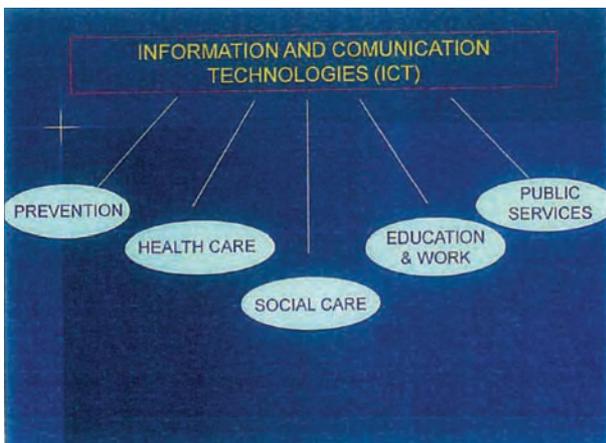
- TELEPATOLOGIA
- TELERADIOLOGIA
- TELECARDIOLOGIA
- TELEDERMATOLOGIA
- TELERIABILITAZIONE

Trasferimento immagini / referti

Trattamento/ assistenza / informazione al paziente e caregiver

LINEA 6

19



17

**FONDAZIONE ISTITUTO NEUROLOGICO NAZIONALE CASIMIRO MONDINO**  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

**WHO WE ARE, WHAT WE DO:**  
The Casimiro Mondino National Institute of Neurological Sciences is a national research center for the treatment of diseases of the nervous system and has been conducting scientific research for almost a century. From the second decade of the twentieth century to the present day, this activity has been developed along three parallel and complementary paths: research in basic and clinical neurophysiology, research in basic and clinical neurochemistry, and research in basic and clinical neuropharmacology.

**Our research, involving research activities closely bound up with the provision of healthcare services:** The Institute's research program is organized into several research units, each with its own specific research interests. The Institute's research program is organized into several research units, each with its own specific research interests.

**Current activity:** The core activity of the IRCCS Mondino is the diagnosis and treatment of adult and pediatric neurological conditions. Our core activity is organized into four departments: A. Emergency Neurology, B. Neurology and Neurorehabilitation, C. Neurophysiology, and D. Neurochemistry.

**Research activity:** Our research activity focuses on diagnosis and functional diagnosis, on the study of neurophysiology and neurochemistry, on the study of neuropharmacology, on the study of neurogenetics, and on the study of neuroimmunology.

**The research activity of the IRCCS Mondino Foundation follows three main lines:** Research by the Ministry of Health, Research by the Ministry of Health, and Research by the Ministry of Health.

**1. Collaborative diagnosis, mechanisms of disease and innovative diagnostic-therapeutic models**

**2. Neurodegenerative processes and diagnostic strategies**

**3. Neurophysiology and neurochemistry**

**4. Neurogenetics and neuroimmunology**

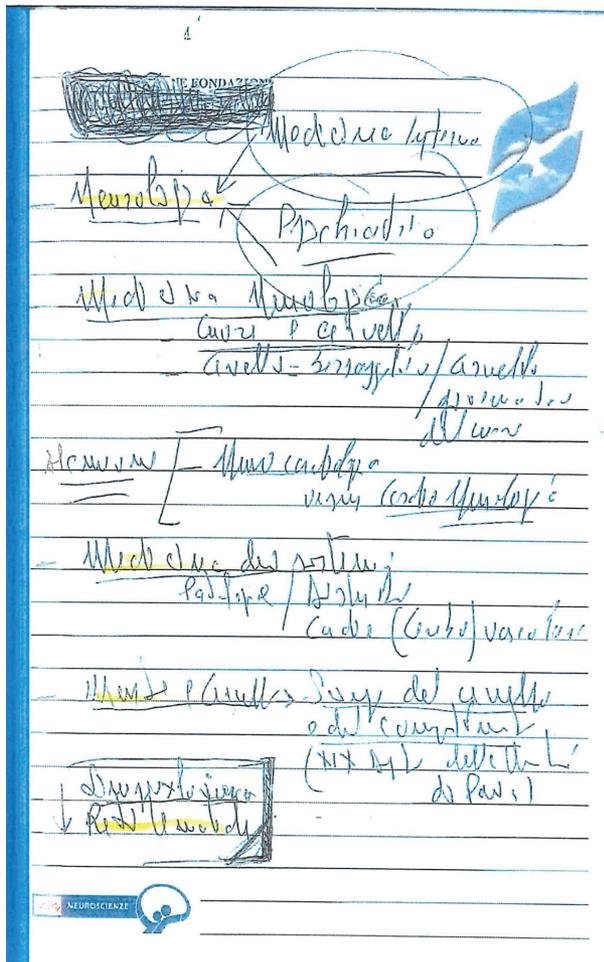
**5. Neuropharmacology and neurorehabilitation**

**6. Diagnostic and treatment of specific conditions**

**7. Synaptic plasticity, neural circuits and higher brain functions**



20



**DA MEDICO A RICERCATORE, PROFESSORE ... E RITORNO**



Quando alla fine degli anni '60 ho cominciato a visitare i pazienti nell'Istituto Mondino di via Palestro, io pensavo in termini meccanicistici e ragionavo seguendo i canoni nosografici propri della neurocorrelazionistica anatomo-clinica della Salpêtrière di Parigi.

Dopo un po' mi resi però conto che mi trovavo di fronte degli individui, ciascuno con il proprio carico di sofferenza, di dolore, disabilità più o meno grave, angoscia e speranze. Ho imparato così che la medicina non è soltanto la cura medico-chirurgica di una malattia o di lesioni più o meno segmentarie del corpo. La medicina è invece anche cura della Persona – e cioè di un individuo nella sua interezza, portatore di un'anamnesi (storia clinica), ma pure espressione di una biografia (o storia della vita), non riconducibile a valori medi parametrici di popolazione o a categorie nosografiche.

Ho cominciato così ad accostarmi alla malattia non più da "entomologo", bensì da "antropologo"; e questo anche nel solco delle teorie fisiognomiche di Lombroso e delle intuizioni (per molti versi già epigenetiche e/o di darwinismo neuronale) delle interazioni fra Stili di vita / Modelli di apprendimento / Comportamenti a rischio e Pro-patologie di Mantegazza.

Certo che dall'epoca delle avventure scientifiche di Lombroso (Calabria) e Mantegazza (Argentina), ne è passata di acqua sotto i ponti del Po e del Ticino, ma è anche con l'insegnamento dei Maestri di Palazzo Botta che sono nate le moderne Neuroscienze e le tecnologie capaci di studiare l'architettura "fine" del sistema nervoso, comparativamente alla storia individuale della persona: ognuno è infatti il proprio corredo genetico, insieme alla storia della sua evoluzione nel tempo.

Anche se oggi, evidentemente, non è più possibile una Medicina Clinica senza il supporto della Medicina Tecnologica (neuroimmagini funzionali, biomarkers, genetica, etc.) compito / dovere del medico è quello di evitare a tutti i costi di cadere nelle braccia delle sirene dello scetticismo culturale, ricordandosi sempre che il paziente rappresenta una individualità psicobiologica, irriducibile al solo dato statistico. Lombrosiano è un aggettivo che ancora oggi sopravvive rimandando a una caricatura della scienza positivista o alla fisiognomica. E forse proprio alla "sbornia" di scienza dei decenni a cavallo del XIX e XX secolo sono dovuti i limiti, le illusioni e gli errori del positivista Lombroso.

D'altra parte, nella seconda parte della sua vita Mantegazza decise di abbandonare la ricerca in ambito medico, dedicandosi, da vero Uomo del suo tempo, all'antropologia e alla medicina sociale.



Riflessione di un neurologo italiano operativo a cavallo tra il Novecento e il terzo Millennium.

Dalla serie di "pizzini" di Nappi, Bono, Sandrini, Martignoni, Miceli, Sances, Pacchetti, Cavallini, Sinforiani, Costa, Pucci, Antonaci, Tassorelli e Blandini sul "concepimento poligamico" della Medicina Neurologica di Harold Wolff e sulla nascita delle moderne Neuroscienze Cliniche.

**Riferimenti bibliografici principali**

- Il Mondino e le sue storie al tempo della nascita delle neuroscienze in Italia. Report attività clinico scientifica della Fondazione Mondino, 2011.
- Le tre vite del Mondino. Giuseppe Nappi, Paolo Mazzarello, Graziano Leonardelli. Socrate al Caffè, ottobre 2013.
- Documentazione per la conferma del carattere scientifico del Mondino, Pavia 25 luglio 2016.
- I volti della sanità pavese. Gli istituti sanitari stanno iniziando a "far rete". Livio Tronconi, Il punto, 25 luglio 2019.

Senza il lavoro intelligente e continuo delle mie collaboratrici tecniche Bosoni Silvana, Molinari Silvia, Gerosa Manuela, Lovicu Gianfranca e Gattinoni Monica in 27 anni di Direzione Scientifica, nulla di quanto ho fatto sarebbe stato ben fatto!

## Memoria, envejecimiento y longevidad

*Florencio Vicente Castro*<sup>1</sup>, *Juan José Maldonado Briegas*<sup>1</sup>, *Ana Iabel Sánchez Iglesias*<sup>2</sup>,  
*Franco Lucchese*<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Universidad de la Extremadura (Spain); <sup>2</sup> Universidad de Burgos (Spain); <sup>3</sup> Sapienza Università di Roma (Italy); <sup>4</sup> Fondazione CIRNA Onlus (Pavia, Italy)

**Resumen.** El trabajo de revisión de literatura tuvo como objetivo verificar la producción científica sobre “*memoria, desarrollo cognitivo, envejecimiento frente a longevidad*”, identificando y analizando estudios internacionales y nacionales. El método llevado a cabo fue mediante una investigación en las bases: SciELO, UAM, PePSIC, LILACS, PubMed, PsycINFO, Dialnet y Teseo; en un período de 10 años, considerando los estudios publicados entre enero de 2008 y diciembre de 2017. Se encontraron como resultados 793 estudios, siendo analizados 16 artículos después de la aplicación de los criterios de exclusión, destacándose las siguientes afirmaciones: el esfuerzo-compromiso, el rendimiento cognitivo y un mayor sentido del propósito, pueden servir como endofenotipos de la longevidad y una mayor probabilidad de supervivencia. De igual forma, diversos estudios determinaron que el aprendizaje de nuevas habilidades, la orientación a la búsqueda de la novedad, aprender cosas nuevas y mantener la mente comprometida son clave para conseguir un envejecimiento cognitivo exitoso. Así, el entrenamiento en la capacidad de resolución de problemas de la vida diaria, mejora la cognición y se asocia con un mayor rendimiento de la memoria actual. Además el entrenamiento genera cambios en el rendimiento cognitivo. En definitiva, vivir un estilo de vida ocupado se asocia con una mejor cognición. Conclusión: el análisis reveló que además de las características genéticas que pueden condicionar la longevidad, existen otros aspectos no genéticos, como el aprendizaje de nuevas tareas, el compromiso, el sentido del propósito, la ocupación de la mente, el rendimiento cognitivo, las actividades relacionadas con el pensamiento, la búsqueda de soluciones a problemas etc., favorecerían la longevidad de las personas en un envejecimiento exitoso.

**Palabras Clave:** memoria, envejecimiento, desarrollo cognitivo, longevidad

### MEMORY, AGING AND LONGEVITY

**Abstract.** RThis literature review aimed to verify the scientific production on “*memory, cognitive development, aging versus longevity*”, identifying and analyzing international and national studies. The method carried out was through a research in the bases: SciELO, UAM, PePSIC, LILACS, PubMed, PsycINFO, Dialnet and Teseo; in a period of 10 years, considering the studies published between January 2008 and December 2017. Results were found 793 studies, 16 articles were analyzed after the application of the exclusion criteria, highlighting the following statements: the commitment, the Cognitive performance and a greater sense of purpose can serve as endophenotypes of longevity and a higher probability of survival. Similarly, several studies determined that learning new skills, the orientation to search for novelty, learn new things and keep the mind engaged are key to achieving a successful cognitive aging. Thus, training in the ability to solve problems of daily life, improves cognition and is associated with greater performance of current memory. In addition, training generates changes in cognitive performance. In short, living a busy lifestyle is associated with better cognition. Conclusion: the analysis revealed that in addition to the genetic characteristics that may condition longevity, there are other non-genetic aspects, such as learning new tasks, commitment, sense of

purpose, occupation of the mind, cognitive performance, activities related to thinking, the search for solutions to problems etc., which would favor the longevity of people in a successful aging.

**Key words:** memory, aging, cognitive development, longevity

#### MEMORIA, INVECCHIAMENTO E LONGEVITÀ

**Riassunto.** Questa revisione della letteratura mira a verificare la produzione scientifica di «memoria, sviluppo cognitivo, invecchiamento in relazione alla longevità», identificando e analizzando studi internazionali e nazionali. La ricerca è stata condotta utilizzando le basi di dati: SciELO, UAM, PePSIC, LILACS, PubMed, PsycINFO, Dialnet e Teseo; in un periodo di 10 anni, considerando gli studi pubblicati tra gennaio 2008 e dicembre 2017. I risultati: sono stati trovati 793 studi, 16 articoli sono stati analizzati dopo l'applicazione dei criteri di esclusione, evidenziando le seguenti dichiarazioni: l'impegno, le prestazioni cognitive e una maggiore il senso dello scopo può servire come endofenotipo della longevità e una maggiore probabilità di sopravvivenza. Allo stesso modo, diversi studi hanno determinato che l'apprendimento di nuove abilità, l'orientamento alla ricerca di novità, l'apprendimento di nuove cose e il coinvolgimento della mente sono fondamentali per ottenere un invecchiamento cognitivo di successo. Pertanto, l'allenamento nella capacità di risolvere i problemi della vita quotidiana migliora la cognizione ed è associato a maggiori prestazioni della memoria. Inoltre, l'allenamento genera cambiamenti nelle prestazioni cognitive. In breve, vivere uno stile di vita intenso è associato a una migliore cognizione. Conclusione: l'analisi ha rivelato che oltre alle caratteristiche genetiche che possono condizionare la longevità, ci sono altri aspetti non genetici, come l'apprendimento di nuovi compiti, l'impegno, il senso dello scopo, l'occupazione della mente, le prestazioni cognitive, le attività legate al pensiero, la ricerca di soluzioni a problemi ecc., che favorirebbe la longevità delle persone in un invecchiamento di successo

**Parole chiave:** memoria, invecchiamento, sviluppo cognitivo, longevità

## 1.- Introducción

En las últimas décadas el envejecimiento se ha incrementado significativamente. Hoy en día, las personas pueden llegar a vivir de media hasta un rango de edad comprendida entre 80-120 años, como consecuencia de los avances científicos y tecnológicos, las mejoras en las condiciones de vida (actividad física, dieta, no fumar, etc.) y la atención médica y nosotros defendemos que el desarrollo cognitivo es una de las variables más significativas e influyentes. En España la esperanza media de vida al nacer es de 83,329, según las últimas estadísticas disponibles (2017) de la OCDE, sólo un poco por debajo de los 83,4 años en promedio de la media de vida que un japonés puede esperar vivir. En 2040 si en España continúan las tendencias actuales de salud y mantiene su potencial sa-

nitario pasará de ser el cuarto país más longevo a ser el primero.

Las últimas investigaciones muestran que es probable que todos los países experimenten al menos un ligero aumento en la esperanza de vida. El acortamiento de esta esperanza de vida suele asociarse al deterioro cognitivo y los trastornos relacionados con la edad, lo que confiere uno de los mayores desafíos de salud en las próximas décadas. El hecho de envejecer es un proceso consustancial al paso del tiempo que implica determinadas transformaciones y transacciones vitales en el individuo. El rumbo de este proceso, así como sus consecuencias, viene articulado por un lado por las variables personales y por otro por las derivadas de un contexto psico-socio-cultural más amplio, Borrel, Regidor & Arias (1). Es, por tanto, necesario el encontrar distintos métodos para conservar la memoria y el desa-

rollo cognitivo que favorezcan la longevidad desde una perspectiva de envejecimiento saludable previniendo la aparición de enfermedades. Según de Lira, Rugene & Mello (2), el entrenamiento puede mejorar las funciones cognitivas en ancianos, por lo que un incremento del desarrollo cognitivo en la vejez a través de distintas actividades podría ser un aspecto relevante en el incremento de la longevidad de las personas. El potenciamiento de conductas de actividad, de necesidad de vivir influyen en la salud, de forma que esa necesidad de vivir facilita procesos cognitivos y sociales que también redundan en una mejor salud, Marmot, M. (3). En definitiva, las emociones, los posicionamientos positivos facilitan la creación de relaciones sociales y de amistad, permitiendo que la persona adquiera recursos sociales que podrían usar más tarde, cuando los necesite, a la vez que el mantener una vida activa, relacionada con el desarrollo cognitivo (estar inmersos en actividades y afecto positivos) genera beneficios sobre la salud (Lucchese, Castro, Maldonado Briegas et al.) (4)

Con el objetivo de ofrecer una efectiva contribución científica a ese nuestro posicionamiento de “desarrollo cognitivo y longevidad”, se hizo necesario proceder a una verificación de lo que se ha hecho en términos de investigación sobre “memoria, envejecimiento, desarrollo cognitivo y longevidad”, o sea, considerar el estado del arte, no sólo para captar la producción científica ya elaborada, sino también para aclarar el problema y contar con la colaboración de investigadores que apuntan posibles lagunas en sus estudios, y dudas y controversias que persisten.

## 2.- Metodología

La investigación fue realizada en las bases: SciELO, UAM, PePSIC, LILACS, PubMed, PsycINFO, Dialnet y Teseo, en un período de 10 años, desde enero de 2008 a diciembre de 2017.

Primero, fueron usados los descriptores “memoria” y “envejecimiento” encontrándose en la SciELO 54 artículos, en la UAM 746, en la PePSIC 19, en la LILACS 149, en Dialnet 417 y en la Teseo 1. Para los mismos descriptores en inglés “memory” y “aging” utilizadas en las bases PubMed y PsycINFO se encontraron 21090, y 1964, respectivamente.

En segundo lugar se realizó la investigación con los descriptores “desarrollo cognitivo” encontrándose en la SciELO 586 artículos, en la UAM 6414, en la PePSIC 10, en la LILACS 882, en Dialnet 7715 y en la Teseo 16; con los términos anglosajones “cognitive” and “development” se encontraron en la base PubMed 58055, y en la PsycINFO 10337.

Como el número de artículos en ambos descriptores fue muy numeroso, optamos por una nueva revisión, se realizaron dos nuevas búsquedas, añadiendo a los descriptores usados el descriptor “longevidad”, de forma que los descriptores usados en la búsqueda analizada fueron “desarrollo cognitivo y longevidad” y “memoria, envejecimiento y longevidad”, para las bases SciELO, UAM, PePSIC, LILACS, Dialnet y Teseo; y “cognitive development and longevity” y “memory, aging and longevity” para las bases PubMed y PsycINFO. Con estas adiciones, se encontraron los siguientes resultados:

Para el descriptor “desarrollo cognitivo y longevidad” y “cognitive development and longevity”, la base de datos SciELO, PePSIC, LILACS y Teseo fueron cero, en la UAM fueron 74, en Dialnet 17, en la PubMed 201, y en la Psycinfo 11.

Para el descriptor “memoria, envejecimiento y longevidad” y “memory, aging and longevity” se encontraron para para Scielo, PePSIC y Teseo cero, UAM, 48 artículos, para LILACS 1, para Dialnet 9, para PubMed 420 y para Psycinfo 12,

En cuanto a estos resultados, que viabilizarían el trabajo en UAM, pero que, en contrapartida, eliminarían dos bases de datos (PePSIC y SciELO) y restringirían mucho el número de artículos en otras dos (PsycINFO y PubMed), se hizo la opción por considerar la búsqueda con dos y tres descriptores en español en las bases de datos (UAM, Dialnet, LILACS) y con dos y tres descriptores en inglés en la (Psycinfo, PubMed), con el objetivo de tener una visión más amplia de la producción científica del tema en estudio.

Los artículos pasaron por un proceso de análisis, primero siendo excluidos los duplicados, restando 53 para su análisis. Un segundo corte sobre la base de la lectura del título y el resumen. Cuando esto no fue suficiente para decidir la inclusión o exclusión, porque el título no representaba bien el núcleo del artículo o el resumen fuera muy sucinto y dejase dudas en cuanto

a la pertinencia de la inclusión, se analizaron también muestras, resultados y conclusión.

Para la exclusión: se utilizaron también los criterios: *artículos no disponibles en su totalidad gratuitamente, duplicados y de revisión.*

Para la inclusión: los criterios fueron: estudio referente al tema propuesto (investigación de la memoria o desarrollo cognitivo, envejecimiento y longevidad con o sin propuesta de intervención), muestra constituida por ancianos sanos y período de 10 años.

Los artículos seleccionados fueron leídos en su totalidad para elaborar un análisis comparativo y detectar sus aspectos principales, similitudes y diferencias, puntos pacíficos y controversias sobre la asociación de la memoria (y/o el desarrollo cognitivo), el envejecimiento y la longevidad.

A continuación, se procedió a la elaboración de un diagrama de flujo (fig.1). En él se condensa el proceso de búsqueda y selección del material para análisis, demostrándolo de modo sintético y permitiendo que se tenga una visión global de él.

### 3.- Resultados y discusión

El análisis de los resultados ofreció cuestiones a continuación discutidas, diferenciándose claramente de forma cualitativa dos variables de carácter genético y no genético vinculados con la longevidad:

#### 3.1.- Resultados de longevidad por influencia genética

Se estudiaron las variables citadas en los números artículos e influyentes en la longevidad que podrían ser de base genética resultando pocos los trabajos centrados en esos aspectos no psicológicos, aunque a veces interconectados con los psicológicos. Los resultados fueron los siguientes:

La longevidad de los padres se asocia con un mejor envejecimiento del cerebro en los hijos de mediana edad, Murabito, Beiser, Decarli, Seshadri & Wolf (5); Dutta et. Al. (6), que investigaron el envejecimiento de los hijos de padres longevos.

La descendencia de los hermanos nonagenarios (genético) con un historial familiar de longevidad tiene un mejor rendimiento cognitivo en comparación con

el grupo de sus parejas de edad comparable, según el estudio de Stijntjes et. Al. (7).

Las variantes genéticas influyen en el rendimiento de la memoria en familias longevas, según Barral et. Al. (8a), al analizar el rendimiento de la memoria en el Estudio Familiar de larga vida. Este aspecto es también una variable no genética.

También se demostró que la estimulación cognitiva de larga duración mejora el deterioro cognitivo en pacientes con enfermedad de Alzheimer (9a).

Las variables Bio-Socio-Sanitarias. (Hacer deporte, alimentación sana, no fumar, etc) contribuyen a la longevidad (4).

#### 3.2.- Resultados de longevidad por influencia no genética o socio-psicológica

El compromiso, en entrenamientos de habilidades específicas, puede mitigar los declives cognitivos relacionados con la edad, Stine-Morrow, Parisi, Morrow & Park (9b), que estudiaron los efectos de un estilo de vida comprometido en la vitalidad cognitiva.

El rendimiento cognitivo puede servir como un importante endofenotipo para la longevidad, Barral et. Al. (8b), al estudiar la función cognitiva en familias con supervivencia excepcional.

Un mayor sentido del propósito se asoció con una mayor probabilidad de supervivencia y longevidad. Windsor, Curtis & Luszcz (10).

Una mayor orientación de la novedad futura autot notificada se asocia con un mayor rendimiento de la memoria actual y mayores expectativas futuras con respecto a la aptitud física con un mejor estado metabólico actual, Düzel et. Al. (11).

La capacidad de resolución de problemas diarias difiere con la edad junto con los procesos subyacentes, pero incrementa la longevidad. Chen, Hertzog & Park DC. (12).

Participar en el aprendizaje de nuevas habilidades mejora la memoria episódica en los adultos mayores, mejora la cognición en relación con la participación en actividades sociales o desafiantes, y ayuda a vivir más. Chan, Haber, Drew & Park (13).

Vivir un estilo de vida ocupado se asocia con una mejor cognición. Festini, McDonough & Park (23).

Miller, Dye, Kim, Jennings, O'Toole, Wong &

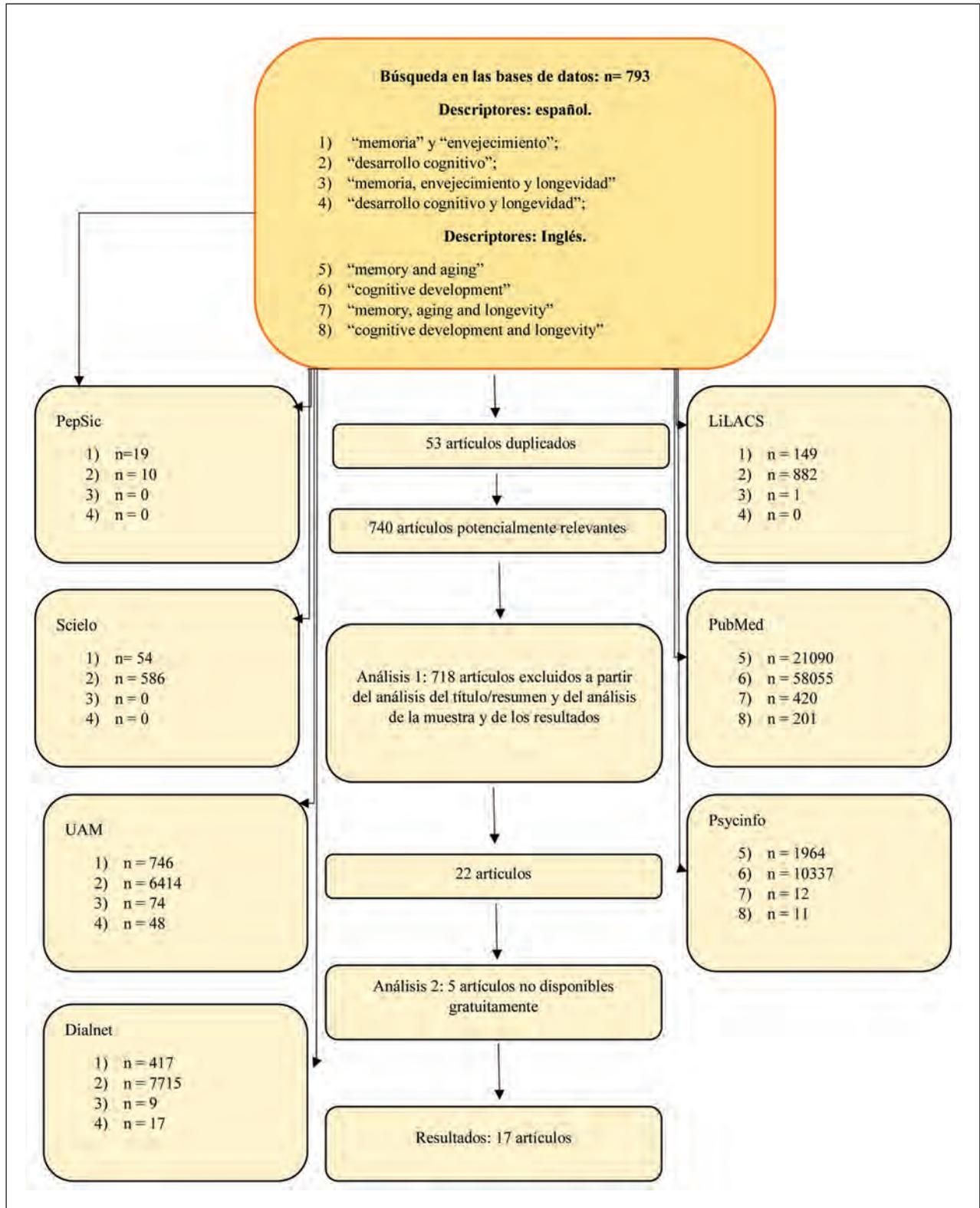


Figure 1.

Siddarth (16), estudiaron el efecto de ejercicios cerebrales computarizados en mayores; aprender cosas nuevas y mantener la mente comprometida puede ser una clave importante para el envejecimiento cognitivo exitoso, tal como lo sugiere la sabiduría popular y nuestras propias intuiciones, Park et. Al. (17).

Un nivel más bajo de pensamiento abstracto lógico y una velocidad de procesamiento de información más lenta se asocian con una supervivencia más corta entre los adultos, según el estudio de Nishita et. Al. (18), que estudiaron las habilidades cognitivas en adultos como predictores de la muerte.

Las actividades recreativas protegen contra el deterioro cognitivo entre los ancianos chinos, y los efectos protectores son más profundos para los ancianos educados, Zhu, Qiu, Zeng & Li (19), que realizan un estudio longitudinal en adultos mayores chinos sobre actividades de ocio, educación y deterioro cognitivo en adultos.

El aumento de la educación mejora de forma significativa las capacidades cognitivas de la vida posterior, Ritchie, Bates, Der, Starr & Deary (20).

El comportamiento positivo en las actividades de la vida diaria representa varias dimensiones del bienestar personal, la salud y la seguridad, y pueden conferir una mayor longevidad, Chang, Chen, Wahlqvist & Lee (21); las personas mayores que compran todos los días para satisfacer sus necesidades tienen un 27% menos de riesgo de muerte que los compradores menos frecuentes.

La participación social extensa, la participación regular en actividades de ocio en grupo, las actividades sociales organizadas y las interacciones sociales informales en particular pueden tener efectos beneficiosos sobre la salud funcional de los adultos mayores a través de vías conductuales y psicosociales, Gao et. Al. (22).

### *3.3.- Resultados de los análisis de los artículos relacionados con la longevidad desde un punto de vista de influencia socio-psicológica presentaron características y matices singulares*

Se realizaron estudios experimentales de campo sobre entrenamiento cognitivo en Murabito et. Al. (5) examinaron la relación entre longevidad, cognición de los padres y marcadores subclínicos del envejecimiento

cerebral en una muestra de 728 individuos; Dutta et. Al. (6) probaron la asociación entre la longevidad de padres y el deterioro cognitivo de la edad avanzada a través de una evaluación bienal para edades comprendidas entre los 64 años hasta los 79 años. Windsor, Curtis & Luszcz (10), en una muestra de 1475 adultos mayores, examinaron las asociaciones de las diferencias individuales en el sentido del propósito con los niveles y las tasas de cambio en los índices de envejecimiento (salud, cognición y síntomas depresivos). Chen, Hertzog & Park (12) examinaron las diferencias de edad en las contribuciones relativas de las habilidades fluidas y cristalizadas para resolver problemas cotidianos en una muestra de 221 adultos sanos en edades comprendidas entre los 24 y los 93 años. Chan, Haber, Drew & Park, estudiaron la influencia y el beneficio de la cognición y la mejora de la función diaria mediante el entrenamiento del uso de computadora tableta y aplicaciones del software asociado en una muestra total de 54 adultos mayores (60-90 años). Olchik et. Al. (14), realizaron un ensayo clínico aleatorizado controlado donde se estudió la memoria a través de pruebas cognitivas en tres grupos de intervención diferentes. Stijntjes et. Al. Estudiaron, en una muestra de 500 individuos, si los hijos de hermanos no genéricos con antecedentes familiares de longevidad se desempeñan mejor en las pruebas cognitivas en comparación con sus compañeros como controles. Festini, McDonough & Park (23), examinaron la relación entre la actividad y la cognición en adultos de 50-89 años, en una muestra de 330 personas completando una batería cognitiva y un cuestionario de demandas ambientales de Martin y Park (MPED), realizando una evaluación de la actividad. Miller et. Al. (16), realizaron una investigación para explorar si los ejercicios de entrenamiento cerebral computarizados mejoran el rendimiento cognitivo en adultos mayores, utilizando para ello una muestra de conveniencia asignándole al azar a un grupo de intervención (N = 36), que utilizó un programa informático 5 días a la semana durante 20-25 minutos cada día, junto con un grupo de control de lista de espera (N = 33). Nishita et. Al. (18), estudiaron en una muestra de 1060 individuos la relación longitudinal entre las habilidades cognitivas y la muerte subsiguiente en adultos mayores japoneses. Zhu, Qiu, Zeng & Li (19), examinaron la asociación entre las actividades de tiempo libre y el riesgo de desarrollar deterioro cogni-

tivo entre las personas mayores chinas, e investigaron si la asociación varía según el nivel educativo, utilizando para ello una muestra de 6586 participantes. Ritchie et. Al. (20), analizaron en dos cohortes longitudinales, la asociación entre la educación y el cambio cognitivo de por vida. Chang et. Al. (21), analizaron en una muestra de 1841 personas taiwanesas de edad libre representativas, el comportamiento de compra. Gao et. Al. (22) estudiaron los efectos de participar en diferentes tipos de actividades sociales en el inicio de la discapacidad funcional y los mecanismos subyacentes de comportamiento y psicosociales entre adultos mayores de 65 años y más en China a través de un estudio de longevidad de salud longitudinal durante los años 2005, 2008 y 2011.

*3.4.- Los métodos utilizados en los estudios fueron diversos:* para probar la asociación entre la longevidad de los padres y las mediciones de la cognición y los volúmenes cerebrales, Murabito et. Al. (5) utilizaron la regresión multivariable lineal y logística para ajustar la edad, el sexo, la educación y el tiempo para la prueba de NP o la RM cerebral, resultando que la asociación con la hiperintensidad de la materia blanca ya no era significativa en los modelos ajustados por los factores de riesgo cardiovascular y la enfermedad; Dutta et. Al. (6) realizaron el estudio clasificando los descendientes en grupos de longevidad parental en función de los puntos de corte distributivos específicos de género, utilizando para ello modelos de covariables que incluían raza, educación de los encuestados y estado de ingresos durante la infancia y la edad adulta. Düzel, Voelkle, Düzel, et. al. (11) usaron modelos de ecuaciones estructurales en la validación de una nueva medida de autoinforme, el Cuestionario de Horizonte de Salud Subjetiva (SHH-Q). El SHH-Q, evaluaba las perspectivas de tiempo futuro de los individuos en relación con cuatro dimensiones de estilo de vida interrelacionadas pero distintas: (1) exploración orientada a la novedad (Novedad), (2) aptitud física (Cuerpo), (3) objetivos laborales (Trabajo), y (4) Objetivos en la vida (Objetivos de la vida); cuatro estudios desarrollaron baterías cognitivas: Chen, Hertzog & Park (12) realizaron una batería cognitiva para medir la capacidad de fluidos (velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, razonamiento inductivo) y la capacidad cristalizada (múltiples medidas de vocabulario), prediciendo

el rendimiento en la prueba de problemas cotidianos (EPT), llegando al resultado de que el principal factor predictivo del rendimiento en la resolución de problemas cotidianos para los adultos jóvenes fue la capacidad de fluidos; observando además que la capacidad cristalizada se convirtió en el factor predictivo dominante al aumentar la edad; por otro lado, Chan, Haber, Drew & Park (12), realizaron una batería cognitiva en una muestra de 54 alumnos mayores analizando la memoria de episodios y la velocidad de procesamiento, el control mental y el procesamiento visoespacial. Festini, McDonough & Park (23), realizaron una batería cognitiva y un cuestionario de demandas ambientales de Martin y Park (MPED), sobre una muestra de 330 adultos de 50 y 89 años, para estudiar la relación entre actividad y la cognición. Los resultados evidenciaron que una mayor actividad se asoció con una mejor velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, memoria de episodios, razonamiento, y conocimiento cristalizado. A su vez, demostraron que vivir un estilo de vida ocupado se asocia con una mejor cognición. Park et. Al. (17), realizaron una batería cognitiva y cuestionarios psicosociales previos y posteriores a la intervención, sobre una muestra de 211 individuos de edades comprendidas entre los 60 y 90 años. Los evaluadores fueron ciegos a la asignación de la condición y no participaron en la intervención. Las pruebas incluyeron tareas de papel y lápiz y computarizadas. Las construcciones cognitivas evaluadas y las tareas asociadas con las construcciones fueron: la velocidad de procesamiento, el control mental, la memoria episódica, y el procesamiento visoespacial. Olchik et. Al. (14), realizaron un ensayo clínico aleatorizado controlado. Stijntjes et. Al. realizaron un análisis de corte transversal dentro de la cohorte longitudinal del estudio de longevidad de Leiden en una muestra de 500 individuos. Controlaron la función de memoria, la atención y la velocidad de procesamiento. Analizaron los datos con regresión ajustada por edad, sexo, años de educación y adicionalmente para diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, consumo de alcohol, tabaquismo, marcadores inflamatorios y genotipo de apolipoproteína E. Se utilizaron errores estándar robustos para dar cuenta de las relaciones familiares entre los hijos. Miller et. Al. (16), realizaron pruebas neuropsicológicas donde se compararon tres dominios cognitivos (inmediata de memo-

ria, retraso en la memoria, del lenguaje) también en referencia a un modelo computacional complejo (24). Nishita et. Al. (18), realizaron un estudio Longitudinal del Envejecimiento . Las habilidades cognitivas de los participantes se midieron al inicio utilizando la forma corta de la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler de Japón, que incluye las siguientes pruebas: información (conocimiento general), Similitudes (pensamiento abstracto lógico), Compleción de imágenes (percepción visual y memoria visual a largo plazo) y el símbolo del dígito (velocidad de procesamiento de información). Zhu, Qiu, Zeng & Li (19), utilizaron como medio de recogida de información una encuesta evaluada mediante una escala autoinformada. Emplearon modelos de riesgos proporcionales de Cox para examinar la asociación de actividades de ocio con incidentes cognitivos. deterioro al controlar la edad, el género, la educación, la ocupación, la residencia, el ejercicio físico, fumar, beber, las enfermedades cardiovasculares y los factores de riesgo, el bienestar negativo y el funcionamiento físico, y la puntuación inicial del MMSE. Ritchie et. Al. (20), utilizaron como herramienta el control de la comparación de la puntuación del CI en la infancia y en la edad adulta a los 70 y 79 años. Chang et. Al. (21), El análisis se basó en el conjunto de datos NAHSIT 1999-2000. Los modelos de riesgo proporcional de Cox se utilizaron para evaluar la frecuencia de compra en caso de muerte entre 1999 y 2008 con un posible ajuste de covariables. Gao et. Al. (22), realizaron un Estudio de Longevidad de Salud Longitudinal de China. Adoptaron análisis de tablas de vida y modelos de riesgo de tiempo discreto para examinar la relación entre la participación social y la discapacidad funcional. Para ello definieron la participación social como las frecuencias de participar en actividades grupales de tiempo libre (jugar a las cartas) y actividades sociales organizadas, involucrarse en interacciones sociales informales (la cantidad de hermanos visitados con frecuencia) y participar en trabajos remunerados. La participación social extensa se midió mediante un índice compuesto sumando los cuatro tipos de actividades sociales en las que estaba involucrada una persona mayor. Los resultados determinaron que el juego frecuente de cartas fue un factor protector para el declive funcional, donde la relación estaba parcialmente mediada entre las capacidades cognitivas

y las emociones positivas. La participación frecuente en actividades sociales organizadas está significativamente relacionada con un riesgo reducido de deterioro funcional, y dicha asociación estaba mediada entre los ejercicios físicos y la capacidad cognitiva. Las visitas frecuentes de los hermanos tuvieron una fuerte relación inversa con el deterioro funcional, Sin embargo, se observó que no existía una asociación significativa entre el trabajo remunerado y el declive funcional.

#### 4.- Conclusiones

La investigación sobre la **relación memoria, envejecimiento, desarrollo cognitivo y longevidad** fue realizada en las bases: SciELO, UAM, PePSIC, LILACS, PubMed, PsycINFO, Dialnet y Teseo, en un período de 10 años, considerando los estudios publicados entre enero de 2008 y diciembre de 2017, con el objetivo de tener una visión integral de la producción científica del tema. Se encontraron como resultados 793 estudios, siendo analizados 16 artículos después de la aplicación de los criterios de exclusión.

Del análisis de los resultados, se pueden percibir varias afirmaciones: el compromiso, el rendimiento cognitivo y un mayor sentido del propósito, pueden servir como endofenotipos de la longevidad y una mayor probabilidad de supervivencia. De igual forma, diversos estudios determinaron que el aprendizaje de nuevas habilidades, la orientación a la búsqueda de la novedad, aprender cosas nuevas y mantener la mente comprometida son clave para conseguir un envejecimiento cognitivo exitoso. Así, el entrenamiento en la capacidad de resolución de problemas de la vida diaria, mejora la cognición y se asocia con un mayor rendimiento de la memoria actual. Además el entrenamiento genera cambios en el rendimiento cognitivo. En definitiva, vivir un estilo de vida ocupado se asocia con una mejor cognición.

Podemos afirmar finalmente que además de las características genéticas que pueden condicionar la longevidad, existen otros aspectos no genéticos, como el aprendizaje de nuevas tareas, el compromiso, el sentido del propósito, la ocupación de la mente, el rendimiento cognitivo, las actividades relacionadas con el pensamiento, la búsqueda de soluciones a problemas

etc., que favorecerán la longevidad de las personas en un envejecimiento exitoso.

## Referencias

1. Borrell C, Regidor E, Arias LC, Navarro P, Puigpinós R, Domínguez V, Plasència A; Inequalities in mortality according to educational level in two large Southern European cities. *International Journal of Epidemiology*, Volume 28, Issue 1, Feb 1999, Pages 58–63, <https://doi.org/10.1093/ije/28.1.58>
2. J Onofre de Lira, OT Rugene, O Tereza, P Mello. Desempenho de idosos em testes específicos: efeito de grupo de estimulação. *Rev. bras. geriatr. gerontol.* [online]. 2011, vol.14, n.2, pp.209-220. ISSN 1809-9823
3. Marmot ML, Allen JJ. Social determinants of health equity. *Am J Public Health*. 2014 Sep;104 Suppl 4:S517-9. doi: 10.2105/AJPH.2014.302200.
4. Lucchese, F., Castro, F.V., Briegas, J.J.M., Ballester, S.G., Iglesias, A.I.S. Desarrollo cognitivo y longevidad. *CONFINIA CEPHALALGICA*, vol. 1, p. 5-15, ISSN: 1122-0279
5. Murabito JM, Beiser AS, Decarli C, Seshadri S, Wolf PA, Au R. (2013) Parental longevity is associated with cognition and brain ageing in middle-aged offspring.
6. Dutta A, Henley W, Robine JM, Llewellyn D, Langa KM, Wallace RB, Melzer D. Aging children of long-lived parents experience slower cognitive decline. (2014)
7. Stijntjes M, de Craen AJ, van Heemst D, Meskers CG, van Buchem MA, Westendorp RG, Slagboom PE, Maier AB. (2013). Familial longevity is marked by better cognitive performance at middle age: the Leiden Longevity Study.
8. a Barral S, Cosentino S, Costa R, Andersen SL, Christensen K, Eckfeldt JH, Newman AB, Perls TT, Province MA, Hadley EC, Rossi WK, Mayeux R; Long Life Family Study. (2013) Exceptional memory performance in the Long Life Family Study.
8. b Barral S, Cosentino S, Costa R, Matteini A, Christensen K, Andersen SL, Glynn NW, Newman AB, Mayeux R. (2012). Cognitive function in families with exceptional survival.
9. a Imbriano L., Podda L., Rendace L., Lucchese F., Campanelli A., D'Antonio F., Trebbastoni A., de Lena C (2013). Long-lasting cognitive stimulation temporarily improves cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease: the results from a 6-months follow-up controlled clinical study. In: *Neurological Sciences Supplement-VIII. PERUGIA*, 13/15 Marzo 2013
9. b Stine-Morrow, Elizabeth A. L.; Parisi, Jeanine M.; Morrow, Daniel G.; & Park, Denise C. The effects of an engaged lifestyle on cognitive vitality: A field experiment. *Psychology and Aging*, Vol 23(4), Dec 2008, 778-786.
10. Windsor TD, Curtis RG, Luszcz MA. (2015). Sense of purpose as a psychological resource for aging well.
11. Düzel S, Voelkle MC, Düzel E, Gerstorff D, Drewelies J, Steinhagen-Thiessen E, Demuth I, Lindenberger U. (2016). The Subjective Health Horizon Questionnaire (SHH-Q): Assessing Future Time Perspectives for Facets of an Active Lifestyle.
12. Chen X 1 , Hertzog C , Park DC. (2017) Cognitive Predictors of Everyday Problem Solving across the Lifespan.
13. Chan MY, Haber S, Drew LM, Park DC. (2014). Training Older Adults to Use Tablet Computers: Does It Enhance Cognitive Function?
14. Olchik MR, Farina J, Steibel N, Teixeira AR, Yassuda MS. (2012) Memory training (MT) in mild cognitive impairment (MCI) generates change in cognitive performance.
16. Miller KJ, Dye RV, Kim J, Jennings JL, O'Toole E, Wong J, Siddarth P. (2013). Effect of a computerized brain exercise program on cognitive performance in older adults.
17. Park DC, Lodi-Smith J, Drew L, Haber S, Hebrank A, Bischof GN, Aamodt W. (2014) The impact of sustained engagement on cognitive function in older adults: the Synapse Project.
18. Nishita Y, Tange C, Tomida M, Otsuka R, Ando F, Shimokata H. (2017). Cognitive abilities predict death during the next 15 years in older Japanese adults.
19. Zhu X, Qiu C, Zeng Y, Li J. (2017). Leisure activities, education, and cognitive impairment in Chinese older adults: a population-based longitudinal study. *Int Psychogeriatr*. 2017 May;29(5):727-739. doi: 10.1017/S1041610216001769. Epub 2017 Jan 9.
20. Ritchie SJ, Bates TC, Der G, Starr JM, Deary IJ. (2013). Education is associated with higher later life IQ scores, but not with faster cognitive processing speed. *Psychol Aging*. 2013 Jun;28(2):515-21. doi: 10.1037/a0030820. Epub 2012 Dec 31.
21. Chang YH, Chen RC, Wahlqvist ML, Lee MS. (2012). Frequent shopping by men and women increases survival in the older Taiwanese population. *J Epidemiol Community Health*. 2012 Jul;66(7):e20. doi: 10.1136/jech.2010.126698. Epub 2011 Apr 6.
22. Gao M, Sa Z, Li Y, Zhang W, Tian D, Zhang S, Gu L. (2018). Does social participation reduce the risk of functional disability among older adults in China? A survival analysis using the 2005-2011 waves of the CLHLS data. *BMC Geriatr*. 2018 Sep 21;18(1):224. doi: 10.1186/s12877-018-0903-3.
23. Festini SB, McDonough IM, Park DC. (2016). The Bussier the Better: Greater Busyness Is Associated with Better Cognition.
24. Boncori, L., De Coro, A., Cuomo, G., Lucchese, F. (2011). Innovation in psychopathological testing: TA-LEIA. Part I: Content validity and validity scales. *Giornale Italiano di Psicologia*, 38(3), pp. 649-670

## ÍNDICE DE NOMENCLATURA

**UAM (Universidad Autónoma de Madrid):** La UAM\_Biblioteca trabaja para apoyar el desarrollo de la investigación, la docencia y el estudio, proporcionando el acceso a los recursos de información necesarios, propios de esta Universidad o ajenos a ella. <https://biblioguias.uam.es/psicologia/psicologia/bdatos>

**Pepsic:** El portal de Periódicos Electrónicos de Psicología (PePSIC) es una fuente de la Biblioteca Virtual en Salud. Psicología de la Unión Latinoamericana de Entidades de Psicología (BVS-Psi ULAPSI) y fruto de la asociación entre el Foro de Entidades Nacionales de la Psicología Brasileña (FENPB), Biblioteca Dante Moreira Leche del Instituto de Psicología de la Universidad de São Paulo (IP / USP) y del Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud - BIREME, que cedió la metodología - Scientific Electronic Library Online (SciELO) - modelo de publicación electrónica de periódicos a países en desarrollo. <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?lng=es>

**Scielo:** Scielo España es una biblioteca virtual formada por una colección de revistas científicas españolas de ciencias de la salud seleccionadas de acuerdo a unos criterios de calidad preestablecidos. El proyecto SciELO es el resultado de la cooperación entre BIREME (Centro Latinoamericano y del Caribe de información en Ciencias de la Salud) y FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo). En España está siendo desarrollado por la Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud, gracias al acuerdo de colaboración establecido en la OPS/OMS y el Instituto de Salud Carlos III. <http://www.scielo.org/php/index.php?lang=es>

**Lilacs:** Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud. De acrónimo LILACS, se trata de una base de datos de información bibliográfica en línea para las ciencias de la salud. En general, cubre la totalidad de la literatura del área, producida por autores de América Latina y publicada en los países de la región a partir de 1982. LILACS es mantenida por el Centro

Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud (también conocido como BIREME), que se encuentra en São Paulo, Brasil. Al igual que en MEDLINE, que fue desarrollado por la National Library of Medicine de los EE. UU., incluye referencias bibliográficas de documentos que han sido publicados en un conjunto de publicaciones científicas y médicas de la región, y que no están cubiertas por MEDLINE. <http://lilacs.bvsalud.org/es/>

**Psycinfo:** Base de datos bibliográfica de la American Psychological Association que contiene citas y resúmenes de artículos de revista, libros, tesis doctorales e informes. <https://www.apa.org/pubs/databases/psycinfo/coverage.aspx>

**Pubmed:** PubMed es un motor de búsqueda de libre acceso a la base de datos MEDLINE de citaciones y resúmenes de artículos de investigación biomédica. Ofrecido por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos como parte de Entrez. MEDLINE tiene alrededor de 4800 revistas publicadas en Estados Unidos y en más de 70 países de todo el mundo desde 1966 hasta la actualidad. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

**Teseo:** Teseo es la base de datos en internet que permite informarse sobre las tesis doctorales defendidas en las universidades españolas desde 1976. <https://www.bvsspa.es/profesionales/bbdd-y-otros-recursos/recursos/teseo-base-de-datos-de-tesis-doctorales>

**Dialnet:** es un proyecto de cooperación bibliotecaria que comenzó en la Universidad de La Rioja. Se constituye como un portal que recopila y proporciona acceso fundamentalmente a documentos publicados en España en cualquier lengua, publicados en español en cualquier país o que traten sobre temas hispánicos. Los contenidos incluyen artículos de revistas, capítulos de monografías colectivas, tesis doctorales, libros, etc. Su amplia cobertura convierte a Dialnet en la mayor base de datos de artículos científicos hispanos accesible de modo gratuito en Internet. <https://dialnet.unirioja.es/>



FONDAZIONE  
MONDINO  
Istituto Neurologico Nazionale  
a Carattere Scientifico | IRCCS  
Sistema Sanitario Regione Lombardia



con il patrocinio di:



## CONFERENCE

# IL METABOLISMO DELL'RNA NELLE MALATTIE NEUROLOGICHE

*Interplay between RNA binding proteins and non coding RNAs*

In recent years, the importance of RNA metabolism, involving both coding and non-coding RNAs, has become pivotal in the study of central nervous system diseases. This event will provide an opportunity to discuss updates on the role of RNA metabolism in neurodegenerative diseases. As well as dealing with non-coding RNAs and new therapies based on RNA molecules, we will also be focusing, on the second day, on RNA binding proteins, a topic not discussed at last year's congress. It is hoped that these two scientific days will see the participants taking home new knowledge (both technical and relating to biological mechanisms) about the new nucleic acids in neurodegenerative diseases.

**27-28<sup>th</sup> June 2019**

IRCCS Fondazione Mondino  
Berlucchi Hall  
via Mondino 2 (Pavia, Italy)

ectb.prit

### THURSDAY 27<sup>TH</sup> JUNE

10.00 AM

Greetings from President and CEO IRCCS Fondazione Mondino Fabio Rugge, Livio Tronconi

10.20 AM

Introduction  
Fabio Blandini, Scientific Director, IRCCS Fondazione Mondino

10.30 AM

Plenary Lecture I - Functional role of TDP-43 in muscle and neuronal tissue: similarities and differences  
Emanuele Buratti (Trieste)

#### SESSION I RNA BINDING PROTEINS

Chairmen: Emanuele Buratti (Trieste), Antonia Ratti (Milano)

11.00 AM

TDP-43 and Stress Granules formation in response to chronic oxidative stress conditions  
Claudia Colombrita (Milano)

11.30 AM

Clearance mechanisms of aggregated TDP-43 responsible for ALS/FTD diseases  
Valeria Crippa (Milano)

12.00 AM

DNA damage response defects in cells with TDP43 and FUS-P525L positive stress granules  
Sofia Francia (Pavia)

12.30 AM

Alternative regulation by a novel member of the angioneurin family  
Claudia Ghigna (Pavia)

1.00 PM

Discussion

1.20 PM LIGHT LUNCH

2.30 PM

Plenary Lecture II - The many roles of HuD in RNA regulation: from the initial establishment to the remodeling of synaptic connections  
Nora Perrone-Bizzozero (Albuquerque, New Mexico)

#### SESSION II ELAV PROTEINS

Chairmen: Orietta Pansarasa, (Pavia), Nora Perrone-Bizzozero (Albuquerque, New Mexico)

3.00 PM

Tanshinone mimics: a new class of HuR modulators  
Alessandra Provenzano (Trento)

3.30 PM

HuD post-transcriptional regulation in ALS  
Michela Dell'Orco (Albuquerque, New Mexico)

4.00 PM

A new strategy to counteract diabetic retinopathy: the HuR/VEGF cascade  
Alessia Pascale (Pavia)

4.30 PM

Discussion

4.45 PM

Closing day one

### FRIDAY 28<sup>TH</sup> JUNE

10.00 AM

Plenary Lecture III - Long noncoding RNA classification, biogenesis and functions: lessons from Parkinson disease  
Rosanna Asselta (Milano)

#### SESSION III SMALL NON CODING RNA

Chairmen: Cristina Cereda (Pavia), Mariangela Morlando (Roma)

10.30 AM

Plasma derived exosomal non coding RNAs profiling: new potential biomarkers for Alzheimer's disease diagnosis  
Chiara Fenoglio (Milano)

11.00 AM

Small RNA players in Amyotrophic Lateral Sclerosis  
Mariangela Morlando (Roma)

11.30 AM

RNA profiling in neurodegenerative diseases: extracellular vesicles characterization reveals a distinct microRNA signature  
Daisy Sproviero (Pavia)

12.00 AM

Plenary lecture IV - RNA editing in nervous system diseases  
Alessandra Barbon (Brescia)

12.30 AM

Discussion

12.45 AM LIGHT LUNCH

#### SESSION IV LONG NON CODING RNA

Chairmen: Rosanna Asselta (Milano), Stella Gagliardi (Pavia)

1.45 PM

lncRNA and Multiple Sclerosis  
Viviana Nociti (Roma)

2.15 PM

Multiple layers of CDK5R1 regulation in Alzheimer's disease  
Marco Venturin (Milano)

2.45 PM

BACE1-AS/BACE1/beta-amyloid dysregulation in the brain and heart: two sides of the same coin?  
Fabio Martelli (San Donato Milanese)

3.15 PM

Role of Long non-coding RNAs in neurodevelopment and neurodegeneration  
Stephana Carelli (Milano)

3.45 PM

Discussion and dossier ECM/CPD compilation

4.00 PM

Closing Remarks  
Cristina Cereda (Pavia)

#### Scientific Committee

Cristina Cereda,  
Stella Gagliardi (Pavia)

#### Training Office

Ufficio Formazione  
IRCCS Fondazione Mondino  
formazione.informazione@mondino.it

#### Official Language

English

#### Online Registration

[http://corsi.mondino.it/corsi\\_list.php](http://corsi.mondino.it/corsi_list.php)

#### Crediti formativi ECM-CPD e quota di partecipazione

Provider IRCCS Fondazione Mondino n.5467. Obiettivo formativo tecnico professionale - Area Contenuti tecnico-professionali (conoscenze e competenze) specifici di ciascuna professione, di ciascuna specializzazione e di ciascuna attività ultraspecialistica. Malattie rare. L'evento è accreditato ECM-CPD (n.7,4 crediti); per le figure professionali accreditate consultare il link <http://www.mondino.it/formazione-e-universita/eventi/> Per ottenere i crediti formativi è necessario partecipare a entrambe le giornate e rispondere correttamente all'80% delle domande del test di apprendimento.

#### Quota di iscrizione

Per il personale, i medici specializzandi, i dottorandi, gli studenti della Fondazione Mondino il corso è gratuito; per il professionista esterno Euro 60+IVA; per gli specializzandi, dottorandi, studenti esterni Euro 40+IVA. Il bonifico deve essere effettuato presso UBI Banca Agenzia di Pavia - conto corrente intestato a IRCCS Fondazione Mondino. IBAN: IT 10 0 03111 113 00 0000 000 61736 - Causale "MOND3019 Workshop RNA 2019". Inviare copia del bonifico all'indirizzo: [ecm@mondino.it](mailto:ecm@mondino.it).

L'evento è supportato in modo non condizionato da:

**BIO-RAD**

## Vivere con l'emicrania Dalla sottovalutazione al condizionamento esistenziale

Paolo Rossi<sup>1,2,3,4†</sup>

<sup>1</sup>NI Grottaferrata; <sup>2</sup>European Migraine and Headache Alliance; <sup>3</sup>Fondazione CIRNA Onlus; <sup>4</sup>Cluster Headache Special Interest Group, International Headache Society (IHS)

Tra le forme di cefalea, che rappresenta una tra le più frequenti patologie del sistema nervoso, l'emicrania si configura come una delle più frequenti e complesse.

È caratterizzata da un dolore che si colloca solitamente su un lato della testa, che si può associare a nausea, vomito e ad una accentuata sensibilità a luce e suoni, l'emicrania. Secondo quanto riportato da uno storico studio relativo alla popolazione italiana, l'emicrania ha una prevalenza che si attesta intorno all'11,6% ed è 3 volte più frequente nelle donne (15,8% contro 5%). Tuttavia, una indagine di popolazione svolta mediante intervista diretta su 904 adulti abitanti a Parma, ha dimostrato una prevalenza dell'emicrania pari al 24,7%, corrispondente al 32,9% delle donne ed al 13% degli uomini (Ferrante T, Castellini P, Abrignani G, et al. The PACE study: past-year prevalence of migraine in Parma's adult general population. *Cephalalgia*. 2012 Apr;32(5):358-65). Numeri ancora maggiori per la nostra penisola giungono ancora da uno studio di popolazione presso 3.500 soggetti della ASL di Pavia mediante questionario postale che ha evidenziato una percentuale di soggetti affetti pari al 42,9% (54,6% nel sesso femminile, 32,5% in quello maschile) (Allena M, Steiner TJ, Sances G, et al. Impact of headache disorders in Italy and the public-health and policy implications: a population-based study within the Eurolight Project. *J Headache Pain*. 2015;16:100).

Anche l'emicrania, come le altre forme di cefalea, tende ad essere largamente sottovalutata e non di rado rimane non diagnosticata e non trattata.

Ha spesso durata prolungata e ripetuta ed impatta grandemente sul benessere e la qualità della vita di chi ne è affetto, risultando tra le cause più importanti di invalidità e di assenza dal lavoro. In partico-

lare, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) classifica l'emicrania, considerando il Global Burden Disease, al 2° posto fra tutte le malattie che causano disabilità (GBD 2017) e la prima causa di disabilità in soggetti di età inferiore a 50 anni. Ad essa sono dovute rilevanti perdite di produttività legate alla prolungata assenza dal lavoro e può rappresentare un fattore di rischio per altre patologie. Infatti, l'OMS l'ha riconosciuta tra le patologie ad elevato impatto socio-sanitario (World Health Organization. *The world health report 2001*). Occupa il secondo posto, dopo la lombalgia, della classifica delle 10 malattie a più elevata disabilità nel mondo ed in Italia, secondo il parametro YLDs (Years Lived with Disability - Anni vissuti con disabilità) per tutte le classi di età ed in entrambi i sessi (Vos et al., 2017).

Eppure, è evidente in primo luogo un problema di sottovalutazione della malattia anche da parte di chi soffre, che spesso tende ad ignorare o trascurare i sintomi, mentre una diagnosi puntuale è il presupposto essenziale per poter instaurare una terapia corretta ed ottenere una riduzione dell'intensità e della frequenza delle crisi, ma anche per permettere di prevenire lo sviluppo di forme croniche che possono essere fattori di rischio per altre patologie ad alto impatto assistenziale.

L'obiettivo della ricerca che il Censis ha realizzato, anche grazie alla sponsorizzazione di Eli Lilly, Novartis e Teva, è stato dunque quello di analizzare l'attuale condizione di coloro che soffrono di emicrania, con particolare riferimento all'impatto che la malattia esercita sulla loro condizione esistenziale ed ai costi sociali che essa comporta.

Si è poi deciso di realizzare un focus particolare su coloro che sono colpiti da cefalea a grappolo, una

forma infrequente di cefalea primaria particolarmente dolorosa. I pochi studi epidemiologici disponibili indicano una prevalenza tra lo 0,1 - 0,3% della popolazione generale.

La scelta metodologica è stata quella di privilegiare il punto di vista delle persone affette dalle due patologie, chiamate a delineare gli aspetti salienti della loro condizione, dalla comparsa al riconoscimento dei sintomi alla diagnosi, fino al trattamento ed al rapporto con i professionisti ed i servizi sanitari, con un'attenzione particolare all'impatto della malattia sulla vita familiare, lavorativa e sociale.

Grazie al coinvolgimento ed alla collaborazione sia delle Società Scientifiche che si occupano di emicrania e cefalea a grappolo... che delle Associazioni dei pazienti... è stato possibile interpellare un campione di 695 pazienti dai 18 ai 65 anni con diagnosi di emicrania. Il campione comprende sia pazienti con

emicrania a frequenza media/moderata (da 4 a 9 giornate di emicrania al mese) che ad alta frequenza (da 10 a 14 giornate di emicrania al mese) che pazienti affetti da emicrania cronica.

Ad essi è stato associato un campione di 129 pazienti affetti da cefalea a grappolo...

La collaborazione con le società scientifiche e le associazioni di pazienti ha consentito la somministrazione online del questionario, realizzato ad hoc anche grazie alle indicazioni ed ai suggerimenti del prof. Paolo Rossi (Vicepresidente dell'European Headache Alliance, prematuramente scomparso durante la realizzazione dello studio)...

#### **Nota**

Contributo del compianto Paolo Rossi (1968-2019) alla preparazione del protocollo dell'indagine statistica promossa dal CENSIS (Roma, 26 giugno 2019)

## Aggressività di genere

*Pier Giuseppe Milanesi*

Gruppo Neuroteoretica "Alla Porta di Elea" - CIRNA onlus, Pavia – E-mail: piergiuseppemilanesi@gmail.com

**Riassunto.** L'ipotalamo controlla un complicato sistema volto a garantire l'equilibrio omeostatico del corpo, tra cui l'esigenza appetitiva e sessuale. Tuttavia il confine tra ricerca del piacere e aggressività è facilmente valicabile come nel caso dell'aggressività di genere. Esplorazioni effettuate con tecnologie optogenetiche hanno consentito di isolare popolazioni neuronali dell'ipotalamo che reagiscono inducendo comportamenti totalmente opposti a diverse intensità di stimolazione.

**Parole chiave:** ippocampo, aggressività di genere, optogenetica

### GENDER AGGRESSIVENESS

**Abstract.** The hypothalamus controls a complicated system aimed at guaranteeing the homeostatic balance of the body, including the appetitive and sexual need. However, the border between the pursuit of pleasure and aggression can be easily crossed as in the case of gender aggressiveness. Explorations carried out with optogenetic technologies have enabled us to isolate hypothalamus neuronal populations that react by inducing totally opposite behaviors at different stimulation intensities.

**Key words:** hippocampus, gender aggression, optogenetics

### AGRESIVIDAD DE GÉNERO

**Resumen.** El hipotálamo controla un sistema complicado destinado a garantizar el equilibrio homeostático del cuerpo, incluidas las necesidades sexuales y apetitivas. Sin embargo, la frontera entre la búsqueda del placer y la agresión se puede cruzar fácilmente como en el caso de la agresividad de género. Las exploraciones realizadas con tecnologías optogenéticas nos han permitido aislar poblaciones neuronales de hipotálamo que reaccionan induciendo comportamientos totalmente opuestos a diferentes intensidades de estimulación.

**Palabras clave:** hipocampo, agresión de género, optogenética

Un piccolo passo per comprendere il confine tra amore e morte. La centralina che gestisce l'aggressività nell'uomo e negli animali superiori è l'ipotalamo. Il che è anche comprensibile perché l'ipotalamo controlla un complicato sistema volto a garantire l'equilibrio omeostatico del corpo, tra cui l'esigenza appetitiva. Il rapporto tra aggressività e cibo è facile da sperimentare. Provate a togliere la ciotola ad un cane mentre sta mangiando e il cane aggredirà voi.

L'aggressività ha una iniziale sorgente appetitiva, non solo connessa alla fame e alla sete, ma anche sessuale. Se il cane ringhia se osate togliere la ciotola, così il partner tradito si abbandona ad azioni violente contro al rivale in amore se non addirittura contro proprio partner adultero.

Tuttavia, affermare che l'ipotalamo in quanto organo appetitivo sia anche l'organo della aggressività è dir poco, viste le molteplici funzioni ad esso imputabili

e soprattutto sarebbe necessario capire meglio il sottile meccanismo che fonde insieme ricerca del piacere ed aggressività.

Oggi le nuove tecnologie di esplorazione del cervello consentono non solo di registrare l'attività di aree del cervello attraverso la risonanza magnetica funzionale o la PET ecc. ma una nuova tecnologia detta "optogenetica" permette addirittura di far sì che i singoli neuroni che stanno lavorando "si illuminino", non solo da poterli quasi contare, ma anche da poterli stimolare separatamente da tutti gli altri. In questo modo si è individuata una regione specifica dell'ipotalamo costituita da circa 10.000 neuroni (nel topo) che una volta stimolati inducevano il topo alla monta. Ma la cosa sorprendente nell'esperimento è che variando il grado

di stimolazione di questa stessa famiglia di neuroni, il topo, invece di tentare di accoppiarsi con la femmina, la aggrediva.

### **Bibliografia**

- Lee H, Kim D-W, Remedios R et al.: Scalable control of mounting and attack by *Esr1+* neurons in the ventromedial hypothalamus. *Nature* 2014, 509:627-632.
- Lin D, Boyle MP, Dollar P et al.: Functional identification of an aggression locus in the mouse hypothalamus. *Nature* 2011, 470: 221-226
- Milanesi PG. Rabbia, ruminazione, vendetta e perdono. Un excursus tra fenomenologia e neuroscienze. *Conf Cephal et Neurol* 2019; 29 (1): 25-37

## Ricordo di Giovanni Lanzi (1932-2009)

*Umberto Balottin*

Direttore Clinica di Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Istituto Neurologico Nazionale Mondino, Università degli Studi Pavia



Figura 1.

Il prof Giovanni Lanzi, nato a Cappella Cantone, vicino a Cremona il primo maggio 1932, si è iscritto nel novembre del 1951 alla Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Pavia, laureandosi in Medicina e Chirurgia nell'anno accademico 1956/57. Ha conseguito la specializzazione in Clinica delle malattie nervose e mentali presso l'Università

degli Studi di Pavia nell'anno 1959. Divenne assistente straordinario presso la stessa Clinica l'1/11/1961. Ebbe l'incarico di supplenza di insegnamento a partire dal gennaio 1964. Assistente ordinario dal 1/11/1966 e dal 1971 al 2004 Direttore della Clinica Neuropsichiatrica Infantile della Fondazione "C. Mondino" da lui fondata nel 1971: inizialmente composta da 18 letti, ospitava malati neurologici e psichici da 0-18 anni. Attorno ad essa sono andate progressivamente strutturandosi varie attività assistenziali e di ricerca.

Dal '71 professore incaricato. Dal 1975/76 Professore Ordinario in Neuropsichiatria Infantile presso l'Università degli Studi di Pavia, sino al 1999/2000 Presidente del Diploma Universitario per Terapisti della Neuro e Psicomotricità dell'età evolutiva e infine dal novembre 2004 al 2007 professore fuori ruolo. È stato inoltre agli inizi degli anni 80 Presidente della Società italiana di Neuropsichiatria Infantile (SINPI) portando un ricco contributo e impulso per nuovi sviluppi della società.

Giovanni Lanzi è stato l'iniziatore e il fondatore della Scuola Pavese di Neuropsichiatria infantile: ha infatti aperto e diretto fino al 2007 la scuola di specializzazione di Neuropsichiatria infantile dell'Università di Pavia, ha insegnato per primo a Pavia la disciplina di neuropsichiatria infantile nel corso di laurea in medicina e chirurgia, ha anche aperto il corso di laurea triennale per terapisti della neuropsicomotricità dell'età evolutiva, ha fondato la Clinica di Neuropsichiatria infantile della Fondazione Mondino e dell'Università di Pavia.

Negli anni 70 il Professore ha cominciato ad impegnarsi con grande competenza e approfondita formazione sia nel campo della neurologia che della psichiatria infantile dando impulso ad attività innovative di ricerca clinica grazie anche a ricchi contatti internazionali e a rapporti approfonditi con numerosi colleghi italiani. Da allora i bambini e gli adolescenti con disturbi della relazione o della condotta o che presentano difficoltà psicologiche o scolastiche o neurologiche di vario tipo (epilessia, malattie neuromuscolari, disturbi della motricità, autismo, disturbi della condotta alimentare, psicosi, disturbi della personalità, disturbi di apprendimento, ritardo mentale, emicrania e cefalea) trovano a Pavia una appropriata, competente e ricca risposta sia sul piano diagnostico che delle cure e della riabilitazione. Infatti, oltre al Servizio Territoriale di Neuropsichiatria infantile dell'ASST e all'Istituto Dosso Verde, il territorio è dotato di una Clinica ospedaliero-universitaria di neuropsichiatria infantile collocata presso il nuovo Mondino che continua ad essere da molti anni punto di riferimento per numerose patologie dell'infanzia e dell'adolescenza sia neurolo-

giche sia psichiatriche per pazienti che provengono da tutte le parti d'Italia.

Giovanni Lanzi è stato un pioniere delle ricerche cliniche in molte aree della neurologia e della psichiatria dell'età evolutiva.

Ha descritto per primo in Italia le componenti psico-affettive dell'emigrania in età evolutiva portando nuove conoscenze sui rapporti stretti tra psiche e soma nell'infanzia e nell'adolescenza nel campo di molte malattie psicosomatiche, raggiungendo in questa area una notorietà a livello internazionale. Ha ideato ed organizzato a Pavia il primo Convegno internazionale sulle cefalee idiopatiche del bambino "*International Symposium on Headache Children and Adolescents*", Pavia 19-20 maggio 1988; ha scritto una monografia ritenuta di riferimento su "La Cefalea Essenziale in età evo-

lutiva". Nella cura ospedaliera delle malattie psichiatriche e neurologhe dell'età evolutiva ha introdotto una peculiare specifica attenzione al rapporto globale con il paziente volto a stabilire una migliore integrazione e armonia tra i vari aspetti della mente e i vissuti e le rappresentazioni del soma.

E' stato tra i primi a introdurre le concezioni psicodinamiche nell'approccio ospedaliero all'anoressia mentale che hanno reso la Neuropsichiatria infantile dell'Università di Pavia punto di riferimento per i quadri più severi dell'anoressia dell'infanzia e dell'adolescenza e consentito di stabilire proficui rapporti con i più noti centri europei per i disturbi del comportamento alimentare.

Si è occupato della cura e della ricerca nel campo delle malattie neuromuscolari dell'età evolutiva giun-



## HEADACHE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Proceedings of the First International Symposium on Headache in Children and Adolescents, Pavia, Italy, 19-20 May 1988

### Editors:

**G. LANZI**  
Department of Child Neuropsychiatry  
Istituto Neurologico 'C. Mondino'  
University of Pavia  
Pavia, Italy

**U. BALOTTIN**  
Department of Child Neuropsychiatry  
Istituto Neurologico 'C. Mondino'  
University of Pavia  
Pavia, Italy

**A. CERNIBORI**  
Department of Child Neuropsychiatry  
Ospedale Civile di Sondrio  
Sondrio, Italy



1989

EXCERPTA MEDICA, Amsterdam - New York - Oxford

Figura 2.

gendo alla pubblicazione dei risultati sulle maggiori riviste internazionali e fondando il Centro per la diagnosi e cura delle malattie neuromuscolari che è diventato poi, sotto suo impulso e direzione, Centro di riferimento regionale per le malattie neuromuscolari in età evolutiva e che attualmente continua ad attrarre pazienti da tutta Italia.

Ha poi fondato insieme ad alcuni colleghi italiani il Gruppo Italiano di Ricerca in Neuroscienze dell'Infanzia e dell'Adolescenza (GIRNIA).

Inoltre ha aperto nuove aree della ricerca clinica nel campo della neurologia dello sviluppo e in particolare delle malattie neurooftalmologiche, portando la Scuola anche in questo settore a livelli di fama internazionale e creando il Centro di Neurooftalmologia dell'età evolutiva.

Ha fondato e diretto per molti anni l'Istituto Dosso Verde nell'ambito del quale opera il Centro di Psicoterapia per l'infanzia e l'adolescenza e il Centro residenziale per i disturbi pervasivi dello sviluppo, divenuto poi centro di riferimento riconosciuto a livello regionale.

Ha anche contribuito in modo determinante alla fondazione dell'International Aicardi-Goutières Syndrome Association (IAGSA) e dell'Associazione Italiana Amaurosi Congenita di Leber (IALCA).

Nella sua prolungata ed instancabile attività di ricerca e didattica ha assunto per molti aspetti il ruolo di caposcuola della Neuropsichiatria Infantile italiana e ha saputo dare impulso e tenere unita la scuola di Pavia favorendo in tutti i modi le attività di didattica e di ricerca soprattutto nel campo delle malattie neuromuscolari, neurooftalmologiche, dell'emivisione e cefalea idiopatica, della epilessia e della psicopatologia dell'età evolutiva.

Uomo di grande disponibilità e umanità nell'approccio col paziente e con la sua famiglia, investiva nel lavoro gran parte delle sue considerevoli energie vitali e sapeva dare al gruppo dei suoi collaboratori obiettivi e ideali condivisibili e volti a creare una medicina umana e aperta ai bisogni della società. Rigoroso ed esigente con gli allievi come con se stesso, ha presto creato una scuola di neuropsichiatria i cui membri mostrano grandi qualità in diversi campi della disciplina e svolgono la loro attività in città anche lontane da Pavia. Lascia non solo il rimpianto di non averlo potuto avere più a lungo in questi anni come guida illuminata e lungimirante ma anche la certezza di aver perso una persona di grande qualità umana e professionale e molto aperta ai bisogni della società e in particolare dei bambini e degli adolescenti malati.

# MENTE E CORPO NELLA CLINICA DELL'ANORESSIA NERVOSA

## Prospettive per un approccio terapeutico integrato

Pavia, IRCCS Fondazione Mondino - Aula Berlucci  
18-19 Ottobre 2019

E' stato richiesto il patrocinio di:  
ASST della Provincia di Pavia  
ASSNPIA



G. Klimt - Mistica (1895)

### Programma

#### Venerdì, 18 ottobre

- 08.30 **Registrazione e Saluto delle Autorità**
- 08.45 **Relazione introduttiva**  
*Umberto Balottin (Pavia)*
- 09.15 **La clinica dell'adolescente oggi tra tradizione e attualità**  
*Eugenia Pelanda (Milano)*

#### SESSIONE 1: ASPETTI PSICODIAGNOSTICO-TERAPEUTICI

Moderatori: Tomaso Vecchi – Filippo Muratori (Pisa)

- 10.00 **Aspetti psicodiagnostico/terapeutici delle anoressie precoci**  
*Sandra Maestro (Pisa)*
- 10.30 **La diagnosi in adolescenza: tra corpo e anima (e il mondo intorno)**  
*Matteo Alessio Chiappedi (Pavia) e Martina Maria Mensi (Pavia)*
- 11.00 *Pausa Caffè*
- 11.30 **Anoressia e coppia genitoriale**  
*Giorgio Rossi (Varese)*
- 12.00 **Valutazione delle dinamiche familiari mediante LTPc**  
*Michela Criscuolo (Roma)*
- 12.30 **Discussione**
- 12.45 *Pausa Pranzo*

#### SESSIONE 2: ASPETTI MEDICI e PSICOFARMACOLOGICI

Moderatori Benedetto Vitiello (Torino) - Gian Luigi Marseglia (Pavia)

- 14.00 **Aspetti nutrizionali nell'inquadramento e nel trattamento del disturbo**  
*Anna Tagliabue (Pavia)*
- 14.30 **Approccio pediatrico: aspetti clinici e di comorbidità**  
*Ilaria Brambilla (Pavia)*
- 15.00 **Le terapie farmacologiche per i disturbi alimentari in età evolutiva**  
*Federico Amianto (Torino)*
- 15.30 *Pausa Caffè*

#### SESSIONE 3: ASPETTI TERAPEUTICI – ISTITUZIONALI

Moderatori: Adriana Carpani – Giulia Castellani (Pavia)

- 15.45 **La terapia e la presa in carico in DH e ambulatoriale in neuropsichiatria infantile**  
*Renata Nacinovich (Milano)*

#### Presentazione

I disturbi del comportamento alimentare hanno assunto negli ultimi anni una maggiore rilevanza da un punto di vista sociale oltre che nel panorama degli interventi sanitari, nell'impegno dei clinici specialisti nel settore, a causa dell'allarme che la frequenza e la gravità di questa patologia hanno determinato. Inoltre l'adolescenza costituisce una fase del percorso di crescita caratterizzata da importanti cambiamenti fisici, psicologici e relazionali che richiedono una ristrutturazione dell'immagine di sé e di conseguenza risulta un'epoca di esordio privilegiata per questi disturbi.

Questo convegno si propone di fare il punto sugli aspetti clinici, medici generali (aspetti relativi ad alterazioni metaboliche, endocrinologiche, oltre che le basi neurobiologiche del disturbo) e dietetologici, ma soprattutto psicodiagnostici e psicoterapeutici a disposizione dei curanti, in particolare, di approccio psicodinamico individuale e gruppetto, sarà inoltre discusso l'approccio sistemico.

I disturbi alimentari verranno inoltre presi in considerazione a seconda delle varie età della vita interessate, dall'infanzia all'età adulta, dando una prospettiva di più ampio respiro ai modelli di intervento.

#### Iscrizioni

Iscrizioni on line all'indirizzo [http://corsi.mondino.it/corsi\\_list.php](http://corsi.mondino.it/corsi_list.php) (previa registrazione in piattaforma dei propri dati).

QUOTE DI ISCRIZIONE: • Standard € 70,00+Iva • Specializzandi e Dottorandi € 40,00+Iva • Studenti € 20,00+Iva

Gratuito per il personale della Fondazione Mondino (inclusi specializzandi, dottorandi, tesisti e tirocinanti).

Il bonifico deve essere effettuato presso UBI Banca Agenzia di Pavia - Conto corrente intestato a: IRCCS Fondazione Mondino IBAN: IT 10 0 03111 11300 0000 000 61736 - Causale "MOND3319".

Inviare copia del bonifico all'indirizzo: [ecm@mondino.it](mailto:ecm@mondino.it). In caso di mancata partecipazione, la quota non verrà restituita.

#### Accreditamento

Provider IRCCS Fondazione Mondino n. 5467. Obiettivo formativo di processo – Area DOCUMENTAZIONE CLINICA. PERCORSI CLINICO-ASSISTENZIALI/DIAGNOSTICI/RIABILITATIVI, PROFILI DI ASSISTENZA - PROFILI DI CURA (3). L'evento è accreditato ECM-CPD (n. 11 crediti); per le figure professionali accreditate consultare il link <http://www.mondino.it/formazione-e-universita/eventi>. Per ottenere i crediti formativi è necessario partecipare a entrambe le giornate (seconda giornata solo mattina) e rispondere correttamente all'80% delle domande del test di apprendimento.

#### Comitato scientifico

U. Balottin, L. Capone, M. Mensi, M.A. Chiappedi, A. Carpani, G. Castellani, S. Bonfiglio

#### Coordinamento

S. Molinari, Ufficio Formazione & Informazione, IRCCS C. Mondino. E-mail: [formazione.informazione@mondino.it](mailto:formazione.informazione@mondino.it)

- 16.15 **La terapia e la presa in carico in reparto di neuropsichiatria infantile.**  
*Martina Maria Mensi e Matteo Alessio Chiappedi (Pavia)*
- 16.45 **La terapia di comunità**  
*Leonardo Mendolicchio (Varese)*
- 17.15 **La terapia psicologica e il trattamento istituzionale dei DCA in età adulta: la terapia di gruppo**  
*Vanna Bertincioni (Pavia)*
- 17.45 **Discussione**
- 18.00 **Chiusura lavori**

#### Sabato, 19 Ottobre

#### SESSIONE 4: ASPETTI PSICOTERAPEUTICI

Moderatori Luca Capone (Pavia) – Patrizia Conti (Como)

- 09.00 **Riparare le ferite del Sé: la psicoterapia dei disturbi alimentari in adolescenza**  
*Elena Riva (Milano)*
- 10.00 **Il lavoro psicoterapeutico di sostegno con i genitori: integrazione tra psicoterapia individuale e lavoro con le famiglie**  
*Simonetta Bonfiglio (Milano)*
- 10.30 **La terapia sistemica**  
*Paola Morosini (Lodi)*
- 11.00 *Pausa Caffè*
- 11.30 **L'anoressia mentale all' "Institut Mutualiste Montsouris"**  
Traduzione consecutiva della dr.ssa Paola Ferri (Milano)  
*Maurice Corcos (Parigi)*
- 12.30 **Discussant**  
*Mariapaola Canevini (Milano), Fausto Petrella (Pavia)*
- 13.00 **Conclusioni e compilazione Dossier ECM-CPD**

#### SESSIONE 5: SIMPOSIO SATELLITE (riservato ai professionisti)

- 14.30 **Discussione di casi clinici**
- 16.30 *Conducono Elena Riva (Milano) e Simonetta Bonfiglio (Milano)*

## Abstract di interesse cefalalgico

*Marta Allena (popolazione adulta)*

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

### **Maternal alexithymia and attachment style: Which relationship with Their children's headache Features and Psychological Profile?**

Tarantino S, Papetti L, De Ranieri C, Boldrini F, Rocco AM, D'Ambrosio M, Valeriano V, Battan B, Paniccia MF, Vigevano F, Gentile S, Valeriani M.  
Front Neurol. 2018 Jan 22;8:751.

Sebbene negli ultimi anni la ricerca ha evidenziato uno stretto rapporto tra emicrania e fattori psicologici, l'esatta natura di tale relazione rimane ad oggi ancora poco chiara. In particolare, risulta di grande interesse identificare quali siano i fattori ambientali, psicologici e interpersonali che predispongono l'individuo ad una vulnerabilità emicranica.

Numerose ricerche si sono focalizzate sulle caratteristiche dell'interazione tra madre e bambino nei primi anni di vita, in quanto tale legame ha un ruolo fondamentale nella costruzione e sviluppo di schemi cognitivi e di pensiero riguardo a se stessi e agli altri (modelli operativi interni) che sono in grado di influenzare le credenze, le risposte emotive e le relazioni interpersonali dell'individuo nel corso della vita. In particolare, sembrerebbe che lo stile di attaccamento che il bambino sviluppa nei primi anni nei confronti del caregiver, rivesta un ruolo fondamentale anche nel modo in cui l'individuo sperimenta e vive il dolore. Studi precedenti hanno riscontrato non solo che nei bambini con emicrania si presenta frequentemente uno stile di attaccamento ambivalente ma che tale modalità di attaccamento correla con la frequenza ed intensità degli attacchi e con i sintomi psicologici presentati dal paziente. Inoltre, dati della letteratura precedente han-

no mostrato l'importanza dello stile di attaccamento della madre nella capacità di regolazione, espressione e riconoscimento delle emozioni e sensazioni corporee da parte del bambino. Ad esempio, studi precedenti hanno evidenziato come genitori con uno stile di attaccamento di tipo ansioso-ambivalente tendano ad utilizzare strategie focalizzate sull'emozioni ed i pensieri negativi per affrontare le situazioni di stress (iperattivazione), mentre al contrario i genitori con uno stile di attaccamento evitante tendono ad affrontare tali situazioni mettendo in atto comportamenti e strategie di inibizione emotiva e negazione. Pertanto, a seguito dell'interazione precoce con il loro caregiver, i bambini possono implicitamente imparare ad amplificare o sopprimere le loro emozioni e segnali corporei.

Un'altra importante caratteristica che negli ultimi anni ha destato l'interesse degli autori e professionisti che si occupano di emicrania è la valutazione dei livelli di alessitimia materna, ovvero la capacità di identificare, comprendere e comunicare le proprie emozioni, distinguendo tra sentimenti e sensazioni corporee.

Lo studio qui presentato è il primo che ha valutato il ruolo dello stile di attaccamento e dell'alessitimia materna sulla severità (intensità e frequenza) degli attacchi, sullo stile di attaccamento e sul profilo psicologico (ansia, depressione e somatizzazione) di bambini e adolescenti con emicrania. Gli autori hanno quindi reclutato un campione di 84 bambini con diagnosi di emicrania senz'aura (F: 45; M: 39; età: 8-18 anni) secondo i criteri della Classificazione Internazionale delle Cefalee (ICHD-III-beta, 2013), senza altre patologie organiche o neurologiche in comorbidità. Tutti i pazienti hanno completato un diario della cefalea, in cui

dovevano segnare le caratteristiche del mal di testa presentato, come l'intensità e la frequenza degli attacchi.

I pazienti sono stati divisi in due gruppi in base alla frequenza degli attacchi:

- 1) Alta Frequenza (attacchi settimanali o giornalieri)
- 2) Bassa Frequenza (meno di 3 attacchi al mese)

E in due gruppi in base all'intensità degli attacchi:

- 1) Alta Intensità: il paziente deve interrompere le attività che sta svolgendo e/o sdraiarsi a letto
- 2) Media intensità: il paziente può continuare le proprie attività.

A tutti i bambini e adolescenti sono stati somministrati:

- il SAT (Separation Anxiety Test, modified Italian version) per la valutazione dello stile di attaccamento

- le Scale psichiatriche di Autosomministrazione per Fanciulli ed Adolescenti (SAFA), SAFA-A (Ansia), SAFA-D (Depressione) e SAFA-S (Somatizzazione) per la valutazione della sintomatologia psicopatologica.

Alle madri dei bambini e adolescenti con emicrania sono stati somministrati:

- la TAS-20 (Toronto Alexithymia Scale) per la valutazione dell'alessitimia;

- l'ASQ (Attachment Style Questionnaire) per valutare lo stile di attaccamento.

I risultati di tale studio hanno mostrato che il livello di alessitimia e lo stile di attaccamento materni non influenzano la frequenza e severità degli attacchi emicranici. Tuttavia, la presenza di alessitimia nella madre è correlata con uno stile di attaccamento insicuro ed una sintomatologia ansiosa nel bambino. Sebbene ulteriori ricerche siano necessarie, i risultati mostrati dal seguente studio, possono avere un'importante rilevanza a livello clinico: infatti, dato che il rischio di sviluppare un attaccamento insicuro e una sintomatologia ansiosa nei pazienti con emicrania è molto alto, un'attenzione speciale dovrebbe essere rivolta all'eventuale presenza di tratti alessitimici materni e alle caratteristiche dell'interazione madre-bambino durante la fase di valutazione e trattamento dell'emicrania.

### **Juvenile Fibromyalgia and Headache Comorbidity in Children and Adolescents: A Literature Review**

Matera E, Palumbi R, Peschechera A, Petruzzelli MG, Sciruicchio V, de Tommaso M, Margari L. *Pain Res Manag.* 2019 Jun 3;2019:3190829. doi: 10.1155/2019/3190829

La fibromialgia (FM) è una sindrome in cui i sintomi più frequenti sono: dolore diffuso e persistente, soprattutto a causa di punti dolenti (tender points), parestesia, disturbi del sonno, stanchezza, intestino irritabile, minzione bruciante, mal di testa, perdita di memoria, difficoltà di concentrazione e disturbi dell'umore. Nella fibromialgia giovanile (JFM) oltre ai tipici sintomi clinici della FM adulta, sono presenti alcune caratteristiche peculiari, tra cui: lassità articolare o ipermobilità, maggiore disfunzione autonoma e comorbidità psicopatologiche specifiche, come depressione e disturbi d'ansia.

Allo stato attuale, in contrasto con la popolazione adulta in cui la fibromialgia e la cefalea - principalmente cefalea cronica primaria - sono spesso in condizioni di comorbidità, ci sono pochi studi sulla comorbidità di queste due condizioni nella popolazione pediatrica.

Nel 2007, Eraso e collaboratori hanno studiato retrospettivamente un campione di 148 pazienti affetti da fibromialgia giovanile. 118 soggetti su 148 hanno presentato mal di testa in comorbidità. Suddividendo questi pazienti in due gruppi sulla base dell'inizio della malattia (sotto o sopra i 10 anni), non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa confrontando la prevalenza della comorbidità tra mal di testa e JFM.

Nel 2017, de Tommaso e collaboratori hanno studiato 151 pazienti tra gli 8 e 15 anni affetti da cefalea primaria: 47 cefalea cronica, 92 emicrania senza aura, 12 emicrania con aura. Solo 5 pazienti su 151 (lo 0,03%) hanno soddisfatto i criteri per la JFM. Inoltre, i risultati hanno mostrato che la cefalea primaria cronica non era una condizione frequentemente associata alla JFM in bambini e adolescenti, a differenza di quanto avviene nella popolazione adulta.

Gli studi che hanno analizzato le caratteristiche dei soggetti adulti con FM e cefalea in comorbidità hanno riportato una maggiore frequenza e intensità di mal di testa, livelli di ansia, sintomi depressivi, dolorabilità pe-

ricranica, disturbi del sonno e prestazioni fisiche ridotte rispetto ai pazienti senza comorbidità. Nei bambini, nei due studi citati, sono stati riportati sintomi frequenti di dolore generalizzato, affaticamento, disturbi del sonno e rigidità, sintomi depressivi rilevanti, dolorabilità pericranica e allodinia. Se le differenze rispetto agli adulti sembrano essere correlate ai tratti psicopatologici (sintomi di ansia più rilevanti negli adulti e sintomi depressivi più rilevanti nei bambini), le differenze tra i risultati dei due studi effettuati nei bambini potrebbero essere correlate ai diversi metodi del reclutamento dei campioni e degli obiettivi degli studi.

Sempre nello studio condotto da de Tommaso et al., si è notato che i bambini con cefalea primaria e JFM presentavano allodinia e dolorabilità pericranica e sintomi di sensibilizzazione centrale più evidenti rispetto ai soggetti con sola cefalea primaria. I disturbi del sonno non differivano significativamente tra i due gruppi, ma la breve durata del sonno era un facilitatore della sensibilizzazione centrale. Nella popolazione adulta, diversi studiosi includono la fibromialgia e la cefalea nelle sindromi di sensibilizzazione centrale e nei disturbi cronici del dolore. La sensibilizzazione centrale è un processo caratterizzato da un'ipersensibilità generalizzata del sistema somatosensoriale e riflette non solo un aumento delle vie ascendenti del dolore ma anche un'alterazione delle vie inibitorie del dolore discendente, con conseguente disfunzione del controllo analgesico endogeno.

Soe et al. (2013) hanno mostrato che i bambini con cefalea cronica di tipo tensivo avevano una percezione alterata del dolore dopo l'applicazione di una pressione di intensità crescente sul muscolo trapezio e temporale. Hanno quindi ipotizzato che questa reazione potesse essere correlata alla sensibilizzazione centrale che viene interpretata come una conseguenza del danno muscolo-cutaneo nella fibromialgia o dell'attivazione del sistema vascolare trigeminale nel mal di testa, inducendo un'inflammatione seguita da sensibilizzazione periferica e centrale, responsabile della persistenza del dolore. Perciò, la comorbidità tra cefalea primaria e JFM potrebbe essere correlata ad una base neurobiologica comune, includendo i meccanismi centrali della regolazione del dolore. Anche se sembrerebbe che la prognosi della FM sia migliore nei bambini rispetto agli adulti, è importante considerare la comorbidità con le cefalee tenendo presente soprattutto il grande impatto negati-

vo sulle diverse aree di funzionamento del soggetto. Il rischio più grande è che si crei un circolo vizioso che da un lato può esacerbare la sindrome iniziale, dall'altra può creare la base per la manifestazione di disturbi psicopatologici, anche molti anni dopo la diagnosi.

### **Safety and Tolerability of Fremanezumab for the Prevention of Migraine: A Pooled Analysis of Phases 2b and 3 Clinical Trials**

Silberstein SD, McAllister P, Ning X, et al. *Headache*. 2019 Jun;59(6):880-890. doi: 10.1111/head.13534.

L'emicrania (M) è una patologia molto comune e disabling, caratterizzata da attacchi dolorosi ricorrenti. Nella maggior parte dei pazienti, questi episodi si presentano settimanalmente o mensilmente (emicrania episodica - EE) mentre in una rimanente minore porzione (circa il 2-3% della popolazione generale) si manifestano per almeno 15 giorni al mese (emicrania cronica - EC). I pazienti affetti dalla forma cronica hanno maggiori disabilità e compromissione della loro qualità di vita. Le Linee Guida per il trattamento dell'emicrania raccomandano di intraprendere una terapia di profilassi quando vi siano 4 o più giorni di cefalea al mese; tuttavia, molti pazienti sono scarsamente aderenti alle terapie attualmente disponibili, sia per la comparsa di effetti collaterali intolleranti che per la non sempre efficacia delle stesse. Vi è, pertanto, necessità di individuare e studiare nuove terapie preventive che siano efficaci ed allo stesso tempo sicure e ben tollerate, mirate a target specifici dei meccanismi patogenetici sottostanti l'emicrania, in grado di ridurre la frequenza e la severità degli episodi dolorosi e quindi il peso della malattia.

Negli ultimi anni la ricerca ha prodotto molecole antagoniste recettoriali del CGRP (i gepanti) e anticorpi monoclonali anti-CGRP e anti-complesso recettoriale del CGRP. Il CGRP è un neuropeptide implicato nella fisiopatologia dell'emicrania sia a livello centrale che periferico. Esso viene rilasciato dalle terminazioni delle fibre trigeminali nocicettive e provoca edema e vasodilatazione, determinando l'inflammatione neurogenica caratteristica del dolore emicranico.

Due studi di fase 2b, placebo-controllati, hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di due dosi sottocutanee di Fremanezumab, un anticorpo monoclonale anti-CGRP,

nella gestione della emicrania cronica. Il trattamento con Fremanezumab si è dimostrato efficace, rispetto al placebo, nel ridurre la frequenza dell'emicrania in assenza di effetti collaterali importanti. Inoltre, altri due studi di fase 3, placebo-controllati, hanno valutato due dosaggi di Fremanezumab per 12 settimane di trattamento, sia per l'emicrania episodica che per quella cronica. Entrambi gli endpoints primari, riduzione media mensile del numero di giorni di cefalea moderata-severa e riduzione media del numero di giorni di emicrania in un periodo di 3 mesi, sono stati raggiunti, dimostrando che il farmaco, somministrato mensilmente o quadrimestralmente, è efficace nella terapia preventiva della emicrania cronica e della emicrania episodica, con minima incidenza di effetti collaterali.

In questo lavoro vengono analizzati i dati totali raccolti dai 4 studi placebo-controllati di fase 2b e fase 3, per l'emicrania episodica e l'emicrania cronica. In totale, tra tutti e 4 gli studi, 2563 pazienti sono stati randomizzati (di cui 1704 con Fremanezumab e 862 con placebo) e 2563 sono stati trattati. L'età media dei pazienti era di 41 anni, con diagnosi di emicrania da almeno 20 anni. La durata media del trattamento è stata di 83.8 giorni per i pazienti che hanno ricevuto il Fremanezumab. In tutti i gruppi di trattamento, circa il 48-69% dei pazienti ha riportato eventi avversi. La maggior parte ha riferito reazione lieve-moderata nel sito di iniezione (dolore, indurimento, eritema). Eventi avversi seri, che hanno portato alla discontinuazione dallo studio, sono stati infrequenti e con incidenza simile tra i diversi gruppi di trattamento. Rispetto al placebo, nel braccio trattato con Fremanezumab, i più comuni eventi avversi riportati, e che hanno portato all'interruzione dello studio, sono stati l'eritema ed il rash nel sito di iniezione. La maggior parte di questi eventi avversi si è poi ottimamente risolta. Nel trial di fase 3, placebo-controllato, si sono verificati due decessi (per patologia polmonare cronica ostruttiva e per overdose intenzionale di difenidramina), entrambi non ritenuti correlati al farmaco in studio. Anche gli eventi avversi cardiovascolari si sono presentati infrequentemente. Tra i più comuni, l'ipertensione arteriosa, la tachicardia e le palpitazioni, si sono verificati con la stessa incidenza nei due bracci di trattamento (con Fremanezumab e con placebo). Due pazienti ipertesi in trattamento, e che hanno ricevuto il Fremanezumab,

hanno avuto una crisi ipertensiva severa, risolta con terapia appropriata. Non stati riportati eventi avversi seri a livello epatico e renale e nemmeno reazioni di anafilassi o di severa ipersensibilità al trattamento.

In conclusione, gli studi hanno mostrato come il Fremanezumab sia una terapia valida, sicura e generalmente ben tollerata per il trattamento dell'emicrania episodica e cronica nell'adulto. Non sono stati segnalati eventi avversi di tipo cardiovascolare, teoricamente ipotizzabili in considerazione del potente effetto vasodilatatore del CGRP. Un'analisi successiva di un sottogruppo di pazienti emicranici che aveva mantenuto la terapia preventiva in corso (circa il 24%), ha rilevato che il profilo di sicurezza e di tollerabilità era simile al gruppo di pazienti emicranici non in terapia preventiva.

Stante il buon profilo di sicurezza combinato con la sua efficacia e flessibilità di dosaggio, l'introduzione nella pratica clinica dell'anticorpo monoclonale antiCGRP Fremanezumab per la gestione dell'emicrania episodica e cronica, potrebbe potenzialmente migliorare l'aderenza al trattamento e gli outcomes clinici.

### **Levetiracetam for prophylactic treatment of pediatric migraine: A randomized double-blind placebo-controlled trial**

Hadi Montazerlotfelahi, Man Amanat, Ali Reza Tavasoli, et al. *Cephalalgia*, 2019, 0(0) 1-9.

Doi: 10.1177/0333102419851814

Circa l'8% di bambini e adolescenti soffre di episodi di emicrania. La metà di loro va in contro ad una grave compromissione del funzionamento psicosociale e lavorativo in età adulta, poiché gli episodi di mal di testa non si risolvono con la crescita. Al fine di prevenire il rischio di abuso di analgesici, viene consigliato di assumere i farmaci solo in caso si presentino più di quattro episodi di emicrania al mese o in caso di grave compromissione della qualità della vita.

Alla luce di questo, alcune ricerche in ambito della prevenzione hanno confermato che i farmaci antiepilettici svolgono un'azione preventiva contro l'insorgenza di emicrania nella popolazione adulta, tuttavia, ad oggi sono ancora pochi gli studi di rilievo per quanto riguarda la fascia di popolazione pediatrica. Lo scopo dello studio è stato, pertanto, quello

di dimostrare sicurezza e efficacia del Levetiracetam nella prevenzione dell'emicrania nei bambini e negli adolescenti.

61 bambini di età compresa tra i 4 e i 17 anni hanno partecipato ad uno studio in doppio cieco (2 settimane di screening e 12 di trattamento in doppio cieco) durante il quale non era permesso loro né di assumere altri farmaci per la prevenzione dell'emicrania né di modificare il tipo di analgesico eventualmente assunto in caso di attacchi di mal di testa forte.

I bambini venivano quindi assegnati al gruppo che assumeva il farmaco, oppure a quello trattato con placebo.

È emerso che Levetiracetam e placebo hanno significativamente ridotto la frequenza e l'intensità dell'emicrania rispetto alla baseline. Il gruppo trattato con Levetiracetam è stato, tuttavia, quello che ha ottenuto i benefici maggiori rispetto al gruppo placebo. Oltre i due terzi dei partecipanti trattati con il farmaco hanno riportato una riduzione di oltre il 50% degli attacchi di cefalea. Alcuni pazienti hanno riportato eventi avversi conseguenti l'assunzione di Levetiracetam, ma la sicurezza è risultata simile al placebo. Inoltre si è avuta una ulteriore conferma del fatto che anche solo il placebo può essere utile nel miglioramento dell'emicrania pediatrica. Esso, infatti, favorisce cambiamenti neurobiologici che si verificano a causa delle aspettative dei soggetti affetti da emicrania, dei loro *caregiver* e dei clinici.

In futuro sarebbe interessante indagare quali farmaci preventivi siano i più efficaci nel trattamento dell'emicrania pediatrica, cercando di capire i legami fisiopatologici tra l'emicrania stessa e le sue comorbidità. In questo modo si potrebbero incentivare nuovi trattamenti e identificare i sottogruppi di pazienti che trarrebbero il massimo beneficio da Levetiracetam o da altri farmaci antiepilettici.

### **Stability of Pediatric Migraine Subtype. After a 5-year Follow-Up**

Jean-Christophe Cuvellier, Mathilde Tourte, Christian Lucas and Louis Valle. *Journal of Child Neurology*, 2016, 1-5. DOI: 10.1177/0883073816643404

L'emicrania è un disturbo comune in età pediat-

rica. Può presentarsi per brevi periodi di tempo, ma può anche essere causa di una seria compromissione del funzionamento psicosociale, familiare e scolastico. Una migliore conoscenza dell'esordio, dell'evoluzione, della remissione e del ruolo dei fattori prognostici è importante per identificare i bambini a rischio emicrania cronica e per valutare la necessità e l'efficacia dei trattamenti.

Lo studio ha valutato l'esito di un follow-up a 5 anni e i possibili fattori prognostici dei sottotipi di emicrania con esordio nell'infanzia o nell'adolescenza.

Il campione dello studio di 343 bambini e adolescenti che rispettavano i criteri diagnostici di emicrania senz'aura, emicrania con aura ed emicrania di tipo misto, in accordo con l'International Classification of Headache Disorders (ICHD-II).

Gli studiosi hanno ricontattato telefonicamente i pazienti o uno dei genitori e, utilizzando un questionario semistrutturato, hanno indagato età, sesso, età all'esordio dell'emicrania e età al cambiamento di diagnosi, se applicabile. Il questionario comprendeva tutti gli elementi necessari per la diagnosi secondo i criteri dell'ICHD-II.

Dallo studio è emerso che il 22,7% dei partecipanti non presentava più episodi di emicrania, il 14% era passato da una diagnosi di emicrania ad una di cefalea di tipo tensivo o cefalea quotidiana cronica mentre più della metà dei partecipanti aveva mantenuto la stessa diagnosi della baseline (63,3%).

Nei pazienti che avevano ricevuto diagnosi di emicrania il 76,5% aveva mantenuto la stessa diagnosi invariata rispetto alla baseline e nel 23,5% si è modificato il sottotipo di emicrania.

Nello specifico, all'interno della percentuale di partecipanti con il medesimo sottotipo a distanza di 5 anni, il 55,2% presentava emicrania senz'aura, il 95,1% emicrania con aura e il 31,1% tipo misto.

Ci si auspica che studi futuri amplieranno il campione e si focalizzeranno sul riconoscimento di elementi prognostici in grado di predire lo sviluppo dell'emicrania in età pediatrica.

## I PARTNER DEL PROGETTO

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

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

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

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

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



SAPIENZA  
UNIVERSITÀ DI ROMA



## PROGETTO EUROPEO "CONSENS"

Programma di tirocinio presso  
SAPIENZA UNIVERSITÀ DI ROMA

15-19 luglio 2019



### LUNEDÌ, 15 LUGLIO: INCONTRO DI BENVENUTO

Ore 16:30 - 18:30

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

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

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

Ore 09:30 - 13:00

Aula Organi Collegiali - Rettorato  
(piazzale Aldo Moro, 5)

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

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

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

14:30-17:00

#### SCAMBIO DI ESPERIENZE E CONFRONTO

---

### MERCOLEDÌ, 17 LUGLIO: SESSIONE ISTITUZIONALE

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

Saluti istituzionali  
**Mario Morcellini**, Pro Rettore alle Comunicazioni istituzionali  
**Giuseppe Meo**, Consigliere del Rettore  
**Carla Masi Doria**, Direttrice del CUJA, Univ. di Napoli Federico II

#### RICERCA, DIDATTICA E TERZA MISSIONE IN SAPIENZA

**Mario Morcellini**, Pro Rettore alle Comunicazioni istituzionali  
Il ruolo delle competenze digitali nella didattica

**Teodoro Valente**, Prorettore alla Ricerca, innovazione e trasferimento tecnologico

**Tiziana Pascucci**, Prorettore per il Diritto allo studio e la qualità della didattica

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

14:30 - 17:30

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

#### L'APPRENDIMENTO CENTRATO SULLO STUDENTE

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

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

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

La formazione a distanza - UNITELMA - Prof.ssa **Marta Cimittle**

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

Ore 09:30 - 13:00

Aula Organi Collegiali  
Sapienza Università di Roma - Rettorato  
(piazzale Aldo Moro, 5)

#### SCAMBIO DI ESPERIENZE E CONFRONTO

Carreras de posgrado en

GESTIONE DEL PATRIMONIO E TURISMO SOSTENIBILE  
INGEGNERIA DELLE ACQUE  
AMMINISTRAZIONE PUBBLICA  
AMMINISTRAZIONE OSPEDALIERA  
EDUCAZIONE E FORMAZIONE

Dibattito

14:30 - 17:00

I diritti e i doveri degli studenti e delle studentesse. La formazione in Area medica - **Giuseppe Familiari**, Presidente del Corso di Laurea Magistrale c.u. in Medicina e Chirurgia e Coordinatore della Didattica di area medica della Facoltà in Medicina e Psicologia. Difensore Civico degli Studenti di Ateneo

#### INTERNAZIONALIZZAZIONE DELLA DIDATTICA IN SAPIENZA

Interventi da parte dell'Area Internazionalizzazione della Sapienza

**Matteo Capelli**, **Graziella Gaglione**

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

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

Ore 09:30 - 13:00

#### WRAP UP DEL PROGETTO CONSENS

**Santiago Spadafora**  
Focus group, interviste, valutazioni

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

## RECENSIONI

## Recensioni



### L'inferno sulla vetta

Paolo Mazzarello  
Edizioni Bompiani, 2019  
288 pagine

Raffaello (Jello) Zoja, ventisette anni, e suo fratello Alfonso, di otto anni più giovane, sono i figli dell'anatomista Giovanni Zoja, che ha aiutato Cesare Lombroso a sviluppare le sue indagini di antropologia criminale. Nell'ateneo di Pavia, dove il padre insegna, i due sono già avviati a promettenti carriere universitarie. Il 24 settembre 1896 intraprendono la scalata al monte Gridone, nei pressi del lago Maggiore, in compagnia dell'alpinista Filippo De Filippi. Tutto va bene fin verso mezzogiorno, quando si scatena un'improvvisa tempesta di neve che costringe i tre a rientrare. Ma i due fratelli non riusciranno a tornare a casa. Muovendo da questa vicenda tragica, Mazzarello ripercorre la storia dell'università di Pavia che grazie ai contributi di Spallanzani, Volta e Golgi acquisisce prestigio internazionale, e ci restituisce un quadro dell'ambiente accademico pavese, attraversato nel corso dell'Ottocento da animate discussioni sulle grandi questioni del tempo (il darwinismo, l'anticlericalismo, il positivismo...). In questo contesto i due fratelli Zoja si muovono da protagonisti, finché il destino all'improvviso non rimescola quelle carte di cui la filosofia del tempo credeva di aver svelato tutti i trucchi.

Paolo Mazzarello insegna Storia della Medicina all'Università di Pavia. Per Bompiani ha pubblicato *Quattro ore nelle tenebre* (2016) e *L'elefante di Napoleone. Un animale che voleva essere libero* (2017).



### Cefalee e dolori dell'anima. *Tra immagini e parole.*

Testimonianze dal sito italiano della cefalea [www.cefalea.it](http://www.cefalea.it)

Lara Merighi ("mammalara")

Raccontare qualcosa che gli altri non vedono, descrivere il dolore e il senso di prostrazione che ne deriva, trovare la forza di andare avanti e di combattere giorno dopo giorno una battaglia dalla quale, nonostante le difficoltà quotidiane, non si vuole uscire sconfitti. È ciò che leggerete in queste pagine, storie di speranza e rassegnazione, di depressione e riscoperta della vita, tutte unite da un unico *fil rouge* rappresentato dal mal di testa. Un male invisibile, appunto, e forse per questo bisognoso di essere messo per iscritto da chi vede la propria esistenza sconvolta da crisi improvvise e frequenti che, nei casi più gravi, rendono incapaci di svolgere qualunque attività. Nelle parole di questi cefalalgici, come sono comunemente chiamati coloro che soffrono di mal di testa, potrete scorgere una profonda sensibilità, tanto profonda quanto la pena che portano nell'anima, e la consapevolezza che la "rinascita" passi necessariamente dall'espressione e dalla con divisione del proprio dolore.

Introduzione di *Roberto Nappi* - Content Manager  
[www.cefalea.it](http://www.cefalea.it)

Il dolore è la reazione primordiale degli organismi viventi ad un "problema". Nell'uomo spesso esso è il modo di dirci che qualcosa non va nel proprio corpo. Ad esempio il dolore ci avverte di un pericolo... e ci fa allontanare la mano dal fuoco. Il dolore ci obbliga

a muoverci, ad avvicinarci a qualcosa/ qualcuno, oppure a scappare da loro, a cambiare i nostri programmi, a formulare nuove opinioni, a investigare le cause, a trarre conclusioni e a progredire.

Tra le varie rappresentazioni del dolore, il “mal di testa” costituisce senza dubbio un’esperienza universale. Chiunque l’ha vissuta almeno una volta nel corso dell’esistenza, in circostanze particolari, fisiche o psicologiche. In una fetta considerevole di popolazione, la cefalea assume i connotati di un disturbo cronico disabilitante e, per fortuna solo in una minoranza di casi, può essere la spia di una grave patologia. Le cause, la frequenza, la severità e le conseguenze della cefalea possono essere estremamente variabili, al punto che la capacità di distinguere tra le varie forme è soltanto il primo, essenziale, passo verso un trattamento razionale e corretto.

In letteratura sono riconosciute due “famiglie” di cefalee: le primarie e le secondarie.

Le *cefalee primarie* sono “mal di testa” che non riconoscono alcuna precisa causa identificabile nota, dannosa o potenzialmente tale. Si manifestano con attacchi variabili in termini di periodicità e frequenza, ma con caratteristiche cliniche costanti nel tempo. Comprendono l’emicrania, la cefalea tensiva, la cefalea a grappolo e un gruppo abbastanza eterogeneo di cefalee rare, che si manifestano con attacchi di breve/brevissima durata.

Le *cefalee secondarie* sono “mal di testa sentinella”, cioè sintomo di una patologia sottostante, lesionale o funzionale specifica di varia natura (vascolare, infetti-

va, infiammatoria, occupante spazio, tossica, metabolica ecc.). In questi casi, il dolore può avere un esordio anche improvviso o più tardivo, oppure può verificarsi un mutamento del quadro clinico, un peggioramento della frequenza/intensità degli attacchi, o ancora, il “mal di testa” può manifestarsi associato ad altri importanti sintomi/ segni generali (febbre, disturbi dello stato di coscienza, acufeni...) e/o locali (tumefazioni, rossori, secrezioni).

Insomma, dopo questa descrizione il più possibile schematica e comprensibile ai non addetti ai lavori, è evidente come il pianeta “mal di testa” sia un territorio vasto e molteplice, in cui, solitamente, per chi ne soffre è davvero arduo orientarsi e riuscire a mantenere una qualità di vita soddisfacente.

Questo libro vuole dare sostegno ai milioni di cefalalgici italiani, costretti ogni giorno a combattere l’indifferenza e l’incomprensione altrui. Un sostegno nato nell’omonimo Forum attivo da 10 anni all’interno del sito [www.cefalea.it](http://www.cefalea.it); in esso un numero via via crescente di internauti spontaneamente si scambia pensieri e parole condividendo il proprio dolore e i propri stati d’animo, condizionati come sono dalla convivenza forzata con un male invisibile. ALCe. Italia ha voluto perciò pubblicare una raccolta dei messaggi più significati vi selezionati dalla signora Lara Merighi, alias “mammalara”, colpiti dalla forza di queste persone e dalle emozioni profonde che traspaiono dai loro scritti. Ci auguriamo che queste pagi ne possano essere un momento di riflessione e di sollievo, in molti casi più efficace di qualsiasi altra corrente terapia.

### **Cervello, Emicrania e altri Malditesta**

- Omissis da Conf. Cephalal. et Neurol. 2019; vol. 29, N. 1: 43-44

“articolo apparso per la prima volta nel Volume **LAS CEFALIAS**. Nuevos enfoques para un viejo problema. AUTOR. Maria de Lourdes **Figuerola**. Panamericana, 2014.

# circadin®

Melatonina a Rilascio Prolungato 2mg



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Circadin 2 mg compresse a rilascio prolungato.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 2 mg di melatonina.

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

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato.

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

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

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

##### Popolazione pediatrica

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

Non ci sono dati disponibili.

##### Compromissione renale

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

##### Compromissione epatica

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

##### Modo di somministrazione

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

#### 4.3 Controindicazioni

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

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Non esistono dati clinici circa l'uso di Circadin in pazienti con malattie auto-immuni. Pertanto l'uso di Circadin non è raccomandato nei pazienti con malattie auto-immuni.

Circadin contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galat-

tosio, deficit della LAPP lattasi o sindrome da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

##### Interazioni farmacocinetiche

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

##### Interazioni farmacodinamiche

- Non deve essere consumato alcool in associazione con Circadin, poiché questo riduce l'efficacia di Circadin sul sonno.
- Circadin può potenziare le proprietà sedative delle benzodiazepine e degli ipnotici non benzodiazepinici quali zaleplon, zolpidem e zopiclone. In uno studio clinico, è emersa una chiara evidenza di interazione farmacodinamica transitoria tra Circadin e zolpidem un'ora dopo la loro somministrazione concomitante. La somministrazione concomitante si è tradotta in una maggiore riduzione dell'attenzione, della memoria e della coordinazione rispetto alla somministrazione di zolpidem da solo.
- In altri studi, Circadin è stato somministrato in associazione con tioridazina ed imipramina, principi attivi che agiscono sul sistema nervoso centrale. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative in nessuno dei due studi. Tuttavia, la contemporanea somministrazione di Circadin ha comportato un maggior senso di tranquillità ed una maggiore difficoltà a svol-

gere compiti rispetto ad imipramina da sola, ed una maggiore sensazione di pesantezza nella testa ("muzzy-headedness") rispetto alla tioridazina da sola

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

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

##### Allattamento

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

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

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

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

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici (nei quali, complessivamente, 1.931 pazienti sono stati trattati con

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

##### Elenco in forma tabellare delle reazioni avverse

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

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

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

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

##### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione

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

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

del medicinale è importante in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il *sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V*.

#### 4.9 Sovradosaggio

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

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

#### Meccanismo d'azione

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

#### Razionale d'uso

Considerando sia il ruolo della melatonina nel sonno e nella regolazione del ritmo circadiano, che la diminuzione della secrezione di melatonina endogena in relazione all'età, la melatonina può migliorare in maniera efficace la qualità del sonno in particolar modo nei pazienti d'età pari o superiore a 55 anni che soffrono di insonnia primaria.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Negli studi clinici nei quali i pazienti che soffrivano di insonnia primaria hanno ricevuto Circadin 2 mg ogni sera per 3 settimane sono stati osservati dei miglioramenti

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

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

In un secondo studio su pazienti ambulatoriali con un periodo basale di run-in di 2 settimane con placebo, seguito da un periodo di 3 settimane di trattamento randomizzato, in doppio-cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, la percentuale di pazienti che ha manifestato un miglioramento clinicamente significativo sia della qualità del sonno che nella vigilanza al mattino è stata del 26% nel gruppo trattato con Circadin contro il 15% nel gruppo trattato con placebo. Circadin ha diminuito la latenza del sonno riferita dai pazienti di 24,3 minuti contro 12,9 minuti per i pazienti trattati con placebo. Inoltre la qualità del sonno, il numero di risvegli e lo stato di vigilanza al mattino riferiti dai pazienti sono migliorati significativamente con Circadin rispetto a placebo. La qualità della vita è migliorata in misura significativa con Circadin 2 mg rispetto a quanto osservato con placebo. Un'altra sperimentazione clinica randomizzata (n=600) ha confrontato gli effetti di Circadin e placebo per un massimo di sei mesi. I pazienti sono stati nuovamente randomizzati alla settimana 3. Lo studio ha dimostrato dei miglioramenti nella latenza del sonno, nella qualità del sonno e nello stato di vigilanza al mattino, senza alcun sintomo da sospensione né insonnia rebound. Lo studio ha dimostrato che i benefici osservati dopo 3 settimane venivano mantenuti fino a 3 mesi ma il set di analisi primaria a 6 mesi non è stato superato. A 3 mesi, il numero di pazienti responsivi nel gruppo trattato con Circadin era di circa 10% in più.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

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

### Distribuzione

*In vitro* il legame della melatonina con le proteine plasmatiche è circa del 60%. Circa il 50% si lega principalmente all'albumina, alla glicoproteina alfa<sub>1</sub>-acida ed alle lipoproteine ad alta densità.

### Biotrasformazione

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

### Eliminazione

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

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

### Sesso

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

### Popolazioni speciali

#### Anziani

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

#### Compromissione renale

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

#### Compromissione epatica

Il fegato rappresenta la sede principale del metabolismo della melatonina e di conseguenza l'insufficienza epatica si traduce in livelli più elevati di melatonina endogena. I livelli plasmatici di melatonina in pazienti con cirrosi sono risultati significativamente aumentati durante le ore diurne. I pazienti hanno presentato un'eliminazione totale di 6-sulfatossimelatonina significativamente ridotta rispetto ai controlli.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi conven-

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

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

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

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL

4 rue de Marivaux 75002 Paris Francia - e-mail: regulatory@neurim.com

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

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

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29 giugno 2007

Data del rinnovo più recente: 20 aprile 2012

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

29 Marzo 2019

Circadin 2mg compresse a rilascio prolungato 21 cpr - Classe C - RR- Prezzo al pubblico € 21.90

Circadin 2mg compresse a rilascio prolungato 30 cpr - Classe C - RR- Prezzo al pubblico € 29.90

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

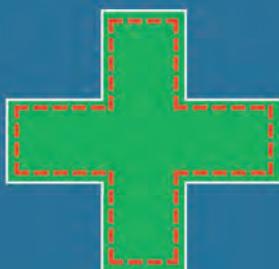
**CORSO BIENNALE DI  
1200 ORE  
ABILITANTE  
RICONOSCIUTO DAL  
MINISTERO DELLA  
SALUTE**

**RICONOSCIMENTO DI  
CREDITI FORMATIVI**

**A:**

- LAUREATI IN SCIENZE MOTORIE,
- ISEF,
- MFT (IN POSSESSO DI DIPLOMA DI SCUOLA MEDIA SUPERIORE)

**AL CONSEGUIMENTO  
DEL TITOLO  
VERRANNO  
RILASCIATE  
ABILITAZIONE E  
CERTIFICAZIONE  
DELLE COMPETENZE A  
LIVELLO EUROPEO**



**ISTITUTO BIOMEDICO ITALIANO**



**ENTI ACCREDITATI**



**M.C.B.**

**Massaggiatore e Capo Bagnino di stabilimenti Idroterapici**



**IL TITOLO RILASCIATO È NELL'ELENCO  
DELLE PROFESSIONI SANITARIE AUSILIARIE DEL**

**MINISTERO DELLA SALUTE**

**Sedi:**

**PAVIA (Istituto Biomedico Italiano )  
DARFO BOARIO TERME (St. George Campus)**

**[www.stg-campus.it](http://www.stg-campus.it)**

**0364 536046**

Esami audiometrici  
Esami spirometrici  
Holter cardiaco  
Holter pressorio  
Magnetoterapia  
Ozonoterapia  
Riabilitazione del pavimento pelvico  
Test ortottici

#### TEMPI DI ATTESA

Il tempo di attesa massimo per le prestazioni sia cliniche che strumentali non eccede i 5 giorni lavorativi.

#### REFERTAZIONI DELLE PRESTAZIONI

Salvo eventi straordinari (ad es. esami citologici), al termine di ogni accertamento viene contestualmente rilasciato il relativo referto.

IBI Congress Center Room A



#### PERCHE' QUESTA GUIDA

In questa guida puoi trovare tutte le informazioni utili per poter fruire delle prestazioni di specialistica ambulatoriale (visite ed esami specialistici) offerte dall'ISTITUTO BIOMEDICO ITALIANO di Pavia.



Sono di seguito illustrate le modalità ed i criteri di accesso alla prenotazione e i luoghi dove puoi chiedere informazioni e prenotare la prestazione che ti ha prescritto il medico.

#### ACCESSO ALLE PRESTAZIONI

Tessera sanitaria  
Richiesta del MMG o del Medico Specialista  
Se durante un esame o una visita specialistica, il Sanitario ritenesse

#### I Principi Inspiratori

La responsabilità pubblica della tutela della salute;  
L'universalità ed equità di accesso ai servizi sanitari per tutte le persone presenti sul territorio;  
La globalità di copertura in base alla necessità assistenziale di ciascuno, secondo quanto previsto dai livelli essenziali di assistenza;  
Il finanziamento pubblico attraverso la fiscalità generale;  
La portabilità dei diritti in tutto il territorio nazionale.

#### Mission

Offrire risposte adeguate ai reali bisogni bio-psico-sociali del paziente. L'impegno dell'ISTITUTO BIOMEDICO è quello di accogliere il paziente come persona nella sua globalità ed integrità, e costruire con lui e per lui, un percorso terapeutico di riabilitazione olistica definito sulla base del suo peculiare bisogno di salute.

#### Vision

Secondo la vision dell'ISTITUTO, l'intervento terapeutico deve costituire un "guadagno di salute" e, il destinatario dell'intervento, deve essere considerato "persona", inserita in un percorso terapeutico individuale unico ed esclusivo e non "malato".



ISTITUTO BIOMEDICO ITALIANO

Via Carlo Dossi, 11  
27100 PAVIA PV  
Telefono: 848800777  
Fax: 0382 33515  
mail: info@istitutobiomedico.it



necessari ulteriori accertamenti, ti rilascerà direttamente la richiesta per poterti presentare al Medico di Medicina Generale.

#### COME SI PRENOTA

Via WEB sul sito [istitutobiomedico.it](http://istitutobiomedico.it) per poi cliccare sull'icona "prenota on line" o telefonicamente al numero 848800777 oppure direttamente presso la sede di Pavia in via Carlo Dossi 11.

#### VISITE IN LIBERO ACCESSO

Queste sono:  
la visita ginecologica  
la visita fisiatrica  
la visita neurologica  
la visita oculistica

Per le visite denominate in "libero accesso", non è necessaria la richiesta del medico prescrittore: puoi richiederle autonomamente, prenotando tramite Cup o WEB.

#### TARIFFE

Le prestazioni da IBI effettuate non sono a carico del Servizio Sanitario Nazionale. Non siamo quindi nella condizione di poter solamente applicare il pagamento di un ticket (quota di partecipazione alla spesa). IBI infatti opera in regime di solvenza e l'importo delle prestazioni sarà interamente addebitato. La tariffazione è disponibile presso la reception.



ISTITUTO BIOMEDICO ITALIANO

POLO DIDATTICO DELL'  
UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PAVIA



#### guida alla specialistica ambulatoriale

Le nostre attività sono finalizzate a garantire una presa in carico del paziente, anche se questi ha già ricevuto presso altre Istituzioni sanitarie eventuali trattamenti primari della malattia.

L'offerta del servizio alle reali necessità, in termini qualitativi e quantitativi, dell'individuo e del suo nucleo familiare, attraverso un'integrazione tra differenti tipologie di prestazioni erogate da una equipe interdisciplinare, dedicata, specializzata ed in formazione permanente.

Fare Saper fare Fare Bene

#### DOVE SI PAGA L'ONORARIO

Puoi pagare le visite o gli accertamenti prenotati ed ogni prestazione effettuata per ogni branca specialistica presso la reception di IBI. Pagamenti accettati: contanti, Bancomat, Carta di Credito. Orari: dalle 9 alle 13 e dalle 14 alle 18

#### DOCUMENTI NECESSARI

Al momento dell'accesso, ricordati di portare sempre con te per ogni tipo di prestazione a cui ti sottoporrai, tutta la documentazione relativa a precedenti accertamenti sanitari.

#### SPECIALITA' EROGABILI

Cardiologia  
Dietologia  
Fisiatria  
Geriatrics  
Medicina del Lavoro  
Medicina Interna  
Neurologia  
Oculistica  
Ortopedia e traumatologia  
Ostetricia e Ginecologia  
Pneumologia  
Psichiatria  
Psicologia/psicoterapia  
Urologia  
Dermatologia

Accertamenti strumentali:

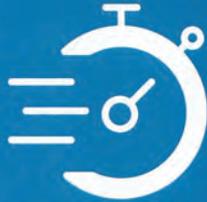
Ecografie (tutti i distretti)  
Elettrocardiogrammi

# COSA SONO LE URGENZE DIFFERIBILI?

Quando una persona all'improvviso accusa disturbi di origine neurologica o l'aggravamento dei sintomi di una patologia neurologica cronica, occorre **rivolgersi al medico curante o al Pronto Soccorso più vicino**.

Se il medico ritiene che la persona abbia in atto una patologia grave, attiva la procedura di emergenza e il ricovero.

Se non si riscontrano queste situazioni, ma il caso richiede un approfondimento e tempestive terapie, si definisce **urgenza differibile**, ossia gestibile **entro 72 ore**.



entro  
72h

## Neuro Fast Track

Fondazione Mondino  
UC Neurologia di Urgenza

### Per prenotazioni:

- Chiamare il numero 0382.380232 (selezionare int. 1)
- Inviare una mail a: [neurofasttrack@mondino.it](mailto:neurofasttrack@mondino.it)

Fondazione Mondino  
Istituto Neurologico Nazionale  
a Carattere Scientifico IRCCS

Via Mondino 2  
27100 Pavia  
[www.mondino.it](http://www.mondino.it)



FONDAZIONE  
MONDINO  
Istituto Neurologico Nazionale  
a Carattere Scientifico | IRCCS

Sistema Sanitario Regione Lombardia

## NEURO FAST TRACK

Il nuovo percorso  
di diagnosi e cura  
per i pazienti  
con urgenza differibile



INFORMAZIONI AL PAZIENTE

## NEURO FAST TRACK:

il nuovo modello di assistenza  
per le urgenze differibili

**Neuro Fast Track** è il nuovo modello di gestione dei servizi di diagnosi e cura che la Fondazione Mondino mette a disposizione dei pazienti con sintomi di patologia neurologica definibili come **urgenze differibili (24-72 ore)**.

Il servizio è attivo da lunedì a venerdì, esclusi i festivi, e vi si accede con impegnativa del medico curante o di altro medico specialista.

Obiettivo del servizio è quello di gestire il caso con rapidità ed efficacia, ridurre i disagi del paziente e i tempi delle indagini diagnostiche, evitando anche accessi inappropriati al Pronto Soccorso.

## DA LUNEDÌ A VENERDÌ PRIMA VISITA URGENTE ENTRO 72 ORE

Con **Neuro Fast Track**, nei casi di **urgenza differibile**, il medico curante – oppure altro specialista, oppure ancora il medico di Pronto Soccorso – può prenotare la prima visita neurologica contattando direttamente l'Istituto.

Il paziente potrà quindi recarsi **presso l'ambulatorio dedicato della Fondazione Mondino con impegnativa del medico, tessera sanitaria e un documento di identità** valido.

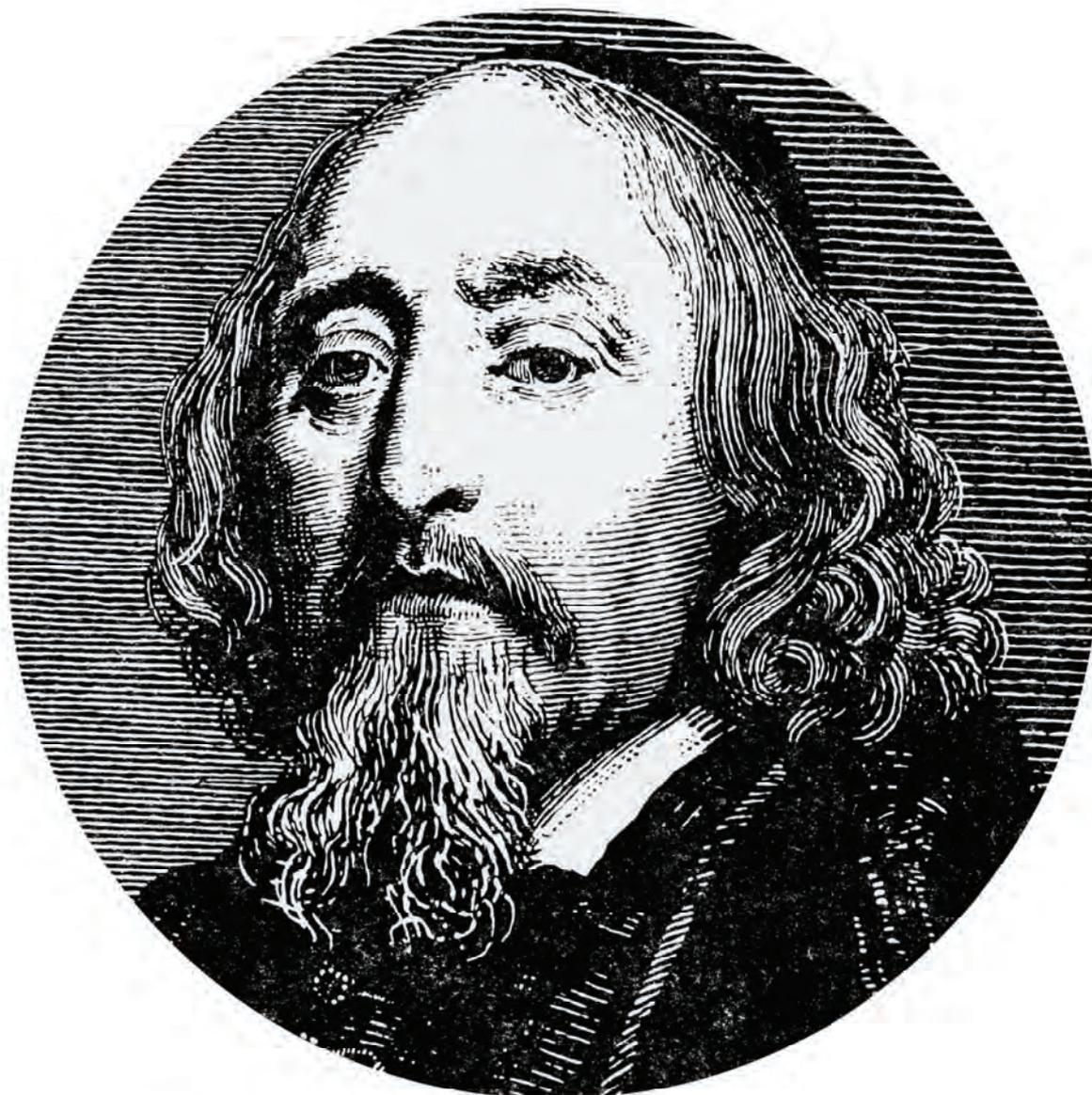
Il servizio è attivo nei giorni da **lunedì a venerdì, esclusi i festivi**, garantendo sempre la risposta entro 72 ore.



## ESAMI IN TEMPI CERTI CURE TEMPESTIVE ED EFFICACI

L'equipe di specialisti della UO di Neurologia d'Urgenza accoglie il paziente in uno **spazio triage** dedicato: in presenza dei requisiti per l'inserimento nel percorso di **Neuro Fast Track**, il paziente viene sottoposto a visita neurologica, agli esami strumentali più urgenti e, se necessario, all'immediato trattamento farmacologico. Indagini diagnostiche meno urgenti sono garantite dal servizio **Neuro Fast Track** in tempi compatibili con l'urgenza della patologia neurologica presentata. Nel caso invece non venissero ravvisati i requisiti di urgenza, per il paziente viene comunque programmata una **prima visita** secondo la disponibilità degli ambulatori dell'Istituto.





# COMENII AQUAE

*Le nostre origini  
dalle origini delle nostre acque.*



Comenii aquae s.r.l.  
Via delle Betulle 216 / c.f. 01203250079. Aosta (AO), Italy.

<http://aqua.comenii.net>  
[info@comenii.net](mailto:info@comenii.net)



## e riprendi il giusto ritmo.

Circadin® è indicato come monoterapia **per il trattamento** a breve termine **dell'insonnia** primaria caratterizzata da una qualità del sonno scadente in pazienti da 55 anni di età.<sup>1</sup>

Approvato  
**PER 3 MESI**  
di trattamento<sup>1</sup>

NUOVA  
CONFEZIONE  
**30**  
compresse<sup>1</sup>

Farmaco di Fascia C - RR, € 29,90

<sup>1</sup>. Circadin®. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.  
Cod. 99000910 - Dep. Aifa in data 26/07/2019

