la NEUROLOGIA italiana

ANNO XVIII ~ NUMERO 1.2022 Periodico di aggiornamento e informazione per lo specialista neurologo in collaborazione con Sin

SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

L'evoluzione di una patologia multisistemica

NEUROFILOSOFIA E NEUROSCIENZE CLINICHE

Storia e prospettive future

DISTURBO FITTIZIO O DA SIMULAZIONE

Riconoscere la rilevanza del factitious disorder anche nel SSN

medico e paziente

Poste Italiane s.p.a. - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n° 46) art. 1, comma 1, LO/MI - € 3,00

Una scossa per migliorare le funzioni cognitive e stimolare memoria e concentrazione

SENZA GLUTINE

NATURALMENTE PRIVO DI LATTOSIO

Biodelta® Energia integratore alimentare a base di:

Bacopa: aiuta il rilassamento, favorisce le funzioni cognitive e la memoria;
Tiamina (25 mg): contribuisce al normale funzionamento del sistema nervoso, al metabolismo energetico e alla funzione cardiaca;
Rame, Niacina, Vitamina C, Vitamina B12, Vitamina B6, Biotina: contribuiscono al normale funzionamento del sistema nervoso e al metabolismo energetico;
Zinco e Vitamina C: per la protezione delle cellule dallo stress ossidativo e per la funzione del sistema immunitario;
Zinco: per la normale funzione cognitiva;
Vitamina B12, Niacina, Acido Folico, Vitamina B6 e Vitamina C: per ridurre stanchezza e affaticamento.

Con **Carnitina (300 mg), Arginina (200 mg) e Glutammina (100 mg).**

in farmacia nel formato da 20 bustine

Dai 3 anni in poi 1 bustina al giorno da sciogliere in 100 ml di acqua prima del pasto principale.

www.biodelta.it

biodelta®

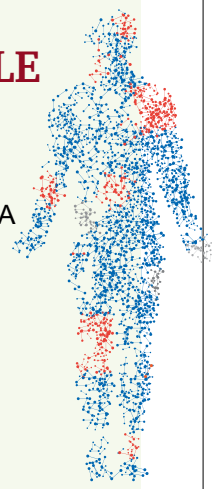
info@biodelta.it

CONTENUTI

5
SYNOPSIS
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

L'ALLEANZA VIRTUOSA DELLA COMUNITÀ SCIENTIFICA APRE NUOVI SCENARI PER LA DIAGNOSI E LA TERAPIA

Vincenzo Silani



8
Patogenesi

UNO SCENARIO COMPLESSO

Antonia Ratti, Claudia Colombrita, Nicola Ticozzi , Vincenzo Silani

14
Diagnosi

DA CHARCOT A OGGI

Ilaria Martinelli, Jessica Mandrioli

22
Terapia

OPPORTUNITÀ E PROSPETTIVE PER IL FUTURO

Cristina Moglia, Andrea Calvo, Adriano Chiò

32 DISTURBO FITTIZIO O DA SIMULAZIONE

Riconoscere la rilevanza del Factitious disorder anche nel Sistema Sanitario Italiano

Marco Onofrj

41 SEGNALAZIONI

NEUROINFIAMMAZIONE

Le potenzialità di un approccio nutrizionale

Intervista a **Mariarosaria Valente**, professore associato della Clinica neurologica dell'Università di Udine

42 NEUROFILOSOFIA E NEUROSCIENZE CLINICHE

STORIA E PROSPETTIVE FUTURE - PARTE II

Giorgio Sandrini, Heinrich Binder

57 NEUROSCIENZE

RIFLESSIONI SULL'OBLIO

Vito Toso

RUBRICHE

38
News dai Congressi

55
News dalla Letteratura

la NEUROLOGIA italiana
ANNO XVIII – NUMERO 1.2022 Periodico di aggiornamento e informazione per lo specialista neurologo in collaborazione con Sin

Anno XVIII - n. 1 - 2022

Periodico della M e P Edizioni Medico e Paziente srl
Via Giuseppe Dezza, 45 - 20144 Milano
Tel. 02 4390952 - Fax 02 56561838
Registrazione del Tribunale di Milano n. 781 del 12/10/2005 - Filiale di Milano

info@medicoepaziente.it

DIRETTORE EDITORIALE Anastassia Zahova

ABBONAMENTI
Per le informazioni sugli abbonamenti telefonare allo 024390952

REDAZIONE
Folco Claudi, Piera Parpaglioni, Cesare Peccarisi

SEGRETERIA DI REDAZIONE Concetta Accarrino

ART DIRECTOR Elda Di Nanno

HANNO COLLABORATO A QUESTO NUMERO
Heinrich Binder, Andrea Calvo, Adriano Chiò, Claudia Colombrita, Jessica Mandrioli, Ilaria Martinelli, Cristina Moglia , Marco Onofrj, Antonia Ratti , Giorgio Sandrini, Vincenzo Silani, Nicola Ticozzi, Vito Toso, Mariarosaria Valente

CREDITI FOTOGRAFICI: Freepik

DIRETTORE COMMERCIALE
Carla Tognoni carla.tognoni@medicoepaziente.it

STAMPA
Graphicscalve, Vilminore di Scalve (BG)

COMITATO SCIENTIFICO
Giuliano Avanzini, *Milano* - Giorgio Bernardi, *Roma* - Vincenzo Bonavita, *Napoli* - Giancarlo Comi, *Milano* - Fabrizio De Falco, *Napoli* - Paolo Livrea, *Bari* - Mario Manfredi, *Roma* - Corrado Messina, *Messina* - Leandro Provinciali, *Ancona* - Aldo Quattrone, *Catanzaro* - Nicola Rizzuto, *Verona* - Vito Toso, *Vicenza*

COMITATO DI REDAZIONE
Giuliano Avanzini, *Milano* - Alfredo Berardelli, *Roma* - Giovanni Luigi Mancardi, *Genova* - Roberto Sterzi, *Milano* - Gioacchino Tedeschi, *Napoli* - Giuseppe Vita, *Messina*

Direttore Responsabile Sabina Guancia Scarfoglio

Registrazione del Tribunale di Milano n. 781 del 12/10/2005 - Filiale di Milano.
L'IVA sull'abbonamento di questo periodico e sui fascicoli è considerata nel prezzo di vendita ed è assolta dall'Editore ai sensi dell'art. 74, primo comma lettera CDPR 26/10/1972 n. 633. L'importo non è detraibile e pertanto non verrà rilasciata fattura.
Stampa: Graphicscalve, Vilminore di Scalve (BG)

I dati sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'Editore "MeP EDIZIONI MEDICO E PAZIENTE SRL" per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico. Ai sensi dell'art. 7 D. LGS 196/2003 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a:
M e P Edizioni Medico e Paziente srl, responsabile dati,
via Dezza, 45 - 20144 Milano.

Come abbonarsi a
LA NEUROLOGIA ITALIANA

Abbonamento annuale € 12,00

Abbonarsi **È FACILE**:
- basta una telefonata allo **024390952**
- un fax allo **0256561838**
- o una e-mail **abbonamenti@medicoepaziente.it**
- Collegandosi al sito **mep-edizioni.it/abbonamenti/**

Numeri arretrati € 6,00

MODALITÀ DI PAGAMENTO

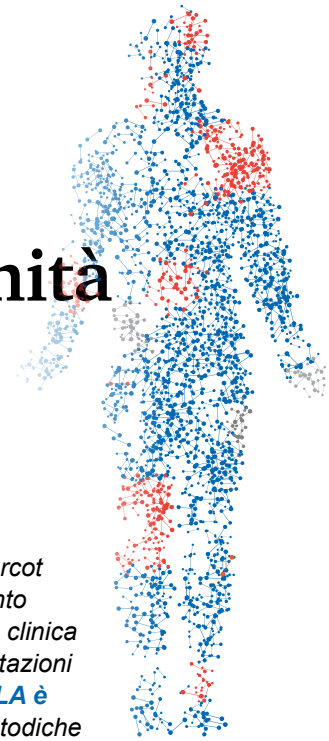
1. Bollettino di ccp
n. 94697885 intestato a:
M e P Edizioni Medico e Paziente srl
Via Dezza, 45 - 20144 Milano
Si prega di scrivere i dati e l'indirizzo in stampatello

2. Bonifico bancario:
Beneficiario: M e P Edizioni
IBAN: IT 41 V 05034 01691000000023440
Specificare nella causale l'indirizzo a cui inviare la rivista

3. Carta di credito
Collegandosi al sito
https://mep-edizioni.it/abbonamenti/

SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

L'alleanza virtuosa della comunità scientifica apre nuovi scenari per la diagnosi e la terapia



La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) dalla originale descrizione da parte di J.M. Charcot nel 1869 ha subito un processo continuo di affinamento diagnostico e approfondimento patogenetico, culminato nella identificazione di geni che hanno confermato quanto la clinica e la neuropatologia avevano progressivamente evidenziato, cioè l'estensione delle manifestazioni dagli aspetti puramente motori a quelli cognitivo/comportamentali, fornendo prova che ***la SLA è da considerare oggi una malattia multisistemica****. Lo sviluppo tecnologico legato alle metodiche di sequenziamento del DNA di nuova generazione ci ha portato a identificare più di trenta geni patogenetici con necessità di riorganizzare la gestione e la comunicazione con il paziente e la famiglia:* ***il ruolo della consulenza genetica è divenuto rilevante e i confini della familiarità per la malattia si sono ampliati come alcuni geni ci hanno insegnato****. Infatti, C9orf72 è risultato essere un gene causativo non solo per la SLA, ma anche per la Demenza Frontotemporale (FTD) e per svariate patologie extrapiramidali. Altri geni hanno dimostrato una rilevante eterogeneità fenotipica configurando sempre di più* ***la SLA come il modello più complesso e onnicomprensivo di neurodegenerazione****. La definizione patogenetica delle forme sporadiche è molto più difficile e gli studi di associazione genome-wide (GWAs) ci hanno indicato alcuni geni potenzialmente implicati: sappiamo che tali studi per essere informativi devono comprendere quanti più campioni possibili e* ***un comune sforzo ha recentemente permesso di analizzare oltre 29.000 pazienti con risultati molto incoraggianti, definendo che il processo patogenetico primario è verosimilmente appannaggio primitivo del motoneurone glutammatergico****, dando risposta a un vecchio quesito non risolto, se cioè la malattia si accenda nella cellula neuronale o gliale (van Rheenen et al., Nature Genetics, 2022). Il colesterolo ha assunto un ruolo patogenetico con questo studio e come ulteriormente dimostrato dal recentissimo e più vasto studio di epigenetica mai concluso su 6.763 pazienti (Hop et al., Science Transl Med, 2022). Uno degli aspetti più sorprendenti della SLA è il comune aggregato patologico della proteina TDP-43 che con la alterata localizzazione citoplasmatica segna sia le forme sporadiche che quelle genetiche, con l'eccezione di quelle legate a mutazioni di SOD1 e FUS. Una condivisione così vasta semplifica, per certi aspetti, la definizione di una terapia comune per la SLA che in questo momento storico tende al contrario a convergere verso terapie personalizzate, indirizzate ai diversi geni causali.* ***Dopo anni di intensa ricerca preclinica sia su modelli cellulari che animali, la terapia genica ha raggiunto il paziente e nuovi orizzonti si aprono per i portatori di mutazione nei geni SOD1, C9orf72, FUS e ATXN2****: è anche da sottolineare che l'impatto di alcuni geni come C9orf72 su diverse patologie neurodegenerative ha creato alleanze terapeutiche imprevedibili con il comune obbiettivo di cambiare il destino del paziente. L' alleanza tra SLA e FTD è oggi una realtà, essendo le due patologie accomunate dal ruolo di un unico gene C9orf72 con una sincronia stretta che oggi impatta su due fronti di ricercatori, clinici, familiari e associazioni dei pazienti. Un altro rilevante contributo di cui la ricerca terapeutica ha potuto avvantaggiarsi è la disponibilità di cellule differenziate in diversi fenotipi e ottenute da cellule staminali originariamente derivate dalla cute (iPSCs), ma oggi anche dal sangue periferico (Bardelli et al., J Cell Mol Med, 2020):* ***la possibilità di testare molecole di potenziale impatto clinico sulle cellule dello stesso paziente che viene trattato contemporaneamente in vivo rappresenta una straordinaria possibilità anche per un passaggio più rapido e meno costoso all'impiego nell'uomo, dopo preliminare manifestazione di efficacia su cellule umane****.*

Nel 2014 con due amici di sempre, Hiroshi Mitsumoto e Benjamin Brooks, ci siamo chiesti perché abbiamo continuato a fallire nel trattamento della SLA. Abbiamo deciso quindi di revisionare 40 anni di insuccessi (Mitsumoto, Brooks, Silani, Lancet Neurology, 2014) in cui è emerso che in molti trial clinici non conoscevamo la farmacologia delle sostanze impiegate, avevamo scarso razionale per procedere e avevamo serie

problematiche metodologiche di analisi dei dati clinici in assenza di biomarcatori specifici. Una doccia fredda che ci ha indotto a riunirci in Virginia (USA) e rielaborare nuove linee guida, le terze ad Airlie House, dopo un silenzio di oltre 20 anni e quindi dedicate al disegno dei trial clinici (Van den Berg et al., Neurology, 2019). ***Ora la comunità scientifica dedicata alla SLA è molto compatta e ha abbracciato progetti planetari come Project MinE per il sequenziamento completo del DNA dei pazienti, organizzato piattaforme per trial terapeutici (TRICALS): l'Italia continua a fornire una propulsione sorprendente con risultati ampiamente meritati nel progresso delle conoscenze****. La posizione privilegiata nel Mediterraneo e l'eredità storica del Paese permettono anche una ricostruzione attenta dei flussi migratori che coincidono spesso con l'espressione di specifici geni. Il primo censimento della popolazione africana di pazienti affetti da SLA è stato completato relativamente ai geni più frequenti grazie a una nostra iniziativa e certo la chiarificazione della espressione della SLA nel continente africano potrà aiutarci a definire nuovi orizzonti della malattia.*
La soluzione della SLA si affaccia: il percorso culturale è stato imponente, i tentativi terapeutici a tutto campo, lo sviluppo di topi transgenici con degenerazione motoneuronale e di modelli cellulari generoso. ***La storia insegna che quando gli sforzi convergono in armonia verso un obbiettivo il risultato non può tardare.***

Prof. **Vincenzo Silani**
Direttore Dipartimento di Neurologia e Laboratorio Neuroscienze, Istituto Auxologico Italiano IRCCS, "Centro Dino Ferrari" per la Diagnosi e Terapia delle Malattie Neuromuscolari, Neurodegenerative e Cerebrovascolari, Università degli Studi di Milano, Milano

Bibliografia

• Bardelli D, Sassone F, Colombrita C, Volpe C, Gumina V, Peverelli S, Catusi I, Ratti A, Silani V, Bossolasco P. *Reprogramming fibroblasts and peripheral blood cells from a C9ORF72 patient: a proof-of-principle study.* J Cell Mol Med 2020; 24: 4051-4060. doi 10.1111/jcmm.15048
• Hop PJ, Zwamborn RAJ, Hannon EJ, Shireby GL, Nabais MF, Walker EM, van Rheenen W, van Vugt JJFA, Dekker AM, Westeneng H-J, Tazelaar GH, van Eijk KR, Moisse M, Baird D, Al Khleifat A, Iacoangeli A, Ticozzi N, Cooper-Knock J, Morrison KE, Shaw PJ, Basak N, Chiò A, Calvo A, Gotkine M, Vourc'h P, Corcia P, Couratier P, Mora Pardina JS, Dion P, Ross J, Brain MEND Consortium, BIOS Consortium, Neto MM, Cauchi RJ, Balir IP, Kiernan MA, Drory V, Povedano M, de Carvalho M, Pinto S, Weber M, Rouleau G, Silani V, Landers JE, Shaw CE, Andersen PM, McRae AF, van Es MA, Paterkamp RJ, Wray NR, McLaughlin RL, Hardiman O, Kenna KP, Tsai E, Runz H, Al-Chalabi A, van den Berg LH, Van Damme P, Mill J, Veldink JH. *Genome-wide study of DNA methylation in ALS implicates metabolic, inflammatory and cholesterol pathways.* Science Transl Med 2022. doi: 10.1126/scitranslmed.abj0264.
• Mitsumoto H, Brooks BR, Silani V. *Clinical trials in amyotrophic lateral sclerosis: why so many negative trials and how can trials be improved?* Lancet Neurol 2014, 13, 1127-1138.
• van den Berg LH, Sorensen E, Gronseth G, Macklin EA, Andrews J, Baloh RH, Benatar M, Berry JD, Chiò A, Corcia P, Genge A, Gubitz AK, Lomen-Hoerth C, McDermott CJ, Pioro EP, Rosenfeld J, Silani V, Turner MR, Markus Weber M, Brooks BR, Miller RG, Mitsumoto H, for Airlie House ALS Clinical Trials Guidelines Group. *Revised Airlie House Consensus Guidelines for Design and Implementation of ALS Clinical Trials*. Neurology 2019; 92: e1-e14. doi:10.1212/WNL.000000000.
• van Rheenen W, van der Spek RAA, Bakker MK, van Vugt JJFA, Hop PJ, Zwamborn RAJ, de Klein N, Westra HJ, Bakker OB, Deelen P, Shireby G, Hannon E, Moisse M, Baird D, Restuadi R, Dolzhenko E, Dekker AM, Gawor K, Westeneng HJ, Tazelaar GHP, van Eijk KR, Kooyman M, Byrne RP, Doherty M, Heverin M, Al Khleifat A, Iacoangeli A, Shatunov A, Ticozzi N, Cooper-Knock J, Smith BN, Gromicho M, Chandran S, Pal S, Morrison KE, Shaw PJ, Hardy J, Orrell RW, Sendtner M, Meyer T, Başak N, van der Kooi AJ, Ratti A, Fogh I. Gellera C, Lauria G, Corti S, Cereda C, Sproviero D, D'Alfonso S, Sorarù G, Siciliano G, Filosto M, Padovani A, Chiò A, Calvo A, Moglia C, Brunetti M, Canosa A, Grassano M, Beghi E, Pupillo E, Logroscino G, Nefussy B, Osmanovic A, Nordin A, Lerner Y, Zabari M, Gotkine M, Baloh RH, Bell S, Vourc'h P, Corcia P, Couratier P, Millecamps S, Meininger V, Salachas F, Mora Pardina JS, Assialioui A, Rojas-García R, Dion PA, Ross JP, Ludolph AC, Weishaupt JH, Brenner D, Freischmidt A, Bensimon G, Brice A, Durr A, Payan CAM, Saker-Delye S, Wood NW, Topp S, Rademakers R, Tittmann L, Lieb W, Franke A, Ripke S, Braun A, Kraft J, Whiteman DC, Olsen CM, Uitterlinden AG, Hofman A, Rietschel M, Cichon S, Nöthen MM, Amouyel P; SLALOM Consortium; PARALS Consortium; SLAGEN Consortium; SLAP Consortium, Traynor BJ, Singleton AB, Mitne Neto M, Cauchi RJ, Ophoff RA, Wiedau-Pazos M, Lomen-Hoerth C, van Deerlin VM, Grosskreutz J, Roediger A, Gaur N, Jörk A, Barthel T, Theele E, Ilse B, Stubendorff B, Witte OW, Steinbach R, Hübner CA, Graff C, Brylev L, Fominykh V, Demeshonok V, Ataulina A, Rogelj B, Koritnik B, Zidar J, Ravnik-Glavač M, Glavač D, Stević Z, Drory V, Povedano M, Blair IP, Kiernan MC, Benyamin B, Henderson RD, Furlong S, Mathers S, McCombe PA, Needham M, Ngo ST, Nicholson GA, Pamphlett R, Rowe DB, Steyn FJ, Williams KL, Mather KA, Sachdev PS, Henders AK, Wallace L, de Carvalho M, Pinto S, Petri S, Weber M, Rouleau GA, Silani V, Curtis CJ, Breen G, Glass JD, Brown RH Jr, Landers JE, Shaw CE, Andersen PM, Groen EJN, van Es MA, Pasterkamp RJ, Fan D, Garton FC, McRae AF, Davey Smith G, Gaunt TR, Eberle MA, Mill J, McLaughlin RL, Hardiman O, Kenna KP, Wray NR, Tsai E, Runz H, Franke L, Al-Chalabi A, Van Damme P, van den Berg LH, Veldink JH. *Common and rare variant association analyses in amyotrophic lateral sclerosis identify 15 risk loci with distinct genetic architectures and neuron-specific biology.* Nat Genet 2021. doi:10.1038/s41588-021-00973-1.

ASCRIPTIN: LA PROTEZIONE CHE CONOSCI

Effetto tampone, in vivo, degli idrossidi di magnesio e alluminio, privi di effetti sistemici, sul pH del succo gastrico attorno a valori di 3-5, vicini al pK dell'acido acetilsalicilico, che permette:[1]

protezione della mucosa gastrica dagli effetti irritanti e lesivi dell'acido acetilsalicilico[1]

assorbimento di acido acetilsalicilico più rapido[1]

Indicazione
- antiaggregante piastrinico[1]
- analgesico, antipiretico, antireumatico[1]

Posologia
antiaggregante piastrinico:
1 compressa o ½ compressa al giorno[1]
analgesico, antipiretico, antireumatico:
1-2 compresse 2-4 volte al giorno[1]

Classe A RR – medicinale soggetto a prescrizione medica.
Prezzo al pubblico: € 2,32.
Confezione da 20 compresse divisibili.

1-Ascriptin compresse: riassunto delle caratteristiche del prodotto

Depositato presso AIFA in data 15/09/2021 - Cod: ASC21OPU001 - RCP incluso

ACARPIA

IN BREVE

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è una patologia neurodegenerativa estremamente complessa, multifattoriale, che si manifesta tipicamente in età adulta. A oggi la patologia resta incurabile e, sebbene i meccanismi patofisiologici non siano del tutto compresi, molti progressi sono stati fatti negli ultimi anni. E questo soprattutto grazie allo sviluppo di tecnologie innovative.
La SLA chiama in causa diversi fattori sia genetici che ambientali, identificati attraverso studi di Genome-wide association, sequenziamento dell'esoma e del genoma e studi di Epigenome-wide association. I geni coinvolti nella patologia hanno permesso di definire diversi meccanismi patogenetici attraverso studi funzionali in modelli animali e cellulari. Nella maggior parte delle forme sporadiche e familiari della patologia, è stato identificato un marcatore comune, ovvero la presenza di aggregati della proteina TDP-43 nei tessuti autoptici, indipendentemente dai geni coinvolti e dai meccanismi patogenetici associati

GLI AUTORI

Prof. Antonia Ratti[1,2,3]
Dott.ssa Claudia Colombrita[1,3]
Prof. Nicola Ticozzi[1,3,4]
Prof. Vincenzo Silani[1,3,4]

1. *Dipartimento di Neurologia, Istituto Auxologico Italiano IRCCS, Milano*
2. *Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano*
3. *"Centro Dino Ferrari" per la Diagnosi e Terapia delle Malattie Neuromuscolari, Neurodegenerative e Cerebrovascolari, Università degli Studi di Milano, Milano*
4. *Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano, Milano*

SYNOPSIS SLA

Patogenesi uno scenario complesso

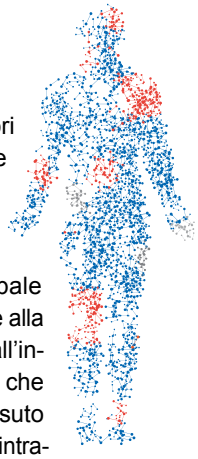
INQUADRAMENTO DELLA MALATTIA

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è una patologia neurodegenerativa a oggi incurabile, caratterizzata dal coinvolgimento selettivo delle cellule piramidali nella corteccia motoria primaria e dei motoneuroni localizzati nelle corna anteriori della sostanza grigia del midollo spinale e nei nuclei motori del tronco encefalico. La malattia si manifesta generalmente in età adulta e si presenta con ipostenia inizialmente limitata a pochi gruppi muscolari, con successivo interessamento di tutta la muscolatura volontaria, con morte per paralisi respiratoria (1,2). La SLA solitamente esordisce a carico della muscolatura artuale, ma circa in un terzo dei casi si osserva come primo segno un coinvolgimento bulbare, con disartria e disfagia. La motilità oculare, il controllo degli sfinteri e le sensibilità sono solitamente risparmiati. Il quadro clinico è caratterizzato da una combinazione di segni di primo (spasticità, incremento dei riflessi osteotendinei e comparsa di riflessi patologici) e di secondo motoneurone (crampi, fascicolazioni, ipostenia e atrofia muscolare). La sopravvivenza media è di 3-5 anni, con un ritardo diagnostico di circa un anno dall'esordio dei primi sintomi (1).
Dal punto di vista epidemiologico si distingue una SLA sporadica (sALS) nella maggior parte dei casi e una SLA familiare (fALS) in circa il 5-10% dei pazienti. Le due forme non mostrano particolari differenze nelle manifestazioni cliniche a eccezione di un più precoce esordio di malattia (45-55 anni nelle fALS contro i 65-75 anni nelle sALS) e una sopravvivenza leggermente più breve nelle fALS (1). In casi estremamente rari si osservano anche forme giovanili con esordio entro i venti anni, un decorso molto più lento e, nella maggior parte dei casi, famigliarità per SLA con trasmissione autosomico recessiva.
Il tasso di incidenza della SLA è di circa 2 casi per 100.000 abitanti l'anno con valori inferiori nei gruppi etnici africani, asiatici e ispanici a accezione di alcuni *cluster* geografici (Isola di Guam e Nuova Guinea occidentale) dove si osservano tassi di incidenza particolarmente elevati (3).
La SLA colpisce più frequentemente il sesso maschile (maschi/femmine 1,5:1), soprattutto quando il fenotipo clinico è caratterizzato da un coinvolgimento selettivo del secondo motoneurone o della muscolatura artuale.
In base al coinvolgimento selettivo del primo e del secondo motoneurone, nonché alla distribuzione regionale dei sintomi, si possono riconoscere diversi fenotipi motori oltre alla SLA classica. In particolare, esistono forme pure di malattia del primo (sclerosi laterale primaria) o del secondo

motoneurone (atrofia muscolare progressiva), varianti con predominante interessamento della muscolatura bulbare (paralisi bulbare progressiva) o toracico-addominale (SLA respiratoria), nonché fenotipi atipici con interessamento della muscolatura artuale (varianti *flail arm* e *flail leg*) (2,4). Sebbene in passato si ritenesse che le funzioni corticali superiori non fossero alterate, attualmente si ritiene che fino al 50% dei pazienti affetti da SLA presenti disfunzioni cognitive (funzioni esecutive/verbali e linguaggio) e comportamentali (apatia/inerzia, disinibizione e perdita di empatia). Nel 10% dei pazienti SLA tali disturbi sono di entità tale da configurare una diagnosi di variante comportamentale di demenza frontotemporale (bvFTD) (2,5). In rari casi, soprattutto in alcune forme genetiche di SLA, si può osservare un coinvolgimento extramotorio con comparsa di sintomi extrapiramidali o, meno frequentemente, cerebellari (5).

EVIDENZE ANATOMOPATOLOGICHE

Dal punto di vista anatomopatologico a livello corticale si verifica la degenerazione dei neuroni piramidali della corteccia motoria primaria e dei loro assoni a cui segue un processo gliotico di tipo reattivo di tutto il tratto corticospinale; la degenerazione dei motoneuroni delle corna anteriori determina un assottigliamento del midollo e delle radici ventrali con contestuale riduzione delle grosse fibre mieliniche dei nervi motori. I muscoli mostrano atrofia da denervazione e segni di reinnervazione (1). È stata messa in evidenza, inoltre, la degenerazione a carico di popolazioni di neuroni corticali nei lobi frontali e temporali, evidente soprattutto nei pazienti affetti da SLA e concomitante FTD (6).
Similmente ad altre patologie neurodegenerative, anche nei motoneuroni che vanno incontro a degenerazione e nelle cellule gliali dei pazienti SLA sono riconoscibili inclusioni proteinacee, tra le quali gli aggregati di TDP-43 sono patognomonici della malattia, definita anche come TDP-43 proteinopatia. In particolare la proteina TDP-43 è stata identificata quale componente principale delle inclusioni ubiquitinate presenti nel citoplasma dei neuroni e delle cellule gliali dei tessuti cerebrali sia di pazienti SLA sporadici e familiari (95-97%) che di pazienti FTD negativi per la presenza di aggregati TAU e FUS (45%) (7,8). Le inclusioni patologiche di TDP-43, oltre a essere ubiquitinate, sono anche fosforilate e contengono frammenti proteolitici C-terminali (p25 e p35) della proteina stessa. Tali inclusioni citoplasmatiche si associano a una concomitante deplezione di TDP-43 dal nucleo dove la proteina, una *RNA-binding protein*, è maggiormente localizzata in condizioni fisiologiche per regolare il metabolismo degli RNA (9). La propagazione delle inclusioni di TDP-43 all'interno del sistema nervoso dei pazienti SLA segue pattern predefiniti e correlati con la gravità clinica: gli aggregati sono inizialmente riconoscibili nella corteccia motoria primaria e nei nuclei motori troncoencefalici (stadio 1), successivamente si estendono alla corteccia prefrontale e alla formazione reticolare (stadio 2), alla corteccia parietale e ai gangli della base (stadio 3) e infine alla corteccia temporo-ippocampale (stadio 4) (6). Queste osservazioni, unitamente alla scoperta della presenza di domini *prion-like* all'interno della proteina, permettono di ipotizzare che la propagazione di TDP-43 all'interno del tessuto nervoso avvenga tramite connessioni assonali intra- e inter-emisferiche secondo modalità parzialmente simili a quelle osservate per la proteina prionica (10). Nelle forme fALS dovute a mutazioni nei geni *SOD1* e *FUS*, che rappresentano comunque una minoranza di casi (3-5%) si osservano, invece, esclusivamente aggregati di queste due proteine mutate, ma non di TDP-43.



EZIOPATOGENESI DELLA SLA: UNA MALATTIA MULTIFATTORIALE

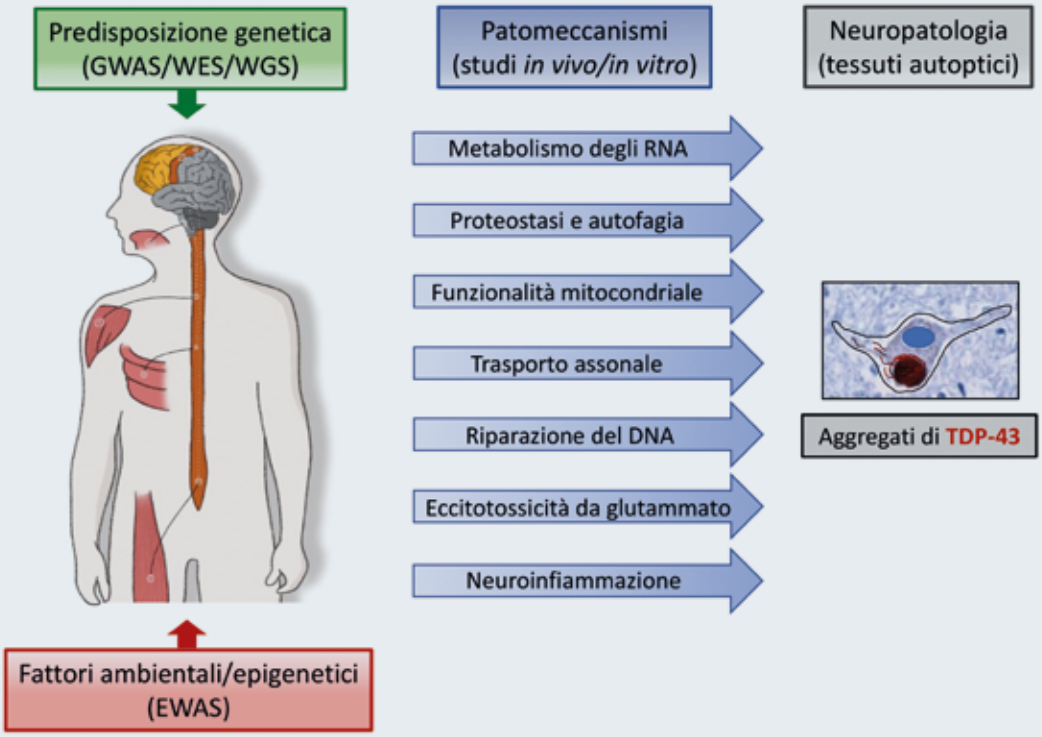
Nonostante Charcot, in origine, avesse descritto la SLA come una malattia non ereditaria, la successiva osservazione di un'aggregazione familiare in alcuni pazienti ha suggerito l'importanza del ruolo di fattori genetici nella patogenesi della malattia (11). Studi sui tassi di concordanza della malattia, nei gemelli monozigoti e dizigoti, hanno evidenziato che la suscettibilità di sviluppare la SLA è determinata geneticamente per una frazione compresa tra il 53 e l'84% (12). La SLA è, quindi, una malattia complessa o multifattoriale con alla base fattori di rischio genetici a cui si combinano fattori di rischio ambientali, determinanti epigenetici e altri fattori stocastici che agiscono tutti insieme nel determinare la probabilità individuale di sviluppare la malattia.
Nelle fALS, che rappresentano il 10% dei casi, si osserva ampia eterogeneità genetica con più di 30 geni causativi identificati fino a oggi. Tra questi, quattro sono i geni più frequentemente mutati nei pazienti: *C9orf72*, *SOD1*, *TARDBP* e *FUS* che spiegano insieme circa il 60-70% dei casi fALS e il 10% dei sALS. Gli altri geni causativi spiegano complessivamente solo una piccola frazione dei rimanenti casi familiari (5-10%), lasciando ancora il 25-35% di essi non ancora attribuibili a geni noti (13).
Per cercare di definire le basi genetiche della SLA sono state utilizzate tecnologie di sequenziamento di seconda generazione (Next generation sequencing, NGS) e di analisi genetica su supporti miniaturizzati (chip) su coorti molto ampie di pazienti all'interno di grossi Consorzi internazionali. Attraverso studi di Genome-Wide Association (GWAS) è stato possibile identificare alcune varianti genetiche comuni o polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) associati a un maggiore rischio di sviluppare la malattia nella forma sporadica (13). Tra questi, sono di particolare interesse due SNP nel gene *UNC13A* che, come

recentemente dimostrato, modificano l'attività di splicing della proteina TDP-43 su un esone criptico portando, come conseguenza, a una ridotta sintesi della proteina UNC13A, che è coinvolta nel rilascio delle vescicole sinaptiche (14,15). Altri geni di suscettibilità emersi dalle analisi di GWAS negli ultimi 15 anni comprendono geni con diversi ruoli ancora da definire a livello funzionale, quali *C21orf12*, implicato nella regolazione dell'integrità del DNA, *SARM1*, coinvolto nel danno assonale e *CAMTA1*, un fattore trascrizionale associato a una minore sopravvivenza (13). Le tecnologie NGS hanno, invece, più recentemente permesso di sequenziare l'intero esoma (WES) o genoma (WGS) nell'intento di identificare non solo i geni causativi di SLA familiare, ma anche le varianti meno comuni e più rare quali fattori predisponenti alla SLA sporadica. Questi studi, eseguiti su casistiche di decine di migliaia di pazienti, hanno già contribuito a identificare alcune varianti rare in diversi geni, i principali dei quali sono *TBK1*, *NEK1* e *KIF5A* (16–18), ma sono attualmente in corso WGS su larga scala nell'ambito dell'ambizioso progetto internazionale MinE (https://www.projectmine.com/it/) con l'obiettivo di giungere a una maggiore comprensione delle basi genetiche sia delle forme sporadiche che di quelle familiari.

La complessità genetica che le tecnologie WES e WGS stanno facendo emergere sia nei casi familiari che sporadici ha portato a una visione meno dicotomica tra le due forme di malattia. Si pensa, infatti, che la combinazione delle varianti genetiche (rare, intermedie, comuni) determini il manifestarsi della malattia come forma familiare o sporadica. In questo quadro di un *continuum* genetico tra le varie forme di malattia, il superamento di una certa soglia di danno o "overload genetico" determinerebbe il manifestarsi della patologia, raggiunto dalla presenza di una singola mutazione patogenetica o dalla co-presenza di più varianti rare a penetranza incompleta nelle fALS o da più varianti comuni e meno rare nelle sALS (ipotesi oligogenica). Su questa base genetica così complessa intervengono in concerto anche i fattori ambientali che agiscono su una predisposizione genetica già presente a livello individuale aumentando o diminuendo il rischio di sviluppare la malattia **(FIGURA 1)**.

FIGURA 1 Eziopatogenesi della SLA

La SLA è una malattia multifattoriale comprendente sia fattori genetici di rischio e causativi, identificati mediante studi di Genome-wide association (GWAS) o sequenziamento dell'esoma (WES) e del genoma (WGS), sia fattori di rischio ambientali studiabili a livello epigenetico (EWAS, Epigenome-wide association study). I geni implicati nella malattia hanno permesso di definire diversi meccanismi patogenetici attraverso studi funzionali in modelli animali e cellulari. Il marcatore neuropatologico comune alla maggior parte delle forme sporadiche e familiari è la presenza di aggregati citoplasmatici della proteina TDP-43, indipendentemente dai geni e dai meccanismi associati alla patogenesi della malattia



QUALE RUOLO DELL'AMBIENTE E DELL'EPIGENETICA?

Nonostante venga riconosciuto il carattere multifattoriale della patologia, nessun fattore di rischio ambientale è stato associato in maniera inequivocabile alla SLA data la difficoltà a definire in modo chiaro l'"esposoma" di ciascun individuo nel corso della vita e la scarsità di studi longitudinali rappresentativi e di dati raccolti in modo uniforme. Tuttavia molti studi indicano il fumo di sigaretta quale fattore maggiormente associato al rischio di sviluppare la malattia di 1,5-2 volte (19), così come l'esposizione a metalli pesanti e/o a sostanze chimiche (idrocarburi aromatici e composti organofosfati), alcune categorie occupazionali per probabile esposizione a sostanze tossiche, un'intensa attività fisica associata anche a traumi e microtraumi, come nei calciatori professionisti italiani o nei giocatori di football americani, e neurotossine prodotte da cianobatteri, potenzialmente responsabili dell'elevata incidenza della malattia nell'isola di Guam e in altri cluster geografici (20). Sebbene anche il microbiota sia stato studiato quale possibile fattore di rischio, i risultati non sono ancora conclusivi e necessitano di ulteriori conferme su popolazioni più ampie (21).
È noto che i fattori ambientali, tra cui il fumo, la dieta e l'attività fisica, possono agire a livello molecolare cambiando l'epigenoma, ossia l'insieme delle modificazioni (metilazione e acetilazione) che riguardano il DNA, gli istoni e l'organizzazione dell'intera cromatina, ma anche dei non-coding RNA (miRNA, lncRNA), influenzando, quindi, l'espressione genica. Un importante studio EWAS (Epigenome-wide association study) della metilazione del DNA, condotto su una coorte di più di 6.700 pazienti SLA, ha recentemente evidenziato alterazioni epigenetiche specifiche a carico di geni implicati nella biosintesi del colesterolo, suggerendo il coinvolgimento di meccanismi epigenetici nell'eziopatogenesi e nella progressione della malattia anche in un tessuto periferico come il sangue (22).

MECCANISMI DI NEURODEGENERAZIONE NELLA SLA

I meccanismi patogenetici che portano allo sviluppo della SLA appaiono molteplici e sono il risultato di un complesso intreccio di fattori di tipo genetico, fattori modificatori di tipo ambientale-epigenetico e di alterazioni a carico delle cellule gliali di supporto ai motoneuroni (astrociti, oligodendrociti, microglia, cellule di Schwann). Lo studio delle forme fALS e dei geni causativi ha contribuito enormemente a definire e a comprendere meglio i patomeccanismi che inducono neurodegenerazione. Attraverso studi funzionali in vivo su modelli sperimentali, dai roditori ai moscerini della frutta, e in vitro mediante anche l'utilizzo di cellule derivate da pazienti, quali fibroblasti o iPSC (induced pluripotent stem cell), è stato, infatti, possibile definire molti processi cellulari il cui malfunzionamento porta a morte motoneuronale: metabolismo dell'RNA (geni *C9orf72*, *TARDBP*, *FUS*), proteostasi e autofagia, stress ossidativo e attività mitocondriale (gene *SOD1*), trasporto assonale, sistemi di riparo del DNA, eccitotossicità glutammatergica, disfunzioni gliali e neuroinfiammazione (23) **(FIGURA 1)**. Indipendentemente da come questi processi vengano indotti nelle forme familiari per la presenza di mutazioni a carico di geni diversi, la caratteristica finale comune che si osserva sempre nei tessuti cerebrali autoptici di quasi tutti i casi familiari di SLA (a eccezione dei pazienti mutati nei geni *SOD1* e *FUS*) è la formazione di aggregati della proteina TDP-43. Poiché tali aggregati sono presenti anche in tutti i pazienti sporadici, quali siano i meccanismi molecolari che inducono la loro formazione in questi casi a eziologa multifattoriale e se esiste un loro nesso con i fattori genetici e ambientali di rischio è ancora da chiarire. Molte evidenze sperimentali mostrano come la proteina TDP-43 possa andare incontro ad aggregazione patologica mediante meccanismi di separazione di fase liquido-liquido, favoriti dalla presenza del dominio simil-prionico (24,25) e dal malfunzionamento dei meccanismi di risposta allo stress cellulare che coinvolgono sia la formazione di granuli da stress che l'autofagia (26). Tuttavia non è ancora chiaro se il deposito patologico della proteina TDP-43 rappresenti un fenomeno causale della patologia oppure un evento finale indipendente, anche se molto specifico per questa malattia, e ciò potrà essere definito solo quando sarà possibile misurare la proteina TDP-43 nei fluidi biologici o mediante neuroimaging longitudinalmente durante la progressione di malattia e non solo allo stadio finale nei tessuti autoptici.

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

Le conoscenze sulle basi genetico-molecolari e sui patomeccansimi della SLA sono cresciute enormemente in questi ultimi anni grazie all'impiego di tecnologie innovative che hanno permesso analisi su larga scala e favorito la creazione di Consorzi internazionali per studi statisticamente robusti. Nell'imminente futuro l'utilizzo dell'intelligenza artificiale per integrare dati clinici, molecolari e funzionali così come la possibilità di generare neuroni umani in vitro e organoidi cerebrali da iPSC di paziente permetterà di fare un ulteriore passo in avanti non solo nella comprensione della patologia ma, soprattutto, nell'individuazione di bersagli farmacologici per approcci terapeutici più efficaci e nella stratificazione dei pazienti per una medicina di precisione.

Bibliografia

1. Brown RH, Al-Chalabi A. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. New England Journal of Medicine 2017; 377(2): 162–72.
2. van Es MA, Hardiman O, Chiò A et al. *Amyotrophic lateral sclerosis*. The Lancet 2017; 390: 2084–98.
3. Marin B, Boumédiene F, Logroscino G et al. *Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis*. International Journal of Epidemiology 2016; 46(1): dyw061.
4. Swinnen B, Robberecht W. *The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis*. Nature Reviews Neurology 2014; 10.
5. Strong MJ, Abrahams S, Goldstein LH et al. *Amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria*. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration 2017; 18(3-4): 153–174.
6. Brettschneider J, del Tredici K, Toledo JB et al. *Stages of pTDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis*. Annals of Neurology 2013; 74(1).
7. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK et al. *Ubiquitinated TDP-43 in Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis*. Science 2006; 314(5796): 130–3.
8. Arai T, Hasegawa M, Akiyama H et al. *TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis*. Biochemical and Biophysical Research Communications 2006; 351(3): 602–11.
9. Ratti A, Buratti E. *Physiological functions and pathobiology of TDP-43 and FUS/TLS proteins*. Journal of Neurochemistry 2016; 138(Suppl.1): 95-111.
10. Ramaswami M, Taylor JP, Parker R. *Altered "Ribostasis": RNA-protein granule formation or persistence in the development of degenerative disorders*. Cell 2013; 154(4): 1–17.
11. Kurland LT, Mulder DW. *Epidemiologic investigations of amyotrophic lateral sclerosis. Familial aggregations indicative of dominant inheritance*. Neurology 1955; 2: 249–68.
12. Al-Chalabi A, Fang F, Hanby MF et al. *An estimate of amyotrophic lateral sclerosis heritability using twin data*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2010; 81(12): 1324–6.
13. Chia R, Chiò A, Traynor BJ. *Novel genes associated with amyotrophic lateral sclerosis: diagnostic and clinical implications*. The Lancet Neurology 2018; 17(1): 94–102.
14. Brown AB, Wilkins OG, Keuss MJ et al. *TDP-43 loss and ALS-risk SNPs drive mis-splicing and depletion of UNC13A*. Nature 2022; 603: 131–137.
15. Ma XR, Prudencio M, Koike Y et al. *TDP-43 represses cryptic exon inclusion in the FTD–ALS gene UNC13A*. Nature 2022; 603: 124–30.
16. Cirulli ET, Lasseigne BN, Petrovski S et al. *Exome sequencing in amyotrophic lateral sclerosis identifies risk genes and pathways*. Science 2015; 347 (6229).
17. Nicolas A, Kenna KP, Renton AE et al. *Genome-wide Analyses Identify KIF5A as a Novel ALS Gene*. Neuron 2018; 97(6).
18. Kenna KP, van Doormaal PTC, Dekker AM et al. *NEK1 variants confer susceptibility to amyotrophic lateral sclerosis*. Nature Genetics 2016; 48(9): 1037–1042.
19. Armon C. *Smoking may be considered an established risk factor for sporadic ALS*. Neurology 2009; 73: 1693–8.
20. Vasta R, Chia R, Traynor BJ et al. *Unraveling the complex interplay between genes, environment, and climate in ALS*. EBioMedicine 2022; 75: 103795.
21. Boddy SL, Giovannelli I, Sassani M et al. *The gut microbiome: a key player in the complexity of amyotrophic lateral sclerosis (ALS)*. BMC Medicine 2021; 19.
22. Hop PJ, Zwamborn RAJ, Hannon EJ et al. *Genome-wide study of DNA methylation shows alterations in metabolic, inflammatory, and cholesterol pathways in ALS*. Science translational medicine 2022; 14(Issue 633).
23. le Gall L, Anakor E, Connolly O et al. *Molecular and cellular mechanisms affected in ALS*. Journal of Personalized Medicine 2020; 10(3): 101.
24. Hallegger M, Chakrabarti AM, Lee FCY et al. *TDP-43 condensation properties specify its RNA-binding and regulatory repertoire*. Cell 2021; 184(18).
25. Portz B, Lee BL, Shorter J. *FUS and TDP-43 Phases in Health and Disease*. Trends in Biochemical Sciences 2021;46(7): 550–563.
26. Monahan Z, Shewmaker F, Pandey UB. *Stress granules at the intersection of autophagy and ALS*. Brain Research 2016; 1649: 189–200.

ANIRCEF
Associazione Neurologica Italiana per la Ricerca sulle Cefalee

In collaborazione con
ASC - Associazione per una Scuola delle Cefalee

Auditorium della Conciliazione
Via della Conciliazione, 4
00193 ROMA

XI CONGRESSO NAZIONALE ANIRCEF

RE-IMMAGINARE LE CEFALEE: IL PAZIENTE TRA NEUROSCIENZE E SANITÀ PUBBLICA

Roma
22-24 Settembre 2022

Roma ospiterà l'XI Congresso Nazionale ANIRCEF nella magnifica cornice dell'Auditorium della Conciliazione – espressione del talento architettonico di Marcello Piacentini – nella Città del Vaticano, a pochi metri dalla Basilica di San Pietro.

Le cefalee sono alla ribalta per la svolta epocale impressa nel trattamento dell'emicrania dagli anticorpi monoclonali antiCGRP e dal prossimo avvento di ditani e gepanti. Ma le cefalee sono oggi di stringente attualità anche perché rappresentano un sintomo frequente – e talora temuto – in corso di infezione da Covid-19 o dopo l'assunzione del vaccino.

Nonostante uno straordinario progresso scientifico le collochi tra le patologie neurologiche più studiate e meglio curabili, le cefalee sono tutt'oggi in larga parte misconosciute e neglette. Eppure rappresentano la seconda più frequente e disabilitante patologia del genere umano. Perché? Le cefalee pagano il dazio di scarsa formazione, inadeguata comunicazione e perdurante pregiudizio, ma anche di una ricerca volta spesso ad un ambito puramente sperimentale e non di rado autoreferenziale.

È necessario quindi re-immaginare il tema, proponendo nuove formule di indagine scientifica e di governo clinico. Formule che promuovano ricerca innovativa in ambito di sanità pubblica tramite la creazione di reti e registri nazionali che integrino le competenze degli specialisti universitari, ospedalieri e territoriali per produrre dati e numeri affidabili sul percorso clinico del paziente, sull'appropriatezza prescrittiva e sull'uso di risorse sanitarie.

Come accreditare le cefalee tra le grandi patologie del genere umano? Ha senso parlare di prevenzione del mal di testa? Innovazione terapeutica e sostenibilità economica possono coesistere? Quali implicazioni avrà lo sviluppo del registro italiano dell'emicrania? Esistono predittori di risposta per una terapia personalizzata? Cosa c'è al di là del farmaco per il trattamento delle cefalee? Di questo e di molto altro si dibatterà nel Congresso assieme ai più prestigiosi clinici e ricercatori internazionali e ad alcuni dei massimi esponenti delle Istituzioni sanitarie italiane.

Piero Barbanti
Presidente del Congresso
Presidente ANIRCEF

PRESIDENTE DEL CONGRESSO E PRESIDENTE ANIRCEF
Piero Barbanti

PRESIDENTE ONORARIO ANIRCEF
Gennaro Bussone

COMITATO ORGANIZZATORE
Maria Albanese
Claudia Altamura
Laura Borrello
Maria Gabriella Buzzi
Antonio Carnevale
Teresa Catarci
Giorgio Di Fazio
Claudio Mostardini
Andrea Negro
Steno Rinalduzzi
Antonio Salerno
Giuliano Sette
Alessandro Valenza
Maurizio Zucco

COMITATO SCIENTIFICO
Elio Agostoni
Marco Aguggia
Giovanni Battista Allais
Francesco Bono
Gerardo Casucci
Bruno Colombo
Florindo d'Onofrio
Cinzia Finocchi
Fabio Frediani
Carmelo Eros Malara
Francesco Perini
Piero Querzani
Renata Rao
Paola Torelli
Fabrizio Vernieri
Davide Zarcone

SEGRETERIA SCIENTIFICA
Cinzia Aurilia
Gabriella Egeo
Giulia Fiorentini
segreteria.scientifica@anircef.org
Cell. 331 3381490

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA
EVA Communication S.r.l.
Via R.R. Pereira, 151/D
00136 Roma
Tel. 06 6861549
Fax 06 68392125
info@evacommunication.it
info@anircef.it
www.evacommunication.it
www.anircef.it

UFFICIO STAMPA
Cesare Peccarisi
Cell. 338 9396435
peccarisi@libero.it

Gli Atti del Congresso saranno pubblicati on line nel Supplemento a ***Neurological Sciences, Official Journal of the Italian Neurological Society****, pubblicato da Springer Nature.*

Durante il Congresso si terrà l'ASSEMBLEA GENERALE DEI SOCI ANIRCEF

TOPICS
- ***Prevenzione e ricerca in sanità pubblica***
- ***Registro italiano dell'emicrania***
- ***Modelli sperimentali nell'uomo***
- ***Nuove terapie acute e preventive***
- ***Terapia personalizzata e predittori di risposta***
- ***Gestione non farmacologica delle cefalee: nutrizione, sport, terapie complementari***
- ***Cefalee e Covid-19***
- ***Cefalee in età evolutiva***
- ***Cefalee e medicina di genere***
- ***Sostenibilità, aspetti gestionali e medico-legali delle cefalee***

PATROCINI RICHIESTI
Regione Lazio
Comune di Roma
AINAT - Associazione Italiana Neurologi Ambulatoriali Territoriali
FICEF - Fondazione Italiana Cefalee
FISM - Federazione delle Società Medico-Scientifiche Italiane
FISC - Fondazione Italiana per lo Studio delle Cefalee onlus
IHS - International Headache Society
OMCeO - Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Roma
SIN - Società Italiana di Neurologia
SISC - Società Italiana per lo Studio delle Cefalee
SNO – Scienze Neurologiche Ospedaliere

ECM
L'XI Congresso Nazionale ANIRCEF "Re-immaginare le Cefalee: il paziente tra neuroscienze e sanità pubblica" parteciperà al progetto del Ministero della Salute nell'ambito del Programma Nazionale di Educazione Continua in Medicina (E.C.M.) e rilascerà crediti formativi a Medici Chirurghi, Farmacisti, Psicologi, Infermieri, Odontoiatri, Tecnici di Neurofisiopatologia, Tecnici Sanitari di Radiologia Medica. Provider: ASC - Associazione per una Scuola delle Cefalee, ID 619.

IN BREVE

La diagnosi di SLA è stata sottoposta a plurime revisioni storiche, in modo parallelo al miglioramento delle conoscenze scientifiche sulla malattia. Nonostante gli avanzamenti tecnologici, rimane di fondamentale importanza un'accurata raccolta anamnestica insieme all'esame neurologico dettagliato, che può richiedere il supporto di studi elettrofisiologici per confermare la diagnosi clinica. Recentemente si sono resi via via sempre più disponibili numerosi test diagnostici, tra i quali le tecniche di neuroimmagini e i test neuropsicologici, oltre ai "wet biomarkers", attualmente non inclusi nei criteri diagnostici. Nonostante la diagnosi di SLA debba essere rivista periodicamente, in particolare quando siano presenti sintomi atipici o una progressione molto lenta, l'esperienza clinica suggerisce che il perseguire una diagnosi precoce superi il potenziale rischio di una diagnosi errata. Porre una diagnosi precoce e accurata può aiutare la percezione psicologica dei pazienti e dei familiari, con la creazione di una più proficua alleanza terapeutica con il paziente, oltre a permettere l'accesso anticipato ai trattamenti e supporti disponibili, e alle sperimentazioni cliniche

GLI AUTORI

Dott.ssa Ilaria Martinelli[1,2,]
Prof.ssa Jessica Mandrioli[1,3]

1. Unità Operativa di Neurologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Modena
2. Dottorato in Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena
3. Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

SYNOPSIS SLA

Diagnosi da Charcot a oggi

INTRODUZIONE

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è stata riconosciuta per la prima volta come entità nosologica dal neurologo francese Jean-Martin Charcot che nel 1869 descrisse un paziente affetto da spasmi muscolari, il cui correlato anatomopatologico mostrava la perdita delle cellule delle corna anteriori associata a un coinvolgimento dei tratti laterali del midollo spinale, da cui l'espressione "la sclérose latérale". Nel suo libro Leçons du Mardi de la Salpêtrière, 1887- 1888, Charcot descrisse in seguito le caratteristiche cliniche della malattia: un rapido coinvolgimento motorio degli arti inferiori senza atrofia iniziale, ma con importante rigidità, amiotrofia degli arti superiori e interessamento bulbare [1].
Dalla descrizione iniziale di SLA di Charcot in poi, il panorama dell'eterogeneità clinica della malattia si è notevolmente ampliato, sino all'inclusione anche di sintomi non motori, tra i quali spiccano le alterazioni cognitivo-comportamentali nell'ambito dello spettro di malattia SLA-demenza frontotemporale (FTD). Unitamente agli elementi clinici, talora sfumati o subdoli, si è cercato di consolidare il processo diagnostico attraverso la ricerca di esami strumentali, genetici e bioumorali che potessero incrementare la sensibilità diagnostica senza perdita di specificità.

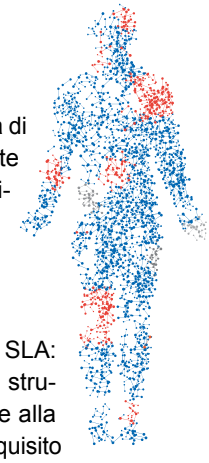
L'IMPORTANZA DI PORRE UNA DIAGNOSI TEMPESTIVA E ACCURATA

Nonostante l'andamento rapidamente progressivo della malattia, caratterizzata da una sopravvivenza media dall'esordio dei primi sintomi compresa fra i 3 e 5 anni [2,3], il tempo che intercorre tra la comparsa dei primi sintomi e la diagnosi di SLA può essere incredibilmente lungo, con una media che si attesta intorno ai 12 mesi. Questo ritardo diagnostico ha molteplici conseguenze sul piano psicologico, etico, sociale ed economico, oltre che terapeutico.
Una diagnosi tempestiva assume oggi ancora più grande rilevanza rispetto al passato, dal momento che i trattamenti disponibili attualmente o a breve, seppur caratterizzati da efficacia limitata, sono tanto più efficaci quanto più precocemente intrapresi. Lo stesso vale per i trattamenti sintomatici e la presa in carico, che ha un impatto positivo sulla sopravvivenza, oltre che sulla qualità di vita nei pazienti [4].
La tempistica della diagnosi può essere decisiva per l'inclusione negli studi clinici: uno studio recente focalizzato sui trials clinici condotti tra il 2000 e il 2017 ha rilevato che il 60% circa dei pazienti veniva escluso principalmente a

causa del mancato raggiungimento di una specifica categoria diagnostica, dell'insufficiente funzionalità respiratoria e della durata di malattia [5].
Un cospicuo ritardo diagnostico ha implicazioni psicologiche negative per il paziente, che, pur accorgendosi di un disturbo progressivo, non riceve spiegazioni adeguate alla sua sintomatologia. La mancanza di risposte induce ad accertamenti e procedure anche invasive (ad es. interventi chirurgici) oltre che inappropriate. Infine, soltanto una diagnosi in tempi adeguati consente un'adeguata pianificazione e condivisione delle cure con il paziente e i familiari.
Da tali considerazioni emerge l'importanza di ritagliare uno spazio comunicativo adeguato a delineare un percorso condiviso con il paziente e i familiari. La comunicazione della diagnosi è tempo di cura e deve avvenire secondo le linee guida [6]: i pazienti hanno bisogno di chiare informazioni per pianificare in modo più consapevole il loro futuro, comprese le scelte in merito alle procedure di sostegno delle funzioni vitali. Il ruolo del medico e degli altri operatori socio-sanitari deve essere quindi rafforzato ed espanso oltre la conoscenza scientifica o l'addestramento tecnico, in modo tale da creare un'alleanza terapeutica con il paziente che possa rispondere alle sue esigenze.

L'APPROCCIO DIAGNOSTICO: DAL SOSPETTO CLINICO AI TEST DIAGNOSTICI

L'approccio diagnostico prevede in primo luogo l'individuazione dei sintomi e segni clinici di malattia, attraverso un'accurata anamnesi ed esame obiettivo, alla ricerca dei segni di interessamento di primo (I MN) e secondo (II MN) motoneurone nelle diverse regioni corporee, con successiva evidenza di progressione della malattia.
I sintomi e segni di coinvolgimento del II MN includono: debolezza muscolare, fascicolazioni, atrofia muscolare, ridotto tono muscolare, iporeflessia o areflessia.
I sintomi e segni di coinvolgimento di I MN comprendono la sindrome pseudobulbare (inappropriato controllo emotivo con riso o pianto spastico, oppure sbadiglio forzato), spasticità, iperreflessia e clono (achilleo, mandibolare) e/o presenza di riflessi patologici (segno di Hoffman o, più tardivamente, Babinski), segni di liberazione frontali.
Poiché i motoneuroni sono colpiti in modo segmentale, la presentazione clinica è eterogenea e dipende da quale punto del nevrasse è coinvolto dalla degenerazione. La malattia può quindi presentare un esordio spinale (con ipostenia a livello degli arti superiori o inferiori, o più raramente a livello della muscolatura respiratoria) oppure bulbare (con disartria, disfagia, disfonia, scialorrea, sindrome pseudobulbare) e dare luogo a diversi fenotipi di malattia, definiti solo dopo un adeguato follow up (fenotipo bulbare, classico, *flail arm*, *flail leg*, piramidale o *Upper MN predominant*, respiratorio) [7]. Questa estrema eterogeneità clinica rende conto della necessità di migliorare la sensibilità diagnostica mediante l'applicazione di tecniche strumentali e la ricerca di biomarcatori.



I test diagnostici

Non esiste un test diagnostico specifico per SLA: i dati clinici insieme ai reperti delle indagini strumentali supportano la diagnosi, unitamente alla progressione dei sintomi che permane un requisito fondamentale per la diagnosi.
Ruolo cruciale nell'individuazione dell'interessamento del II MN è svolto dalla valutazione elettrofisiologica e in particolare dalla elettroneuromiografia (EMG) che può confermare la presenza di segni di degenerazione del II MN in siti clinicamente interessati, ma anche supportarne la diffusione in aree clinicamente indenni. Nei pazienti con segni clinici evidenti di solo I MN, l'elettroneuromiografia può fornire l'evidenza di danno del II MN, mettendo in luce segni di denervazione acuta (presenza di attività a riposo: potenziali di fibrillazione e fascicolazione, onde aguzze positive) e cronica (potenziali di unità motoria – PUM- o reclutamento neurogeni) [8]. I potenziali di fascicolazione non sono specifici della SLA, ma in questa patologia spesso presentano una morfologia complessa caratterizzata da 4 o più fasi, maggiore durata, maggiore ampiezza, oltre che essere instabili e con un aumento del jitter.
L'analisi dei PUM può rilevare precocemente anomalie dipendenti dai processi di denervazione e reinnervazione compensativa, quali aumento di dimensioni, durata e numero di fasi. La dimostrazione di segni del II MN nelle regioni cervicale e lombare richiede il riscontro di un pattern neurogeno acuto e cronico in almeno due muscoli di diversa innervazione radicolare e tronculare. Nelle regioni bulbare e toracica, basta il coinvolgimento di un solo muscolo coinvolto. Ciò implica un'attenta analisi delle regioni citate, tenendo in considerazione che il distretto bulbare (stiloglosso, genioglosso, muscolo sternocleidomastoideo) e toracico (paraspinali, retto dell'addome) possono essere di grande valore per individuare il coinvolgimento del II MN [9].
Le conduzioni nervose motorie, classicamente, sono normali durante la SLA, eccetto che per i potenziali d'azione motori composti (CMAP) la cui ampiezza può diminuire in base all'amiotrofia legata alla degenerazione del II MN. La neuropatia motoria multifocale deve essere esclusa attraverso l'esclusione dei blocchi di conduzione. Le anomalie della conduzione dei nervi sensitivi non sono rare nella SLA [10], anche nei pazienti con mutazione *SOD1*; la loro presenza non è quindi sufficiente a escludere la diagnosi.
Nel 2006 una Consensus Conference sull'isola di Awaji, in Giappone, ha proposto nuovi criteri diagnostici al fine di impiegare più efficacemente la neurofisiologia clinica per una diagnosi precoce [8]. I principi affermati comprendevano l'equivalenza del riscontro di segni clinici di II MN e dei

BOX 1 Indagini essenziali nei pazienti con sospetta SLA

NEUROFISIOLOGIA	RADIOLOGIA	ESAME LIQUORALE	ESAMI EMATICI
Velocità di conduzione nervosa	Radiografia toracica	Conta cellulare	VES, PCR
Ampiezze dei potenziali motori e sensitivi	MRI e/o CT (testa e collo, toraco-lombare)	Proteine	Emocromo con formula
Blocchi di conduzione motoria focali		Glucosio	Funzione epatica e renale, elettroliti, glicemia
Denervazione all'EMG		Bande oligoclonali (ove indicate)	CK, LDH
Morfologia unità motoria			• Vitamina B12 e folati • Funzionalità tiroidea • Elettroforesi proteica su siero • Anticorpi anti-ganglioside GM1 (ove indicato) • Test per borrelia e HIV (ove indicato) • Test per celiachia (ove indicato)

cambiamenti neurogeni dell'EMG e l'equivalenza, come segni di denervazione acuta, tra potenziali di fibrillazione e fascicolazione in un muscolo caratterizzato da PUM e reclutamento neurogeni.

Sempre in ambito elettrofisiologico, i potenziali evocati motori (MEP) possono invece rilevare una compromissione del I MN. L'ipereccitabilità corticale è una caratteristica precoce nella SLA e può essere confermata dalla riduzione della soglia di riposo motoria, dalla diminuzione dell'inibizione intracorticale (in particolare inibizione intracorticale a breve intervallo) o del periodo silente corticale e dall'incremento della facilitazione intracorticale dopo stimolazione magnetica transcranica [11]. Pur non esistendo biomarcatori diagnostici per la SLA, alcuni esami di laboratorio risultano utili nel processo diagnostico al fine di escludere altre condizioni che ne mimano il quadro. Il **BOX 1** riporta le indagini essenziali nei pazienti con sospetta SLA.

FIGURA 1 Iperintensità dei fasci cortico-spinali nelle sequenze FLAIR di RMN encefalo (sequenza coronale - assiale)

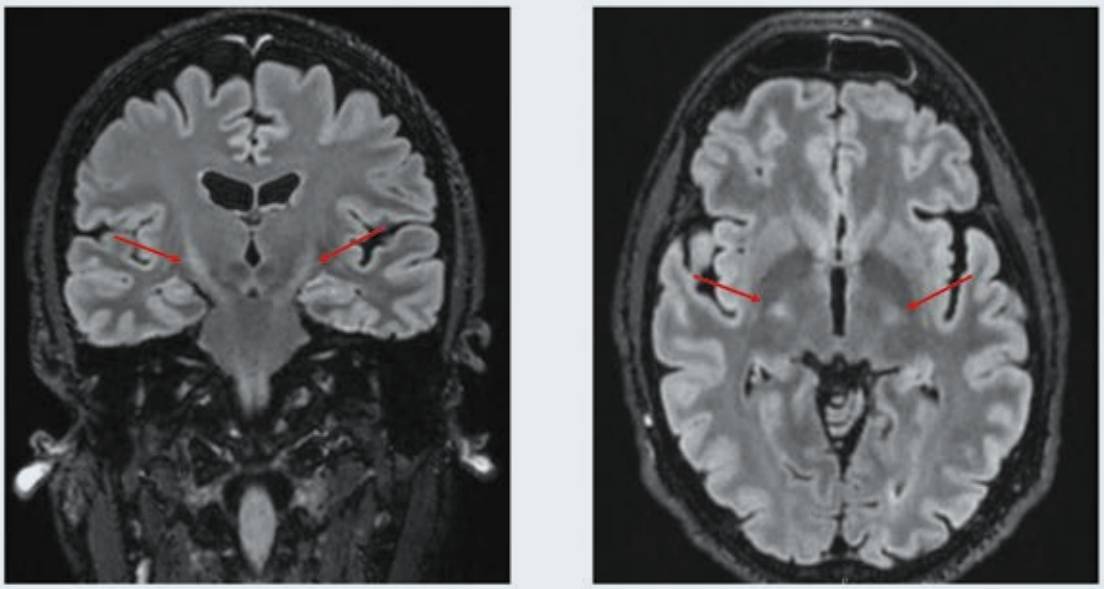
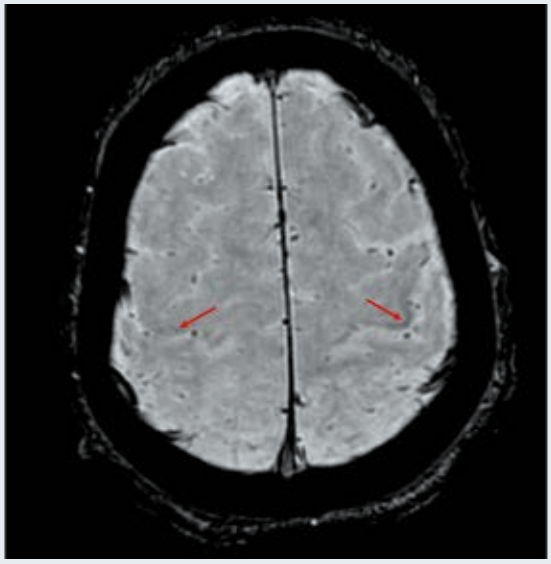


FIGURA 2 Ipointensità della corteccia motoria prerolandica, nettamente più saliente a sinistra a livello dell'omega dell'area motoria della mano (motor band sign), nelle sequenze SWAN di RMN encefalo



Il contributo del neuroimaging al percorso diagnostico nella SLA non è più confinato alla capacità di escludere cause patologiche alternative, mediante studio di risonanza magnetica (RMN) del cervello e del midollo spinale [12]. Le tecniche di imaging sono in continua evoluzione sviluppandosi in parallelo con le conoscenze che hanno portato a identificare la SLA come un disturbo degenerativo multisistemico. Ad esempio, la presenza di iperintensità T2-FLAIR del tratto cortico-spinale **(FIGURA 1)** o la presenza di depositi emosiderinici a livello della corteccia motoria precentrale **(FIGURA 2)** possono essere di supporto alla diagnosi. Altre tecniche di imaging avanzato **(BOX 2)** hanno dimostrato potenzialità applicative per valutare "in vivo" gli aspetti metabolici e funzionali che entrano in gioco nella patogenesi.

Circa il 50% dei pazienti presenta alterazioni cognitive o comportamentali che nel 15% dei casi rispettano i criteri diagnostici per FTD [13], e nel restante 35% sono classificabili come SLA con alterazioni comportamentali, SLA con disfunzione esecutiva e SLA con disfunzione non esecutiva [14].

Tale prevalenza rende conto dell'importanza di eseguire test neuropsicologici alla diagnosi, progettati specificamente per la SLA tra i quali: *Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS Screen* (ECAS), *ALS-Brief Cognitive Assessment* (ALSBCA), *ALS-Cognitive Behavioral Screen* (ALS-CBS) e *ALS-FTD-Q* [15]. Il riconoscimento del deficit cognitivo e/o comportamentale è importante in quanto spesso associato a mutazioni genetiche (es. *C9orf72*,

BOX 2 Punti chiave dei reperti di neuroimaging cerebrale nella SLA

RMN convenzionale e interpretazione qualitativa

- Iperintensità T2-FLAIR del tratto corticospinale in RMN
- Ipointensità della corteccia motoria in SWI

RMN strutturale

- Atrofia cerebrale selettiva del giro precentrale (VBM)
- Non atrofia del giro precentrale (VBM)
- Atrofia in altre regioni extra-motorie (VBM)
- Assottigliamento della corteccia motoria primaria (SBM)
- Assottigliamento in altre regioni extra-motorie (SBM)

Tecniche di diffusion tensor imaging (DTI)

- Ridotta FA e incrementato ADC del tratto cortico-spinale
- Ridotta FA del corpo calloso o in regioni extra-motorie

Spettroscopia RMN

- Decremento delle concentrazioni assolute di NAA nella corteccia motoria
- Decremento del rapporto NAA/Cr nella corteccia motoria
- Decremento del rapporto NAA/Cho nella corteccia motoria
- Alterazione di altri metaboliti nella corteccia motoria, nel tratto cortico-spinale e in altre regioni extra-motorie

Imaging quantitativo del ferro

- Deposizione di ferro nella corteccia motoria, nel tratto cortico-spinale e in regioni extramotorie

Imaging di RMN funzionale (fMRI)

- Alterazioni dell'attivazione cerebrale durante compiti motori o compiti specifici (task-based fMRI)
- Ridotta connettività funzionale nel network sensori-motorio o in altri networks (resting state fMRI)
- Incrementata coerenza di networks nelle aree somatosensoriali ed extramotorie (resting state fMRI)

18F-FDG PET

- Ipometabolismo della corteccia motoria primaria e premotoria, e a livello prefrontale e frontale
- Ipermetabolismo nella corteccia temporo-mesiale, oltre che del cervelletto e del mesencefalo

Note: ADC, Apparent Diffusion Coefficient; Ch, Colina; Cr, Creatina e fosfocreatina; FA, Fractional Anisotropy; FDG, FluoroDeoxyGlucose; FLAIR, Fluid Attenuated Inversion Recovery; NAA, N-Acetil-Aspartato; RMN, Risonanza Magnetica Nucleare; SBM, Source Based Morphometry; SWI, Susceptibility Weighted Imaging; VBM, Voxel Based Morphometry

Fonte: liberamente tradotto e modificato da Mazón M. et al. Imaging Biomarkers for the Diagnosis and Prognosis of Neurodegenerative Diseases. The Example of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Front Neurosci. 2018 Oct 25; 12 :784.

TABELLA 1. Evoluzione temporale dei criteri diagnostici

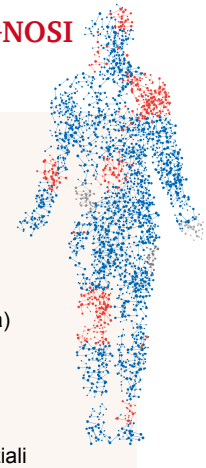
CRITERI DIAGNOSTICI DI EL ESCORIAL RIVISTI (2000)	CRITERI DI GOLD (2020)
La diagnosi di SLA richiede: 1. Evidenza clinica, elettrofisiologica o neuropatologica di degenerazione del **II MN** 2. Evidenza clinica di degenerazione del **I MN** 3. **Progressiva estensione** dei sintomi o dei segni entro la stessa regione o ad altre regioni, documentata con la storia clinica o esami strumentali. Inoltre devono essere assenti: 1. Evidenze elettrofisiologiche e anatomopatologiche di altre patologie che potrebbero spiegare i segni di degenerazione del I e/o II MN 2. Evidenze neuroradiologiche di altri processi patologici che potrebbero spiegare i segni clinici ed elettrofisiologici riscontrati.	La diagnosi di SLA richiede: 1. **Compromissione motoria progressiva** documentata da anamnesi o ripetuta valutazione clinica, preceduta da normale funzione motoria, e 2. **Presenza di segni di disfunzione del I MN e del II MN** in almeno 1 regione corporea (con disfunzione del I e II MN rilevata nella stessa regione corporea se è coinvolta solo una regione del corpo) o una disfunzione del II MN in almeno 2 regioni del corpo, e 3. **Indagini che escludano altri processi patologici**
Livelli di certezza diagnostica **SLA definita** segni di degenerazione del I e II MN a livello bulbare + 2 regioni spinali o in 3 regioni spinali. **SLA probabile** segni di degenerazione del I e II MN in 2 regioni con almeno alcuni segni di degenerazione del I MN rostralmente ai segni di degenerazione del II MN. **SLA probabile – con il supporto di indagini di laboratorio** segni di degenerazione del I MN in 1 o più regioni con segni di degenerazione del II MN riscontrate con EMG in almeno 2 regioni. **SLA possibile** quando presenti (segni clinici o con indagini elettrofisiologiche) - segni di degenerazione del I e II MN in una regione (entrambi), o - segni di degenerazione del I MN in due o più regioni, o - segni di degenerazione del II MN rostralmente ai segni di degenerazione del I MN.	**Non sono previsti livelli di certezza diagnostica, ma vengono definiti i segni di disfunzione del I e II MN** **Definizione di disfunzione del I MN:** 1. Aumento dei riflessi tendinei profondi, inclusa la presenza di un riflesso in un muscolo clinicamente debole e atrofizzato, o diffuso ai muscoli adiacenti 2. Presenza di riflessi patologici, inclusi il segno di Hoffman, Babinski, il riflesso dell'adduttore incrociato o il riflesso del muso. 3. Aumento del tono di tipo spastico 4. Movimenti volontari rallentati, scarsamente coordinati, non attribuibili alla debolezza dell'origine dei motoneuroni inferiori o alle caratteristiche parkinsoniane. **Definizione di disfunzione del II MN:** Evidenze dell'esame clinico di debolezza muscolare e atrofia muscolare oppure Anomalie dell'EMG che devono includere: evidenze di segni neurogeni cronici (definiti da grandi potenziali di unità motorie di maggiore durata e/o maggiore ampiezza, con polifasia e instabilità) e di denervazione acuta (potenziali di fibrillazione o onde acute positive, o potenziali di fascicolazione)
Le regioni del corpo sono definite come bulbare, cervicale, toracica e lombosacrale. Una regione può essere considerata coinvolta quando presenti anomalie all'esame clinico o EMG in due muscoli degli arti innervati da radici e nervi diversi, o in un muscolo bulbare o in un muscolo toracico.	
Le indagini appropriate dipendono dalla presentazione clinica e possono includere studi di conduzione nervosa ed EMG con ago, risonanza magnetica o altre immagini, esami ematici o su liquido cerebrospinale, o altre modalità clinicamente necessarie.	

TBK1), e prognosticamente sfavorevole determinando forme di malattia in genere più aggressive, con ridotta compliance alle terapie di supporto e aumentato carico assistenziale per il caregiver, con difficoltà nella pianificazione condivisa delle cure e talora necessità di nominare un amministratore di sostegno [16,17].

I test genetici

Gli avanzamenti biotecnologici hanno reso possibile l'identificazione di oltre 30 geni implicati nella SLA familiare, sporadica o in entrambe le forme, con un impatto che può essere esemplificato dalla stretta correlazione genotipo-fenotipo di alcune varianti, quali ad esempio le forme aggressive determinate da mutazioni A4V in *SOD1* e P525L in *FUS*.

Nell'era di internet è sempre più diffusa la consapevolezza relativa a una possibile base genetica della malattia e il diritto del paziente a sapere è un principio fondamentale riconosciuto dalla maggior parte delle dichiarazioni nor-



BOX 3 Diagnosi differenziale e accertamenti indicati

Altre malattie del motoneurone
- Atrofia muscolare spinale (analisi genetica gene *SMN*)
- Atrofia muscolare spinale legata all'X o Malattia di Kennedy (ricerca espansione CAG nel gene *AR*)
- Poliomielite o sindrome post-polio (storia clinica, ENG, EMG)
- Malattia di Tay Sachs (test enzimatico di esosaminidasi A sui leucociti)

Patologie dei neuroni di moto
- Neuropatia motoria multifocale (ENG, EMG, anticorpi anti-gangliosidi GM1)
- Neuropatia infiammatoria demielinizzante cronica (ENG, rachicentesi)
- Sindrome crampi-fascicolazioni benigne (ENG, EMG)
- Neuromiotonia (anticorpi diretti contro i canali del potassio voltaggio-dipendenti - VGKC)
- Paraparesi spastica ereditaria «plus» (test genetico)
- Neuropatia motoria ereditaria con caratteristiche piramidali (test genetico)
- Radicoloplessopatia (ENG, EMG, RMN)
- Sindromi paraneoplastiche (marcatori sierici, imaging, biopsia osteo-midollare, PET total body)
- Esposizione a metalli pesanti (screening urinario o ematico)
- Mononeuriti multiple (ENG, EMG, screening vasculitico, sierologia)

Disordini della giunzione neuromuscolare
- Miastenia gravis (anticorpi anti-recettore dell'Ach o anti-MuSK, stimolazione ripetitiva o elettromiografia a singola fibra)
- Sindrome di Lambert-Eaton (stimolazione ripetitiva)

Lesioni strutturali cerebrali o midollari
- Siringomielia o siringobulbia (RMN)
- Tabe dorsale (sierologie per sifilide)
- Sclerosi multipla (RMN, bande oligoclonali, potenziali evocati)
- Atrofia spinale monomielica (Malattia di Hirayama) (EMG, RMN)
- Malattia di Lyme (sierologia per Borrelia Burgdoferi)
- Human T-lymphotropic virus-1 (test per HIV)

Miopatie
- Miosite a corpi inclusi (EMG, CK, biopsia muscolare)
- Polimiosite (EMG, CK, biopsia muscolare, screening autoimmune)
- Dermatomiosite (EMG, CK, biopsia muscolare, screening autoimmune, cute)
- Miopatia da corpi di poliglucosano (ENG, EMG, biopsia di muscolo o di nervo)

Patologie endocrine
- Tireotossicosi (funzionalità tiroidea, EMG, biopsia muscolare)
- Iperparatiroidismo (dosaggio calcio ematico e test paratiroidi)
- Degenerazione combinata subacuta (determinazione livelli di vitamina B12)
- Malattia celiaca (test sierologico, biopsia intestinale)

Note: SMN, survival motor neuron; AR, androgen receptor; ENG, studi di conduzione nervosa; EMG, elettromiografia; RMN, risonanza magnetica nucleare; Ach, acetilcolina; CK, creatin chinasi; MuSK, muscle-specific tyrosine kinase.
Fonte: Liberamente tradotto e modificato da: Kiernan MC et al. Amyotrophic lateral sclerosis. Lancet 2011 Mar 12; 377(9769): 942-55.

mative/legislative. Nel 60-80% circa dei pazienti con SLA familiare, infatti, può essere identificata una mutazione tra cui le più comuni riguardano *C9orf72* (40%), *SOD1* (20%), *FUS* (1-5%) e *TARBDP* (1-5%) [18].
Sebbene la penetranza incompleta e il pleiotropismo genetico rendano il counselling genetico sempre più complesso, l'opinione più condivisa suggerisce che i test genetici dovrebbero essere offerti a tutti pazienti che hanno un familiare di primo o secondo grado con SLA o FTD, e che comunque l'opzione del test genetico dovrebbe essere discussa con tutti gli altri pazienti. I test genetici per i pazienti possono infatti aiutare a spiegare le ragioni che hanno portato alla malattia, a esplorare i rischi di trasmissione nei familiari, oltre che fornire opzioni per le terapie su base genica, sempre più vicine [19].

I criteri diagnostici

Nei primi anni '90 la necessità di disporre di criteri diagnostici specifici e condivisi a livello internazionale ha portato alla formulazione dei criteri di El Escorial, revisionati nel 2000 **(TABELLA 1)**. Nonostante il già menzionato incremento di sensibilità diagnostica con i criteri di Awaji [20], in particolare nei pazienti con SLA a esordio bulbare [21], i criteri diagnostici presentavano comunque una considerevole complessità ed elevata variabilità anche tra valutatori esperti [22]. Inoltre, gran parte dei pazienti andava incontro al decesso senza soddisfare i criteri diagnostici [23, 24] nonostante reperti patologici post-mortem inconfutabili [25].
Dal riconoscimento di tali limiti, nel 2020 è nata la proposta di semplificazione dei criteri diagnostici, confluita nei "Gold Coast criteria" che alleggeriscono il percorso diagnostico, unendo le varie categorie di certezza diagnostica dei precedenti criteri in un'unica entità, permettendo di includere fenotipi con puro coinvolgimento del II MN e di anticipare i tempi della diagnosi anche al fine di poter inserire i pazienti nei trials clinici più precocemente **(TABELLA 1)**.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Nel percorso diagnostico è importante sempre aver presente alcuni campanelli d'allarme che pongono l'attenzione verso una diagnosi alternativa.
Per esempio, la progressione lenta o assente di sintomi come l'atrofia muscolare e la debolezza è un elemento atipico che dovrebbe mettere in dubbio la diagnosi posta, sebbene si conoscano ormai alcune varianti rare a lungo decorso (l'atrofia muscolare progressiva o la sclerosi laterale primaria).
Nei casi di sindromi a puro coinvolgimento del II MN è bene tenere presente altre categorie diagnostiche quali la malattia di Kennedy, l'atrofia muscolare spinale a esordio tardivo (SMA III o IV) oppure la neuropatia motoria multifocale (MMN) per la quale l'EMG risulta dirimente attraverso l'evidenza dei blocchi di conduzione.
L'esame istologico della biopsia muscolare è utile per l'esclusione di miopatie come ad esempio la miosite a corpi inclusi.
Infine, l'associazione di una lesione tumorale e la SLA è ancora dibattuta: una sindrome paraneoplastica motoneuronale è stata descritta in associazione con anticorpi onconeuronali anti-Ma2 e con una presentazione clinica che può pienamente soddisfare i criteri diagnostici [26].
Il **BOX 3** mostra le principali diagnosi differenziali della SLA.

IL FUTURO: LA RICERCA DI BIOMARCATORI

Negli ultimi anni è emersa l'esigenza di individuare biomarcatori per accelerare la diagnosi di SLA, oltre a predire e monitorare la progressione di malattia nonché gli effetti dei trattamenti sperimentali. Inoltre, un biomarcatore in grado di cogliere i primi eventi di neurodegenerazione in fase presintomatica sarebbe di grande valore poiché potrebbe permettere un trattamento realmente precoce.
La grave degenerazione assonale che caratterizza la SLA è accompagnata da una concentrazione estremamente elevata di neurofilamenti (NF) nel liquor e nel siero dei pazienti. Fra i diversi tipi di NF, distinti in base alla loro massa molecolare, quelli a catena leggera e pesante si sono dimostrati potenziali biomarcatori della SLA [27].
Dal punto di vista diagnostico, infatti, i NF non solo permettono di distinguere i pazienti con SLA dai controlli sani e da controlli affetti da altre patologie, ma si sono dimostrati efficaci nel distinguere l'eterogeneità fenotipica che caratterizza la malattia [28]. I NF hanno inoltre dimostrato capacità di predire la fenoconversione nei soggetti asintomatici portatori di mutazioni genetiche patogeniche talora anche con qualche anno di anticipo rispetto alla comparsa dei sintomi [29] rappresentando quindi una potenziale risposta alla necessità di una diagnosi precoce.

Bibliografia

1. Meininger V. *ALS, what new 144 years after Charcot?* Arch Ital Biol. 2011 Mar; 149(1): 29-37. doi: 10.4449/aib.v149i1.1265.
2. Chiò A, Logroscino G, Hardiman O, Swingler R, Mitchell D, Beghi E et al. *Prognostic factors in ALS: a critical review*. Amyotrph Lateral Scler. 2009; 10: 310–23.
3. Richards D, Morren JA, Pioro EP. *Time to Diagnosis and Factors Affecting Diagnostic Delay in Amyotrophic Lateral Sclerosis*. In: Araki T, editor. Amyotrophic Lateral Sclerosis [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2021 Jul 25. Chapter 2.
4. Westeneng HJ, Debray T, Visser AE, van Eijk R, Rooney R, Calvo A et al. *Prognosis for patients with amyotrophic lateral sclerosis: development and validation of a personalised predicition model*. Lancet Neurol 2018.
5. Van Eijk RPA, Westeneng HJ, Nikolakopoulos S, Verhagen IE, Van Es MA, Eijkemans MJC et al. *Refining eligibility criteria for amyotrophic lateral sclerosis clinical trials*. Neurology 2019; 92(5): e451–e460.
6. Andersen PM, Abrajams S, Borasio GD, de Carvalho M, Chio A, Van Damme P et al. *EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS) - revised report of an EFNS task force*. Eur J Neurol 2012; 19: 360–75.
7. Swinnen B, Robberecht W. *The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis*. Nat Rev Neurol 2014 Nov; 10(11): 661-70.
8. de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, Mills K, Mitsumoto H, Nodera H, Shefner J, Swash M. *Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS*. Clin Neurophysiol 2008 Mar; 119(3): 497-503.
9. Jenkins TM, Alix JJ, Kandler RH, Shaw PJ, McDermott CJ. *The role of cranial and thoracic electromyography within*

diagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve 2016 Sep; 54(3): 378-85.
10. Pugdahl K, Fuglsang-Frederiksen A, Johnsen B, de Carvalho M, Fawcett PR, Labarre-Vila A, Liguori R, Nix WA, Schofield IS. *A prospective multicentre study on sural nerve action potentials in ALS*. Clin Neurophysiol 2008 May; 119(5): 1106-10.
11. Vucic S, Kiernan MC. *Transcranial magnetic stimulation for the assessment of neurodegenerative disease*. Neurotherapeutics 2017; 14: 91–106.
12. Turner MR, Kiernan M C, Leigh PN, Talbot K. *Biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis*. Lancet Neurology 2009; 8: 94–109.
13. Phukan J, Elamin M, Bede P et al. *The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study*. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2012; 83: 102–08.
14. Strong MJ, Grace GM, Freedman M et al. *Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis*. Amyotroph Lateral Scler 2009; 10: 131–46.
15. Beeldman E, Raaphorst J, Klein Twennaar M, de Visser M, Schmand BA, de Haan RJ. *The cognitive profile of ALS: a systematic review and meta-analysis update*. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2016; 87: 611–19.
16. Elamin M, Phukan J, Bede P et al. *Executive dysfunction is a negative prognostic indicator in patients with ALS without dementia*. Neurology 2011; 76: 1263–69.
17. Khin Khin E, Minor D, Holloway A, Pelleg A. *Decisional capacity in amyotrophic lateral sclerosis*. J Am Acad Psychiatry Law 2015; 43: 210–17.
18. van Es MA, Hardiman O, Chio A, Al-Chalabi A, Pasterkamp RJ, Veldink JH, van den Berg LH. *Amyotrophic lateral sclerosis*. Lancet 2017 Nov 4; 390(10107): 2084-2098.
19. Goutman SA. *Diagnosis and Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders*. Continuum (Minneap Minn). Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders 2017 Oct; 23(5): 1332-1359.
20. Shen D, Yang X, Wang Y, He D, Sun X, Cai Z, Li J, Liu M, Cui L. *The Gold Coast criteria increases the diagnostic sensitivity for amyotrophic lateral sclerosis in a Chinese population*. Transl Neurodegener 2021 Aug 9; 10(1): 28.
21. Geevasinga N, Menon P, Scherman DB, Simon N, Yiannikas C, Henderson RD, Kiernan MC, Vucic S. *Diagnostic criteria in amyotrophic lateral sclerosis: A multicenter prospective study*. Neurology 2016 Aug 16; 87(7): 684-90.
22. Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR et al. *A proposal for new diagnostic criteria for ALS*. Clin Neurophysiol 2020; 131(8): 1975–8.
23. Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman O. *Amyotrophic lateral sclerosis mimic syndromes: a population-based study*. Arch Neurol 2000; 57: 109–13.
24. Zoccolella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Samarelli V, Lamberti P, Lepore V, Serlenga L, Logroscino G; SLAP registry. *Predictors of delay in the diagnosis and clinical trial entry of amyotrophic lateral sclerosis patients: a population-based study*. J Neurol Sci 2006 Dec 1; 250(1-2): 45-9.
25. Riku Y, Watanabe H, Yoshida M, Tatsumi S, Mimuro M, Iwasaki Y, Katsuno M, Iguchi Y, Masuda M, Senda J, Ishigaki S, Udagawa T, Sobue G. *Lower motor neuron involvement in TAR DNA-binding protein of 43 kDa-related frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis*. JAMA Neurol 2014 Feb; 71(2): 172-9.
26. Vogrig A, Joubert B, Maureille A, Thomas L, Bernard E, Streichenberger N et al. *Motor neuron involvement in anti-Ma2-associated paraneoplastic neurological syndrome*. J Neurol 2019; 266(2): 398–410.
27. Falzone YM, Russo T, Domi T et al. *Current application of neurofilaments in amyotrophic lateral sclerosis and future perspectives*. Neural Regen Res 2021; 16: 1985-91.
28. Zucchi E, Bonetto V, Sorarù G, Martinelli I, Parchi P, Liguori R, Mandrioli J. *Neurofilaments in motor neuron disorders: towards promising diagnostic and prognostic biomarkers*. Mol Neurodegener 2020 Oct 15; 15(1): 58.
29. Benatar M, Zhang L, Wang L, Granit V, Statland J, Barohn R, Swenson A, Ravits J, Jackson C, Burns TM, Trivedi J, Pioro EP, Caress J, Katz J, McCauley JL, Rademakers R, Malaspina A, Ostrow LW, Wuu J; CReATe Consortium. *Validation of serum neurofilaments as prognostic and potential pharmacodynamic biomarkers for ALS*. Neurology 2020 Jul 7; 95(1): e59-e69.

IN BREVE
La sclerosi laterale amiotrofica è una patologia complessa e multifattoriale, tuttora inguaribile.
L'estrema complessità dei meccanismi patogenetici coinvolti (al momento non del tutto compresi), l'eterogeneità fenotipica della patologia e la non ottimale progettazione delle sperimentazioni cliniche sono alcuni dei fattori che rendono conto delle difficoltà nell'individuare una terapia risolutiva.
Allo stato attuale, diverse sono le strategie terapeutiche in studio e prendono in considerazione sia approcci farmacologici che terapie geniche e con cellule staminali. La ricerca è estremamente dinamica, ma al momento i risultati positivi sono carenti

GLI AUTORI

Dott.ssa Cristina Moglia [1,2]
Prof. Andrea Calvo[1,2]
Prof. Adriano Chiò[1,2]

1. CRESLA (Centro Regionale Esperto per la SLA), Dipartimento di Neuroscienze "Rita Levi Montalcini", Università degli Studi di Torino, Torino
2. Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino, Torino

SYNOPSIS SLA

Terapia opportunità e prospettive per il futuro

La SLA è ancora oggi una patologia complessa da gestire, per diversi motivi, primo fra tutti l'assenza di terapie risolutive o capaci di arrestarne il decorso.
Soltanto due farmaci nel mondo hanno dimostrato una parziale efficacia sulla malattia: il riluzolo, disponibile in commercio dal 1996, e l'edaravone, commercializzato nel 2016 in diversi Paesi Asiatici, negli USA, in Canada e in Svizzera, ma non nell'Unione Europea, per mancanza di sufficienti evidenze scientifiche.
In questa devastante malattia è quindi universalmente riconosciuto l'urgente bisogno di terapie efficaci, e sebbene il ritmo degli studi clinici sulla SLA stia accelerando, i risultati positivi sono ancora carenti.
L'individuazione di una terapia capace di agire efficacemente sulla malattia, modificandone il decorso, presenta diversi ostacoli, i principali dei quali sono: la molteplicità dei processi e dei meccanismi patologici coinvolti nella degenerazione dei motoneuroni e la loro incompleta conoscenza, l'eterogeneità fenotipica della malattia e la non ottimale progettazione delle sperimentazioni cliniche.

MECCANISMI PATOGENETICI

La maggior parte delle ipotesi patogenetiche della SLA derivano da studi sui tessuti ex vivo di pazienti, genetica e studi preclinici su modelli animali o cellulari. A eccezione della genetica, diversi meccanismi sono stati scarsamente replicati e le loro basi rimangono non completamente dimostrate.
In considerazione del gran numero di eventi patogeni coinvolti nella SLA, sarebbe probabilmente opportuno considerare un approccio "multi-targeted" che coinvolga diverse strategie terapeutiche.
Negli ultimi anni è emerso il concetto che la SLA non è determinata da un unico meccanismo, ma da una cascata di eventi che agiscono in serie, in cui la morte del motoneurone è solo il risultato finale comune (Al-Chalabi et al., 2014), e che la presenza di mutazioni genetiche abbrevi la cascata di eventi (Chiò et al., 2018).

ETEROGENEITÀ FENOTIPICA

È inoltre ormai ben chiaro come la SLA sia caratterizzata

da una estrema eterogeneità fenotipica, ancora oggi almeno in parte non considerata nella progettazione dei trial terapeutici, contribuendo in parte al loro insuccesso. I vari fenotipi clinici mostrano infatti grandi differenze in termini di progressione della malattia, con una sopravvivenza mediana che varia da 1,2 anni nel fenotipo respiratorio, a 2,1 anni nel fenotipo bulbare, fino a 6,0 anni in quello a prevalente interessamento piramidale (Chiò et al., 2011). I fenotipi clinici possono essere considerati il risultato di un processo spazio-temporale multidimensionale, determinato dalla diversa estensione spaziale delle lesioni anatomiche oltre che dalla differente diffusione di queste lesioni nel tempo in ciascun paziente. Ulteriori fattori risultano inoltre determinanti nel contribuire all'eterogeneità clinica, come l'età di esordio dei pazienti, il sesso e la genetica (Chiò et al., 2020). È ampiamente riconosciuto che l'identificazione di uno specifico biomarcatore per la SLA, utilizzabile come indicatore di progressione della malattia, rappresenta un obiettivo importante della ricerca futura.

⊙ FARMACOGENOMICA

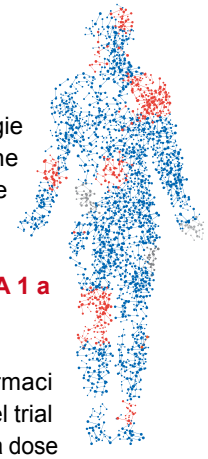
Oggi è inoltre ben considerato il ruolo della farmacogenomica, e cioè lo studio dell'influenza della genetica sulla risposta dei pazienti ai farmaci, sia in termini farmacocinetici (assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione di un farmaco) che farmacodinamici (effetti mediati dai bersagli biologici di un farmaco). Lo scopo della farmacogenomica è quindi ottimizzare la terapia farmacologica, considerando il genotipo dei pazienti, aumentarne l'efficienza e ridurre al minimo gli effetti negativi.

⊙ SPERIMENTAZIONI CLINICHE

Dal 1980 sono stati pubblicati più di 80 trial terapeutici sulla SLA (Petrov et al., 2017), per lo più con risultati negativi, ma in qualche modo utili per migliorare la progettazione di sperimentazioni future.
La ricerca clinica su nuovi trattamenti per la SLA è afflitta da difficoltà nella progettazione dello studio e da domande sull'adeguatezza delle interazioni primarie e secondarie. Le linee guida della ricerca e della sperimentazione clinica (Airlie House Guidelines, 2019) pubblicate nel 2019, grazie alla collaborazione di ricercatori, clinici, rappresentanti delle associazioni dei pazienti e agenzie regolatorie per i farmaci, potrebbero correggere alcune di queste sfide. Parallelamente la FDA ha pubblicato le linee guida per le sperimentazioni cliniche nella SLA rivolte all'industria farmaceutica (US Food and Drug Administration; September 2019).

Strategie terapeutiche attuali

Vediamo di seguito quali sono le principali sperimentazioni attuali, in base ai meccanismi patogenetici che possono essere il razionale per la scelta delle strategie terapeutiche. Prenderemo in considerazione anche approcci non farmacologici, comprese le terapie geniche e con cellule staminali.
Un elenco dettagliato degli attuali studi farmacologici sulla SLA è riportato in **TABELLA 1 a pagina 26**.



- **Eccitotossicità.** Il riluzolo è uno dei farmaci attualmente commercializzati per la SLA. Nel trial originale di Fase 3, le compresse di riluzolo alla dose giornaliera di 100 mg hanno mostrato un aumento della sopravvivenza dei pazienti con SLA di circa 3 mesi rispetto a quelli trattati con placebo (Lacomblez et al., 1996). L'effetto del riluzolo è complesso e non completamente compreso. Il riluzolo inibisce direttamente i recettori kainato e NMDA, stimola l'assorbimento del glutammato e previene il rilascio di glutammato dai terminali presinaptici (Dorst et al., 2018). Il riluzolo è anche disponibile come sospensione orale specificamente progettata per pazienti con disfagia grave o nutrizione enterale tramite gastrostomia (Dyer e Smith, 2017). Sono attualmente in studio ulteriori due formulazioni orali di riluzolo: compresse orosolubili (BHV-0223) (NCT03520517) e film solubile orale (ROSF) (NCT03679975).
Perampanel è un farmaco antiepilettico che agisce bloccando la capacità del neurotrasmettitore glutammato di utilizzare i recettori AMPA per eccitare i neuroni. Questo effetto antieccitotossico è considerato un bersaglio interessante per il trattamento della SLA. Due studi si sono di recente conclusi e uno è tuttora in corso in USA per verificare l'efficacia di perampanel (vs placebo), con diverso disegno e dosi nella SLA (NCT03020797, NCT03019419 e NCT03377309).
La memantina è un antagonista del recettore NMDA. I risultati positivi di uno studio pilota in aperto su 20 pazienti con progressione lenta sono stati seguiti da risultati negativi in uno studio di fase 2, sebbene tale studio fosse sottodimensionato (de Carvalho et al., 2010; Levine et al., 2010). È in corso un nuovo studio multicentrico in doppio cieco, controllato con placebo (NCT02118727), che valuta la memantina 20 mg BID in pazienti che attualmente assumono riluzolo. Lo scopo di questo studio è valutare se la memantina possa rallentare il decorso della malattia e migliorare i cambiamenti neuropsichiatrici dei pazienti affetti da SLA.

- **Stress ossidativo.** Diversi farmaci mirati ad agire sullo stress ossidativo sono stati sperimentati nella SLA, in particolare la vitamina E, il coenzima Q10 e l'acetilcisteina, ma nessuno di questi si è dimostrato efficace.
Dopo il riluzolo negli anni '90, edaravone è il primo nuovo trattamento autorizzato per la SLA nel 2016 in diversi Paesi Asiatici, negli USA, in Canada e in Svizzera, ma non nell'Unione Europea, per mancanza di sufficienti evidenze scien-

tifiche (24 May 2019, EMA/CHMP/290284/2019,Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP). Edaravone è uno scavenger di radicali liberi pensato per ridurre lo stress ossidativo, è stato commercializzato per oltre 20 anni come terapia per l'ictus ischemico acuto. Poiché lo stress ossidativo è da tempo considerato implicato nella SLA, l'edaravone è stato proposto come possibile trattamento per la SLA. Attualmente sono in corso, anche in Italia, diversi trial mirati a valutarne l'efficacia in formulazione orale, in particolare citiamo: il trial di fase 3 ADORE (FNP122- edaravone orale) coordinato dal consorzio TRICALS e i trial MT1186 (NCT04577404, NCT04569084).

> **"Circa il 15% dei pazienti con SLA ha una storia familiare per la malattia o per FTD. Le potenzialità della terapia genica quindi potrebbero essere rilevanti"**

- **Neuroinfiammazione.** Il ruolo della via del complemento è ormai noto nella SLA. I pazienti affetti da SLA mostrano elevati livelli di C3 attivato, una proteina della cascata del complemento, alla giunzione neuromuscolare (Bahia El Idrissi N et al., 2016) e numerosi studi suggeriscono che è probabile che questo livello elevato di C3 presente in tutto il sistema motorio contribuisca alla neuroinfiammazione cronica e alla morte dei motoneuroni (Lee et al., 2018). Attualmente è in corso uno studio di Fase 2 (Trial APL2-ALS-206) mirato a valutare l'effetto di pegcetacoplan, con infusione sottocute due volte a settimana, una molecola che agisce inibendo l'attività di C3 nella via del complemento.

Masitinib, un inibitore orale della tirosin-chinasi, ha dimostrato un'attività preclinica promettente nei modelli di ratto G93ASOD1, esercitando la neuroprotezione attraverso le sue proprietà immunomodulanti e in particolare mirando all'attività della microglia, dei macrofagi e dei mastociti, sia nel sistema nervoso centrale che periferico. Uno studio di fase 2 controllato con placebo ha dimostrato un rallentamento del declino di ALSFRS-R in una sottopopolazione di pazienti con SLA "normal progressors" (cioè pazienti con un declino di ALSFRS-R <1,1 punti/mese), ma non nei "fast progressors" (Mora et al., 2019). A febbraio 2022 è iniziato il reclutamento per lo studio di fase 3 (AB19001) mirato a valutare l'efficacia di masitnib (vs placebo) in un'ampia popolazione di pazienti.

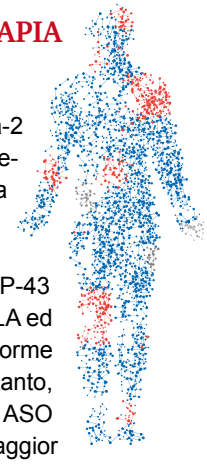
- **Apoptosi.** L'acido tauroursodesossicolico (TUDCA) è un acido biliare idrofilo, normalmente prodotto endogeno nell'uomo nel fegato, dalla coniugazione della taurina all'acido ursodesossicolico (UDCA). È comunemente usato per il trattamento delle malattie epatiche colestatiche croniche e per i calcoli biliari. La somministrazione cronica di TUDCA nell'uomo è sicura e ben tollerata. TUDCA riduce l'aumento anomalo dell'attività della caspasi e modula negativamente la via mitocondriale (Amaral et al., 2009; Rodrigues e Steer, 2001; Vaz et al., 2015). Uno studio di fase 2b controllato con placebo con TUDCA somministrato per via orale ha mostrato una riduzione del declino di ALSFRS-R in una piccola serie di pazienti con SLA (Elia et al., 2016). È attualmente in corso un trial di fase 3 più ampio per stabilire l'efficacia del farmaco (NCT03800524). È inoltre in corso un trial di fase 3 (Studio PHOENIX) con AMX0035 mirato alla riduzione del processo apoptotico nella SLA mediante una combinazione di TUDCA e fenilbutirrato di sodio (PB) (Paganoni et al., 2020), una piccola molecola che agisce sui segnali interni dei mitocondri e del reticolo endoplasmatico.

- **Altri meccanismi.** Reldesemtiv (CK-2127107) è un attivatore della troponina del muscolo scheletrico (FSTA) che mira a rallentare il peggioramento della funzione muscolare nei pazienti con SLA. Reldesemtiv è progettato per legarsi e rallentare la velocità di rilascio del calcio dal complesso della troponina, una proteina regolatrice che svolge un ruolo essenziale nella contrazione delle fibre muscolari scheletriche veloci (Andrews et al., 2018). È attualmente in corso lo studio di fase 3 COURAGE-ALS, mirato a valutare l'efficacia di reldesemtiv (vs placebo) per via orale su un ampio gruppo di pazienti affetti da SLA.

Approcci genetici

Circa il 15% dei pazienti affetti da SLA presenta una storia familiare di SLA o FTD. Questi dati sono indicativi del fatto che la terapia genetica ha un potenziale ruolo altamente rilevante per il trattamento della SLA.

- **Gene *SOD1*.** Il primo studio clinico con terapia genica in pazienti affetti da SLA si basava su un oligonucleotide antisenso (ASO) (ISIS 333611) mirato al gene *SOD1* (Miller et al., 2013), somministrato per via intratecale, i cui risultati promettenti hanno posto le basi per lo svolgimento di uno studio di fase 1-2 con l'ASO tofersen (BIIB067) (vs placebo) su un ampio numero di pazienti affetti da SLA. I risultati della fase 2 sono stati presentati nel 2019 (Miller et al., 2020): è stata evidenziata una diminuzione statisticamente significativa dei livelli di proteina SOD1 nel liquido cerebrospinale dei pazienti trattati e un trend positivo nel rallentare il declino funzionale (misurato con la scala ALSFRS-R), la perdita di forza muscolare e la riduzione della funzionalità respiratoria nel braccio trattato con la dose di 100 mg di tofersen rispetto al placebo. Il trattamento ha mostrato anche una riduzione dei livelli di



neurofilamenti (un marcatore apparente dell'attività della malattia) rispetto al placebo. Nell'ottobre 2021 sono stati presentati i risultati della fase 3 del trial multicentrico con tofersen (VALOR 233AS101, NCT02623699): seppure l'endpoint primario non sia stato raggiunto, tendenze positive sono state osservate per alcuni endpoint secondari (es. respiratorio, funzione motoria, neurofilamenti) sulla coorte di pazienti "fast progressors", autorizzandone pertanto l'accesso a uso nominale nell'attesa della conclusione di ulteriori analisi.

- **Gene *C9orf72*.** Nel 2021 si è concluso lo studio di fase 1 con un altro ASO (NCT03626012), somministrato per via intratecale, il cui bersaglio è il gene *C9orf72* (Tran, H et al. 2022). A differenza di *SOD1*, le cui mutazioni provocano un guadagno di funzione della proteina mutata, nel caso di *C9orf72* vengono considerati diversi meccanismi patogenetici, inclusa la perdita di funzione causata da una down regulation della trascrizione del gene, rendendo più incerto questo approccio. Lo studio di fase 1 ha mostrato la fattibilità sull'uomo e si è in attesa di poter procedere alle fasi di studio successive.

- **Gene *FUS*.** È attualmente in corso uno studio (FUS-ALS - NCT047689723) di fase 1-3 mirato a valutare l'efficacia della molecola antisenso ION363 (Jacifusen), somministrata per via intratecale nei pazienti portatori della mutazione del gene *FUS*, con l'obiettivo di ridurre la produzione della proteina FUS (Fused in Sarcoma).

- **Gene *ATX-2*.** Sulla base di promettenti risultati sul modello animale (Becker et al., 2017, Scoles et al., 2017), nel 2020 è iniziato, ed è tuttora in corso, lo studio di fase 1 sull'utilizzo dell'ASO BIIB105, somministrato per via intratecale, nei pazienti affetti da SLA con e senza espansioni poli-CAG nel gene *ATX-2*. Il razionale di agire sull'atassina-2 nella SLA è duplice. In primo luogo, le espansioni delle poliglutammine nell'atassina-2 aumentano il rischio di SLA nei portatori. In secondo luogo, studi su modelli di lievito e mosca hanno mostrato che l'atassina-2 promuove l'aggregazione e la tossicità della proteina TDP-43 (Elden et al., 2010). La proteina TDP-43 è implicata nella maggior parte dei casi di SLA ed è considerata un endpoint comune sia nelle forme genetiche che sporadiche della malattia. Pertanto, la riduzione dell'espressione di *ATX-2* con un ASO potrebbe potenzialmente avvantaggiare la maggior parte delle persone con SLA.

APPROCCI TERAPEUTICI SPERIMENTALI CON CELLULE STAMINALI

Le terapie cellulari hanno generato un diffuso interesse come potenziale approccio terapeutico nella SLA perché potenzialmente mirano a molteplici meccanismi patogeni e potrebbero sostituire le cellule perse o malate. Negli ultimi 20 anni, nel mondo sono stati numerosi i tentativi terapeutici e hanno talora visto coinvolta anche l'Italia, basati sull'utilizzo di cellule staminali neurali, mesenchimali ed ematopoietiche, ma a oggi non sono ancora riportati risultati positivi di nessun trial di fase 2 o 3 (Posizione del GdS SIN sulle malattie del motoneurone, aprile 2019). Ulteriori studi sono pertanto necessari. In particolare, nel 2021 sono stati resi pubblici i risultati del trial di fase 3 NurOwn (NCT03280056), il cui endpoint primario (rallentamento della progressione della malattia) non ha raggiunto la significatività statistica. È tuttavia attualmente in corso un'ulteriore fase di studio.

Ringraziamento
Un ringraziamento al Dott. Filippo De Mattei per il contributo alla realizzazione della tabella.

Bibliografia

1. Meininger V. *ALS, what new 144 years after Charcot? Arch Ital Biol*. 2011 Mar; 149(1): 29-37. doi: 10.4449/aib.v149i1.1265.
1. Al-Chalabi A, Calvo A, Chio A, Colville S, Ellis CM, Hardiman O, Heverin M, Howard RS, Huisman MHB, Keren N, Leigh PN, Mazzini L, Mora G, Orrell RW, Rooney J, Scott KM, Scotton WJ, Seelen M, Shaw CE, Sidle KS, Swingler R, Tsuda M, Veldink JH, Visser AE, van den Berg LH, Pearce N. *Analysis of amyotrophic lateral sclerosis as a multistep process: a population-based modelling study*. Lancet Neurol 2014; 13, 1108–1113. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70219-4.
2. Chiò A, Mazzini L, D'Alfonso S, Corrado L, Canosa A, Moglia C, Manera U, Bersano E, Brunetti M, Barberis M, Veldink JH, van den Berg LH, Pearce N, Sproviero W, McLaughlin R, Vajda A, Hardiman O, Rooney J, Mora G, Calvo A, Al-Chalabi A. *The multistep hypothesis of ALS revisited: The role of genetic mutations*. Neurology 2018; 91, e635–e642. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005996.
3. Chiò A, Calvo A, Moglia C, Mazzini L, Mora G., *PARALS study group*. Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2011a; 82, 740–746. https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.235952.
4. Chiò A, Moglia C, Canosa A, Manera U, D'Ovidio F, Vasta R, Grassano M, Brunetti M, Barberis M, Corrado L, D'Alfonso S, Iazzolino B, Peotta L, Sarnelli MF, Solara V, Zucchetti JP, De Marchi F, Mazzini L, Mora G, Calvo A. *ALS phenotype is influenced*

segue a pagina 30

1

TABELLA 1 Elenco dei trial farmacologici in atto nella SLA

Codice Trial	Paesi coinvolti	Tipo di trial	Molecole	Meccanismo d'azione	Via di somministrazione	Stato	Outcome
ECCITOSSICITÀ							
NCT03020797	USA	Non applicabile	Perampanel	Antagonista recettori AMPA	Orale	Reclutamento attivo	Sicurezza ed efficacia
STRESS OSSIDATIVO							
NCT04577404	USA, Canada, Giappone, Francia, Germania, Italia, Svizzera	Fase 3	MT-1186 (Oral Edaravone)	Free radical scavenger	Orale	Reclutamento attivo	Sicurezza ed efficacia
NCT04569084	USA, Canada, Giappone, Corea del Sud, Germania, Italia	Fase 3	MT-1186 (Oral Edaravone)	Free radical scavenger	Orale	Reclutamento attivo	Sicurezza ed efficacia
NCT05151471	USA	Fase 3	MT-1186 (Oral Edaravone)	Free radical scavenger	Orale	Reclutamento attivo	Sicurezza ed efficacia
NCT05039099	USA, Canada, Corea del Sud, Svezia, Germania	Fase 2	AP-101	Anticorpo monoclonale con target *SOD1*	Endovenosa	Reclutamento attivo	Sicurezza, tollerabilità, farmacodinamica e farmacocinetica
NCT04762589	Estonia, Lettonia, Paesi Bassi, Svezia	Fase 2	RT001 (acido linoleico modificato)	RT001 può proteggere le cellule dalla perossidazione lipidica	Orale	Reclutamento attivo	Efficacia, sicurezza a lungo termine e tollerabilità
NCT03293069	Francia	Fase 2-3	Deferiprone	Chelante del ferro, riduzione stress ossidativo	Orale	Reclutamento attivo	Efficacia (CAFS e ALS-FRS)
NCT04436510	USA.	Fase 2-3	Verdiperstat	Inibitore della mieloperossidasi	Orale	In corso	Efficacia (Disease Progression, Respiratory Function, Muscle Strength, Survival)
DISFUNZIONE MITOCONDRIALE							
NCT04615923	USA	Fase 2, Fase 3	Pridopidina	Agonista selettivo del recettore Sigma1, molecola chaperon	Orale	In corso	Sicurezza ed efficacia
AUTOFAGIA E CONTROLLO PROTEICO							
NCT04744532	Giappone	Fase 1	Bosutinib	Inibitore delle tirosinchinasi Abl e Src. Promuove l'autofagia. Migliora la clearance degli aggregati proteici neurotossici neuronali	Orale	Reclutamento attivo	Sicurezza e tollerabilità
NCT04948645	USA, Canada	Fase 1	ABBVCLS-7262	Attivatore di EIF2b fattore di iniziazione eucariotica	Orale	Reclutamento attivo	Sicurezza, tollerabilità e farmacocinetica
NCT05006352	USA, Paesi Bassi	Fase 1	DNL343	Attivatore di EIF2b fattore di iniziazione eucariotica	Orale	Reclutamento attivo	Sicurezza, farmacocinetica e farmacodinamica

TABELLA 1 Elenco dei trial farmacologici in atto nella SLA

Codice Trial	Paesi coinvolti	Tipo di trial	Molecole	Meccanismo d'azione	Via di somministrazione	Stato	Outcome
NCT04840823	Canada	Fase 1, Fase 2	Enoxacin	Antibiotico ad ampio spettro. Mirato alla via DICER, che supporta la regolazione corretta dei microRNA	Orale	Reclutamento attivo	Sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica e farmacodinamica
NCT03580616	USA	Fase 2	L-Serina	BMAA inibitore	Orale	Reclutamento attivo	Sicurezza, tollerabilità ed efficacia (basata su ALS-FRS, EON e FVC)
NCT03693781	Italia	Fase 2	Colchicina	Promuove HSPB8	Orale	In corso	ALSFRS-R
NCT03359538	Italia	Fase 2	Rapamicina	Inibitore mTorC1 e attivatore di proteine di degradazione	Orale	In corso	Numero dei T-reg
NEUROINFIAMMAZIONE							
NCT04569435	USA, Canada	Fase 2	ANX005	Ab ricombinante umano contro C1q	Endovenosa	Reclutamento attivo	Sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica e farmacodinamica
NCT05039268	Australia	Fase 2	3K3A-APC Protein	Variante geneticamente modificata di APC ricombinante	Endovenosa	Reclutamento attivo	Sicurezza, farmacocinetica
NCT04579666	USA, Australia, Europa, UK, Giappone	Fase 2	Pegcetacoplan (APL-2)	Inibitore della proteina C3	Sottocutanea	Reclutamento attivo	Sicurezza ed efficacia
NCT05218668	USA	Fase2, Open label	Fasudil (WP-0512)	Inibitore Rho chinasi	Orale	Reclutamento attivo	Sicurezza, efficacia, e studio dei biomarker
NCT04066244	USA Finlandia, Svezia	Fase 2	BLZ945	Inibitore CSF-1	Orale	Reclutamento attivo	Sicurezza e meccanismo
NCT04057898	USA, Canada	Fase 2, Fase 3	Ibudilast (Former MN-166)	Inibitore di PDE-4 e -10 e MIF	Orale	Reclutamento attivo	Efficacia (ALSFRS, survival)
NCT05105958	Svizzera	Fase 2	Tideglusib	Inibitore della glicogeno sintasi chinasi 3 (GSK3-β)	Orale	In partenza	Sicurezza e Tollerabilità
NCT04436497	USA	Fase 2-3	Zilucoplan	Inibitore del complemento C5	Sottocutanea	In corso	Sicurezza ed efficacia
NCT04788745	Australia, UK, Paesi Bassi	Fase 2 (open label)	Trimetazidina dicloridrato	Modulatore metabolico che migliora i livelli di glucosio e il metabolismo mitocondriale, promuove la rigenerazione del nervo esercitando un effetto antinfiammatorio e antiossidante	Orale	Reclutamento attivo	Sicurezza ed efficacia
NCT04322149	USA, Canada	Fase 2	AT-1501	Ab monoclonale umano antagonista di CD40L	Endovenosa	In corso	Sicurezza e tollerabilità

TABELLA 1 Elenco dei trial farmacologici in atto nella SLA

Codice Trial	Paesi coinvolti	Tipo di trial	Molecole	Meccanismo d'azione	Via di somministrazione	Stato	Outcome
NCT05053035	USA	Fase 2	AL001	Anticorpo monoclonale ricombinante umano IgG1anti-sortilina (SORT1)	Endovenosa	Reclutamento attivo	Sicurezza e tollerabilità, PK, PD
NCT03792490	Germania, Francia, Svizzera	Fase 2	Fasudil	Inibitore rho chinasi	Endovenosa	Reclutamento attivo	Sicurezza e tollerabilità
NCT03127267	Canada	Fase 3	Masitinib	Inibitore tirosin-chinasi	Orale	Reclutamento attivo	Efficacia (ALSFRS-R)
NCT04055623	USA	Fase 2	T-regs autologo+ Interleuchina-2	Modula il sistema immunitario	Endovenosa	In corso	Cambiamenti in T-regs
NCT03652805	Israele	Fase 1, Fase 2	IPL344	Attivatore PI3K-Akt	Endovenosa	In corso	Sicurezza e tollerabilità
NCT03755167	Israele	Fase 2	IPL344	Attivatore PI3K-Akt	Endovenosa	Reclutamento attivo	Sicurezza e tollerabilità
NCT03766321	Italia	Fase 2	Trapianto di microbiota fecale	Modula il sistema immunitario	Infusione digiunale	In corso	Aumento nel numero di T-reg
APOPTOSI							
NCT03800524	Europa	Fase 3	Acido tauroursodesossicolico (TUDCA)	Anti-apoptotico, inibitore della caspasi-3	Orale	Reclutamento attivo	Efficacia (sopravvivenza, ALSFRS-R, MRC, ALSAQ-40)
NCT04987671	USA	Fase 1-2	AMX0035 (Fenilbutirrato + Acido tauroursodesossicolico)	Anti-apoptotico	Orale	Reclutamento attivo	Farmacocinetica e farmacodinamica
NCT05021536	USA, Porto Rico	Fase 3	AMX0035 (Fenilbutirrato + Acido tauroursodesossicolico)	Anti-apoptotico	Orale	Reclutamento attivo	Efficacia
ALTRI MECCANISMI							
NCT04505358	USA	Fase 2	PU-AD	Inibitore della molecola chaperone heat shock protein 90	Orale	In partenza	Attività biologica, sicurezza e farmacocinetica
NCT04326283	Corea del Sud	Fase 1, Fase 2	Trametinib (SNR1611)	MEK Inibitore che riduce la via MAPK/ERK	Orale	Reclutamento attivo	Sicurezza, tollerabilità, efficacia
NCT04944784	USA, Canada, Australia, Europa, UK	Fase 3	Reldesemtiv	Attivazione del complesso della troponina	Orale	Reclutamento attivo	Efficacia (ALS-FSR) e sicurezza
NCT04098406	Australia	Fase 2	CNM-Au8	Nanoparticelle elementari d'oro. Per supporatre le reazioni energetiche cellulari	Orale	Reclutamento attivo	Efficacia in peggioramento muscolare misurato con EMG e FVC
NCT04414345	USA	Fase 2-3	CNM-Au8	Nanoparticelle elementari d'oro. Per supporatre le reazioni energetiche cellulari	Orale	In corso	Efficacia

TABELLA 1 Elenco dei trial farmacologici in atto nella SLA

Codice Trial	Paesi coinvolti	Tipo di trial	Molecole	Meccanismo d'azione	Via di somministrazione	Stato	Outcome
NCT04297683	USA	Fase 2, Fase 3	1) Zilucoplan 2) Verdiperstat 3) CNM-Au8 4) Pridopidina 5) SLS-005 trealosio	1) Inibitore del complemento C5. 2) Inibitore irreversibile della mieloperossidasi. 3) Nanoparticelle elementari d'oro. Per supportare le reazioni energetiche cellulari. 4) Antagonista del recettore D_2della dopamina. 5) Disaccaride che attraversa la barriera ematoencefalica stabilizzando le proteine e attivando l'autofagia	1) Sottocutaneo 2) Orale 3) Orale 4) Orale 5) Endovenoso	Reclutamento attivo	Sicurezza ed efficacia
NCT02437110	USA	Fase 1	Darunavir Ritonavir Dolutegravir Tenofovir alafenamide (TAF)	Anti-retrovirale	Orale	Reclutamento attivo	Valutazione di come un antiretrovirale può sopprimere i livelli ematici di HERV-K RNA (1.000 copie/ml); sicurezza
NCT05193994	Australia	Fase 3	Triumeq (dolutegravir 50 mg, abacavir 600 mg, lamivudina 600 mg)	Anti-retrovirale	Orale	In partenza	Efficacia
NCT05163886	USA	Fase 2	LAM-002A	Inibitore altamente selettivo di PIKfyve chinasi	Orale	Reclutamento attivo	Sicurezza, tollerabilità, effetto biologico
NCT03272503	Canada	Fase 2	Pimozide	Antagonista recettori D_2, D_3, D_4	Orale	Reclutamento attivo	ALSFRS-R
NCT03690791	Australia	Fase 3	Cannabis	Antiossidante, antinfiammatorio	Orale	Reclutamento attivo	Efficacia (ALSFRS-R, FVC)
NCT04391361	Cina	Fase 2	Scopolamina, atropina, edaravone e dexmedetomidina	Blocco dei recettori colinergici	Endovenosa	In partenza	Sicurezza ed efficacia
NCT04302870	UK	Fase 2, Fase 3	Studio multi arm: 1) Memantina cloridrato. 2) Trazodone cloridrato. 3) Placebo	Memantina: antagonista non competitivo dei recettori NMDA; Trazodone: antagonista recettori 5-HT2A	Orale	Reclutamento attivo	Efficacia
NCT04220021	USA	Fase 2	Metformina	Riduzione della fosforilazione di PKR e dei livelli di proteina RAN	Orale	Reclutamento attivo	Sicurezza ed efficacia

TABELLA 1 Elenco dei trial farmacologici in atto nella SLA

Codice Trial	Paesi coinvolti	Tipo di trial	Molecole	Meccanismo d'azione	Via di somministrazione	Stato	Outcome
GENETICA							
NCT04632225	USA, Corea del Sud	Fase 2	Engensis	DNA plasmide non-virale che codifica per il gene *HGF*	Intramuscolo	Reclutamento attivo	Sicurezza e tollerabilità
NCT05176093	USA	Fase 2	Engensis	DNA plasmide non-virale che codifica per il gene *HGF*	Intramuscolo	Reclutamento attivo	Sicurezza a lungo termine
NCT04768972	USA, Canada, Belgio, UK	Fase 3	ION363	ASO mirato contro mRNA FUS mutate	Intratecale	Reclutamento attivo	Efficacia, sicurezza, farmacocinetica e farmacodinamica
NCT03070119	USA, Canada, Nuova Zelanda Europa, UK, Canada, Giappone	Fase 3	BIIB067 (Tofersen)	ASO mirato contro mRNA *SOD1*	Intratecale	In corso	Sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica, efficacia
NCT04856982	USA, Australia, Europa, UK, Canada, Brasile, Corea del Sud, Giappone	Fase 3	BIIB067 (Tofersen)	ASO mirato contro mRNA *SOD1*	Intratecale	Reclutamento attivo	Efficacia in adulti presintomatici con mutazione del gene *SOD1*
NCT04288856	Nord America, Europa	Fase 1 (open label)	BIIB078	ASO mirato contro mRNA *C9orf72*	Intratecale	In corso	Sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica, efficacia
NCT04494256	USA, Canada, Italia, Paesi Bassi	Fase 1	BIIB105	ASO che lega mRNA di atassina-2 e media la sua degradazione, che implica la riduzione dei livelli di proteina atassina-2	Intratecale	Reclutamento attivo	Sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica
NCT04931862	Australia, Canada, Israele, Paesi Bassi, UK	Fase 1, Fase 2	WVE-004	ASO mirato su *C9orf72*	Intratecale	Reclutamento attivo	Sicurezza, farmacocinetica, farmacodinamica

segue da pagina 25

by age, sex, and genetics: A population-based study. Neurology 2020; https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008869.
5. Petrov D, Mansfield C, Moussy A, Hermine O. *ALS Clinical Trials Review: 20 Years of Failure*. Are We Any Closer to Registering a New Treatment? Front. Aging Neurosci 2017; 9, 68. https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00068.
6. Chiò A, Mazzini L, Mora G. *Disease-modifying therapies in amyotrophic lateral sclerosis*. Neuropharmacology 2020; 167: 107986. doi: 10.1016/j.neuropharm.2020.107986.
7. van den Berg LH, Sorenson E, Gronseth G et al; Arlie House ALS Clinical Trials Guidelines Group. *Revised Airlie House consensus guidelines for design and implementation of ALS clinical trials*. Neurology 2019; 92(14):e1610. doi: 10.1212/WNL.0000000000007242
8. Division of Neurology Products, Center for Drug Evaluation and Research. *Amyotrophic Lateral Sclerosis: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry*. US Food and Drug Administration; September 2019. Accessed July 14, 2020. www.fda.gov/media/130964/.
9. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V. *Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis*. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. Lancet 1996; 347, 1425–1431. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)91680-3.
10. Dorst J, Ludolph AC, Huebers A. *Disease-modifying and symptomatic treatment of amyotrophic lateral sclerosis*. Ther. Adv. Neurol. Disord. 2018; 11, 1756285617734734. https://doi.org/10.1177/1756285617734734.
11. Dyer AM, Smith A. *Riluzole 5 mg/mL oral suspension: for optimized drug delivery in amyotrophic lateral sclerosis*. Drug Des. Devel. Ther 2017; 11, 59–64. https://doi.org/10.2147/DDDT.S123776.
12. de Carvalho M, Pinto S, Costa J, Evangelista T, Ohana B, Pinto A. *A randomized, placebo-controlled trial of memantine for functional disability in amyotrophic lateral sclerosis*. Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot.

Neuron Dis 2010; 11, 456–460. https://doi.org/10.3109/17482968.2010.498521.
13. Levine TD, Bowser R, Hank N, Saperstein D. *A pilot trial of memantine and riluzole in ALS: correlation to CSF biomarkers*. Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis 2010; 11, 514–519. https://doi.org/10.3109/17482968.2010.513052
14. 24 May 2019, EMA/CHMP/290284/2019, Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP
15. Bahia El Idrissi N, Bosch S, Ramaglia V, Aronica E, Baas F, Troost D. *Complement activation at the motor end-plates in amyotrophic lateral sclerosis*. J Neuroinflammation. 2016 Apr 7;13(1):72. doi: 10.1186/s12974-016-0538-2. PMID: 27056040; PMCID: PMC4823861.
16. Lee JD, Levin SC, Willis EF, Li R, Woodruff TM, Noakes PG. *Complement components are upregulated and correlate with disease progression in the TDP-43Q331K mouse model of amyotrophic lateral sclerosis*. J Neuroinflammation. 2018 Jun 1; 15(1): 171. doi: 10.1186/s12974-018-1217-2. PMID: 29859100; PMCID: PMC5984816.
17. Mora JS, Genge A, Chiò A, Estol CJ, Chaverri D, Hernández M, Marín S, Mascias J, Rodriguez GE, Povedano M, Paipa A, Dominguez R, Gamez J, Salvado M, Lunetta C, Ballario C, Riva N, Mandrioli J, Moussy A, Kinet J-P, Auclair C, Dubreuil P, Arnold V, Mansfield CD, Hermine O, AB10015 STUDY GROUP. *Masitinib as an add-on therapy to riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized clinical trial*. Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener 2019; 1–10. https://doi.org/10.1080/21678421.2019.1632346.
18. Amaral JD, Viana RJS, Ramalho RM, Steer CJ, Rodrigues CMP. *Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid*. J. Lipid Res 2009; 50, 1721–1734. https://doi.org/10.1194/jlr.R900011-JLR200.
19. Rodrigues CM, Steer CJ. *The therapeutic effects of ursodeoxycholic acid as an anti-apoptotic agent*. Expert Opin. Investig. Drugs 2001; 10, 1243–1253. https://doi.org/10.1517/13543784.10.7.1243
20. Vaz AR, Cunha C, Gomes C, Schmucki N, Barbosa M, Brites D. *Glycoursodeoxycholic acid reduces matrix metalloproteinase-9 and caspase-9 activation in a cellular model of superoxide dismutase-1 neurodegeneration*. Mol. Neurobiol 2015; 51, 864–877. https://doi.org/10.1007/s12035-014-8731-8.
21. Elia AE, Lalli S, Monsurrò MR, Sagnelli A, Taiello AC, Reggiori B, La Bella V, Tedeschi G, Albanese A. *Tauroursodeoxycholic acid in the treatment of patients with amyotrophic lateral sclerosis*. Eur. J. Neurol 2016; 23, 45–52. https://doi.org/10.1111/ene.12664.
22. Paganoni S, Macklin EA, Hendrix S, Berry JD, Elliott MA, Maiser S, Karam C, Caress JB, Owegi MA, Quick A, Wymer J, Goutman SA, Heitzman D, Heiman-Patterson T, Jackson CE, Quinn C, Rothstein JD, Kasarskis EJ, Katz J, Jenkins L, Ladha S, Miller TM, Scelsa SN, Vu TH, Fournier CN, Glass JD, Johnson KM, Swenson A, Goyal NA, Pattee GL, Andres PL, Babu S, Chase M, Dagostino D, Dickson SP, Ellison N, Hall M, Hendrix K, Kittle G, McGovern M, Ostrow J, Pothier L, Randall R, Shefner JM, Sherman AV, Tustison E, Vigneswaran P, Walker J, Yu H, Chan J, Wittes J, Cohen J, Klee J, Leslie K, Tanzi RE, Gilbert W, Yeramian PD, Schoenfeld D, Cudkowicz ME. *Trial of Sodium Phenylbutyrate-Taurursodiol for Amyotrophic Lateral Sclerosis*. N Engl J Med. 2020 Sep 3; 383(10): 919-930. doi: 10.1056/NEJMoa1916945. PMID: 32877582.
23. Andrews JA, Miller TM, Vijayakumar V, Stoltz R, James JK, Meng L, Wolff AA, Malik FI. *CK-2127107 amplifies skeletal muscle response to nerve activation in humans*. Muscle Nerve 2018; 57, 729–734. https://doi.org/10.1002/mus.26017
24. Miller TM, Pestronk A, David W, Rothstein J, Simpson E, Appel SH, Andres PL, Mahoney K, Allred P, Alexander K, Ostrow LW, Schoenfeld D, Macklin EA, Norris DA, Manousakis G, Crisp M, Smith R, Bennett CF, Bishop KM, Cudkowicz ME. *An antisense oligonucleotide against SOD1 delivered intrathecally for patients with SOD1 familial amyotrophic lateral sclerosis: a phase 1, randomised, first-in-man study*. Lancet Neurol 2013; 12, 435–442. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70061-9
25. Miller T, Cudkowicz M, Shaw PJ, Andersen PM, Atassi N, Bucelli RC, Genge A, Glass J, Ladha S, Ludolph AL, Maragakis NJ, McDermott CJ, Pestronk A, Ravits J, Salachas F, Trudell R, Van Damme P, Zinman L, Bennett CF, Lane R, Sandrock A, Runz H, Graham D, Houshyar H, McCampbell A, Nestorov I, Chang I, McNeill M, Fanning L, Fradette S, Ferguson TA. *Phase 1-2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS.* N Engl J Med 2020 Jul 9; 383(2)109-119. doi: 10.1056/NEJMoa2003715. PMID: 32640130.
26. Tran H, Moazami MP, Yang H et al. *Suppression of mutant C9orf72 expression by a potent mixed backbone antisense oligonucleotide*. Nat Med 2022; 28, 117–124. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01557-6.
27. Becker LA, Huang B, Bieri G, Ma R, Knowles DA, Jafar-Nejad P, Messing J, Kim HJ, Soriano A, Auburger G, Pulst SM, Taylor JP, Rigo F, Gitler AD. *Therapeutic reduction of ataxin-2 extends lifespan and reduces pathology in TDP-43 mice*. Nature 2017; 544, 367–371. https://doi.org/10.1038/nature22038.
28. Scoles DR, Meera P, Schneider MD, Paul S, Dansithong W, Figueroa KP, Hung G, Rigo F, Bennett CF, Otis TS, Pulst SM. *Antisense oligonucleotide therapy for spinocerebellar ataxia type 2*. Nature. 2017 Apr 20; 544(7650): 362-366.
29. Elden AC, Kim HJ, Hart MP, Chen-Plotkin AS, Johnson BS, Fang X, Armakola M, Geser F, Greene R, Lu MM, Padmanabhan A, Clay-Falcone D, McCluskey L, Elman L, Juhr D, Gruber PJ, Rüb U, Auburger G, Trojanowski JQ, Lee VM, Van Deerlin VM, Bonini NM, Gitler AD. *Ataxin-2 intermediate-length polyglutamine expansions are associated with increased risk for ALS*. Nature 2010 Aug 26; 466(7310): 1069-75.
30. Posizione del GdS SIN sulle malattie del motoneurone. Aprile 2019.

IN BREVE

I Disturbi Fittizi (Factitious Disorders) sono attualmente classificati nell'ambito dei Disturbi da Sintomi Somatici. L'elemento fondamentale dei Disturbi Fittizi è la finzione, ovvero la simulazione di disturbi medici o psichiatrici. L'origine della simulazione, però, è considerata involontaria e inconsapevole, a differenza della Simulazione a scopo di vantaggio economico o relazionale (identificabile come Malingering). Negli USA e nel Regno Unito, i Disturbi Fittizi hanno destato sempre maggiore attenzione da parte dei media, a causa delle implicazioni in ambito medico-legale e in considerazione degli ingenti costi che determinano sui sistemi sanitari. Questa review analizza l'inquadramento, i meccanismi patogenetici, i costi e le implicazioni medico-legali, nella speranza di destare una nuova consapevolezza del problema

L'AUTORE

Marco Onofrj

Clinica Neurologica, Dipartimento di Neuroscienze, Imaging e Scienze Cliniche, Università "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara

Disturbo fittizio o da simulazione

Riconoscere la rilevanza del Factitious disorder anche nel Sistema Sanitario Italiano

Il Factitious Disorder indica una categoria di disturbi mentali caratterizzati dalla simulazione di patologie mediche o psichiatriche e la possibile traduzione in italiano è "Disturbo Fittizio" (1).

DEFINIZIONI

La definizione ICD 10 (2) dei Disturbi Fittizi li descrive come "…condizioni in cui un paziente produce intenzionalmente o finge sintomi fisici o psicologici...senza evidente vantaggio secondario". Il Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders-5 (DSM-5) (1), stabilisce che "la motivazione che induce questo comportamento è l'assunzione del ruolo del malato" ma, nonostante la finzione e la simulazione siano elementi fondamentali per la diagnosi, il manuale stabilisce anche che "l'accertamento dell'intenzione conscia (della simulazione) non è possibile" e la diagnosi è legata alla possibilità, spesso casuale, di cogliere il paziente in flagrante. Pertanto, le linee guida riconoscono come criteri diagnostici la finzione e l'apparente mancanza di incentivi esterni (vantaggio secondario/secondary gain). Allo stesso tempo, però, le linee guida stabiliscono, paradossalmente, che la finzione non può essere accertata in maniera affidabile. Il DSM-5 stabilisce chiaramente che "alcuni aspetti dei Disturbi Fittizi possono rappresentare un comportamento criminale" (1).

La linea guida, o definizione operativa, più dettagliata, per il riconoscimento del Factitious Disorder/Disturbo Fittizio, è pubblicata dal DSM IV-TR (3):

L'origine fittizia di un disturbo mentale o di una condizione medica dovrebbe essere sospettata quando, durante l'ospedalizzazione, dovesse verificarsi la presenza combinata di due o più delle seguenti condizioni:

- *presentazione atipica o drammatica della condizione medica in questione, non conforme con l'usuale presentazione della stessa;*
- *presenza di Pseudologia Fantastica (menzogna patologica);*
- *comportamento oppositivo in reparto (scarsa compliance alle direttive di reparto, atteggiamento oppositivo nei confronti del personale medico e infermieristico);*
- *evidenza di multipli interventi terapeutici/diagnostici (es. multipli interventi chirurgici);*
- *storia di peregrinazione tra diverse strutture ospedaliere/ richieste di consulto;*
- *fluttuazione dell'andamento clinico, con sviluppo rapido di "complicanze" o di nuove condizioni patologiche una volta che gli accertamenti comincino a dare risultati negativi.*

Il Disturbo Fittizio può anche presentarsi nella forma "per procura" (by proxy). In questo caso, la richiesta di attenzioni mediche è trasposta a una terza persona (spesso bambini) di cui il soggetto con Disturbo Fittizio si prende cura. Usando farmaci, manipolazioni fisiche o diretto avvelenamento, l'attuatore del disturbo induce condizioni patologiche vere o pretese, nella persona assistita. Recentemente, a sostituzione della definizione di "Factitious Disorder by Proxy", si è proposto di utilizzare l'espressione "Medical Child Abuse" (Abuso Infantile in contesto medico indotto) al fine di sottolineare, anche in questo caso, le implicazioni medico-legali e criminali del fenomeno (4,5)

I DATI EPIDEMIOLOGICI

Negli USA è stato calcolato che la prevalenza dei Disturbi Fittizi/Malingering rappresenti l'1% dei ricoveri ospedalieri, e vari tra il 10 e 30 % dei pazienti in cerca di risarcimento, con un costo stimato di circa 20 miliardi di dollari all'anno (4). La stima della prevalenza del fenomeno in Italia è limitata dal ridotto numero di studi epidemiologici a disposizione, nonché dalla tendenza dei clinici a non esplicitare la diagnosi. Nel 2013 uno studio effettuato presso l'Unità di Pediatria dell'Ospedale "A. Gemelli" di Roma e mirato a stimare la prevalenza di Disturbo Fittizio e Münchausen by Proxy in ambiente pediatrico, riporta una diagnosi di Disturbo Fittizio in 14/751 bambini osservati (1,8%) e di Münchausen by Proxy in 4/751 bambini (0,53%) (5,6). Non esistono studi statistici sul Disturbo Fittizio nelle Psichiatrie del nostro Paese, ed è anche per sollecitare l'approfondimento scientifico che il presente, e lo studio precedente in lingua inglese (7), sono stati prodotti. Nella nostra Clinica Neurologica la prevalenza, nell'ambito dei soli ricoveri, è tra lo 0,6 e il 2,5% all'anno.
Negli USA e in Inghilterra (UK), visti i costi per i sistemi sanitari, sono stati prodotti diversi programmi sui media tradizionali (radio o televisione) e sui social network per divulgare gli aspetti di questi disturbi. Nelle interviste con le persone affette, si è evidenziato come, spesso, un elemento centrale per la presa di coscienza e l'eventuale terapia sia stata l'esposizione a divulgazioni tramite programmi dei media pubblici. Solo dopo questa prima presa di coscienza, alcune delle persone affette hanno potuto analizzare le proprie motivazioni in termini di dipendenza, gratificazione nel successo dell'inganno, desiderio spasmodico di drammatizzazione istrionica, fornendo finalmente elementi introspettivi su questi disturbi.
Le revisioni più complete del Disturbo Fittizio sono state pubblicate da Bass e Wade (4), per il Regno Unito, e da Feldman e Yates (5), per gli USA, nel 2018. Nel 2021, Onofrj et al. hanno rivisto la casistica nazionale italiana, proponendo un'analisi preliminare dei costi, ma anche questo testo è in lingua inglese (7).

LE DESCRIZIONI IN LETTERATURA

Il libro "Dying to be ill, true histories of medical deception" (Morire dalla voglia di essere malato, storie vere di inganno medico) di MD Feldman e GP Yates, pubblicato nel 2018 (5), è stato accolto con entusiasmo dalla stampa scientifica internazionale. Il lavoro di Feldman, che è considerato il maggior esperto internazionale di Disordini Fittizi, è stato presentato, negli USA e in Inghilterra, da più di 200 riviste e quotidiani, e in programmi radiotelevisivi con diffusione internazionale. Il libro fornisce descrizioni in dettaglio di molteplici casi clinici, evidenziando la complessità dei disturbi psichiatrici e relazionali sottostanti, varianti dell'iterazione di comportamenti maladattivi, conseguenti al rinforzo di iniziali benefici dati dal ruolo (simulato) di malato, a disturbi dissociativi, disturbi borderline o schizoaffettivi, a comportamenti ingannatori guidati da disturbi di personalità sociopatica (1) (termine di classificazione del DSM-5 [1], comprendente l'accezione criminologica di personalità psicopatica).
Nei casi descritti da Feldman e Yates (5) risalta sempre il tentativo di comprendere le motivazioni del comportamento, anche nei casi segnati da comportamenti omicidiari, suicidari, da arresti con detenzioni prolungate. Compaiono inoltre interviste con tutori della legge, operatori sociali e sanitari, persone attive nel volontariato assistenziale e sociale, persone ingannate e frodate dalle richieste di aiuto tramite social media, interviste con le vittime dei casi "by proxy", che mettono in evidenza la sofferenza inferta da persone affette da Disturbo Fittizio. Compaiono diversi casi caratterizzati da interventi chirurgici demolitivi in assenza di patologia e viene descritta tutta la complessa procedura legale conseguente. Una parte importante del libro è dedicata al Medical Child Abuse o Factitious by Proxy (5), sottolineando come spesso non appaia credibile che un genitore possa mettere in atto comportamenti abusivi nei riguardi dei figli, e che, in base a questo presupposto, i casi osservati tardino a essere presi nella debita considerazione. Riassumendo le

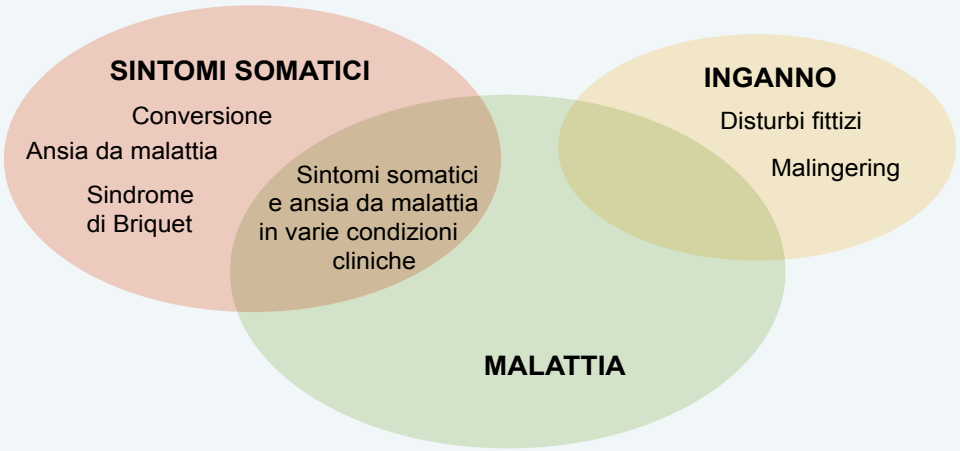


FIGURA 1 **Il possibile "continuum" tra disturbi da sintomi somatici, la sovrapposizione di sintomi psicogenici a malattie organiche, e i Disturbi fittizi, come ipotizzato da Feldman e Yates**
Fonte: modificata da Feldman e Yates, 2018

motivazioni legali che hanno portato a preferire il termine Medical Child Abuse (Abuso Infantile tramite condizione medica dissimulata), Feldman e Yates (5) pongono in risalto la valenza criminale degli atti: "Un bambino soffocato con un cuscino è la vittima di un assalto omicida. Un bambino che muore per convulsioni causate da somministrazioni di soluzioni saline è stato avvelenato a morte, e anche questo è un assalto omicida. È Medical Child Abuse la condizione in cui il bambino sopravvive all'assalto, viene ospedalizzato e sottoposto a esami che non avrebbe dovuto subire se non fosse stato avvelenato".
In Italia, solo 40 casi erano stati descritti, fino a uno studio recente, e tutti i casi erano relativi a "Factitious Disorder by Proxy", di cui erano vittime i bambini assistiti. Lo studio recente riporta invece diversi casi di disturbo fittizio e simulazione con fini economici (il Malingering delle definizioni DSM-5 [1]) in adulti, evidenziando costi, per il Sistema Sanitario Nazionale, variabili tra trentamila e un milione di euro per persona affetta. Lo studio italiano prende in analisi soltanto casi con presentazione di sintomi neurologici fittizi, ma il Factitious Disorder investe tutte le specialità mediche: la dermatitis factitia, le presentazioni gastroenterologiche, il "brittle diabetes" (diabete ballerino) ne sono un esempio ben noto.

La **FIGURA 1** riprodotta con modificazioni da Feldman e Yates (2018) mostra la sovrapposizione di Somatic Symptom Disorders (Disturbo da Sintomi Somatici, DSM-5) e disturbi prodotti tramite deception, qui tradotta come inganno. Secondo questi e altri autori (Halligan, Bass e Marshall, 2001), i disturbi ora definiti come Somatic Symptom e includenti Disturbi Fittizi, la Simulazione a scopo di lucro (Malingering) e i disturbi funzionali prima noti come isteria, conversione, ipocondria costituirebbero un continuum, definito "Hystero-Malingering Continuum". Come spiegato nella parte sui meccanismi, questa interpretazione è basata sulle evidenze di attenzione selettiva e autoinganno. Questa interpretazione è fatta propria dalla comunità psichiatrica, come evidenziato dall'attuale unica categoria inclusiva, indicata dal DSM-5.
Una parte della comunità dei Neurologi, però, propone di scorporare i Disturbi di Conversione, ossia i disturbi caratterizzati dalla produzione di sintomi neurologici (paresi, tremori, pseudocrisi ecc.) in una categoria a sé: allo scopo è stata fondata recentemente una società scientifica, la Functional Neurologic Disorders Society. A questa secessione sono state avanzate critiche, sollevando la preoccupazione che l'eccessiva frammentazione possa portare a una perdita di interesse dell'opinione pubblica e delle istituzioni sanitarie.

STORIA, MECCANISMI E COMORBIDITÀ

Nel DSM-5 (1) i Disturbi Fittizi sono classificati nell'ambito dei Disturbi da Sintomi Somatici, che comprendono patologie mentali precedentemente definite isteria, ipocondria, disturbo di conversione. Nel DSM IV-TR (3), i Disturbi Fittizi erano invece compresi nei Disturbi Dissociativi (amnesie, personalità multiple).
Il disturbo ha raggiunto una chiara definizione nosologica solo con il DSM III (8). In precedenza, i Disturbi Fittizi e la Simulazione erano considerati presenti quasi esclusivamente in ambiente militare (coscrizione e leva) e criminale (9). Per alcuni autori, un catalizzatore del fenomeno è stato lo sviluppo dei sistemi di welfare e l'accesso a indennizzi e compensi finanziari, nonché a servizi assistenziali e di cura, anche non necessari (9).
La prima sistematizzazione del disturbo è avvenuta a opera di Asher (10), che lo aveva denominato Sindrome di Münchausen (dal personaggio di mentitore fantastico descritto nel romanzo Le avventure del barone di Münchausen). Per la sindrome, Asher aveva identificato la

triade costituita da paralogia fantastica (mentire in modo compulsivo), inganno medico con costruzione teatrale di problema medico, peregrinazione clinica. Il termine pittoresco è stato poi abbandonato allo scopo di far emergere gli abusi medico-legali collegati al fenomeno.
Poiché la pseudologia fantastica (menzogna patologica) è considerata un aspetto cruciale del disturbo, gli studi recenti indicano che il clinico debba attivamente ricercarla e identificarla, onde confermare il sospetto di un Disturbo Fittizio. La menzogna patologica può essere distinta dalla "normale" menzogna tramite una serie di caratteristiche, che includono ricorrenza, durata e presentazione compulsiva della bugia, oltre al contenuto spesso fantastico e auto-esaltante e la possibile struttura egodistonica, con esiti maladattativi o distruttivi per la qualità della vita (11).
I Disturbi Fittizi possono presentarsi in associazione ad altri disturbi mentali. Il DSM-5 (1) cita l'associazione con altri Disturbi da Sintomi Somatici e con i Disturbi Dissociativi. Nel DSM IV-TR (3) sono citati anche i disturbi di personalità istrionico, antisociale, borderline e dipendente. Nel DSM- 5 si sottolinea oramai il "comportamento criminale".
Le interpretazioni psicodinamiche e psicoanalitiche descrivono un vantaggio primario (primary gain), ossia la soluzione di un conflitto intrapsichico, come l'origine dei Disturbi Fittizi. Al contrario, il vantaggio secondario (secondary gain), che è la ricerca di un beneficio economico o pratico in conseguenza di comportamenti simulati, è tipicamente associato al Malingering, che possiamo tradurre in Simulazione Fraudolenta. Il primary gain è descritto come l'esternalizzazione di un bisogno o di un conflitto interiore, mentre il secondary gain mira all'ottenimento di un supporto esterno che non potrebbe essere altrimenti disponibile.
Gli studi psicodinamici sottolineano che "i disturbi fittizi sono notoriamente difficili da trattare con terapie mediche e sono altamente refrattari alla psicoterapia" (11). Solo pochi report hanno descritto un'efficace interazione tra terapeuta e paziente con Disturbi Fittizi, mentre diversi autori hanno concluso che una comunicazione efficace è difficile da instaurare ed è spesso ostacolata dalla finzione e da un atteggiamento oppositivo.
L'origine inconscia del comportamento fittizio è stata interpretata come un celato istinto a esercitare il controllo su condizioni mediche che in passato si sono rivelate dolorose. In tal senso, questi disturbi possono essere considerati come compulsioni, motivate dal desiderio di dominio e controllo (11).
Fingere una patologia, o infliggerla su un terzo, nella versione "per procura", può essere considerata una forma di espressione dell'inconscio desiderio di mettere in scena un dramma personale e rinforzare il rapporto con il personale medico. Nel DSM III (8) il motivo sottostante l'insorgenza di un Disturbo Fittizio è descritto come compulsione a mettere in atto una relazione sadomasochistica con il medico, che è rappresentato come una figura genitoriale, nelle fantasie della persona affetta (5).
Ulteriori interpretazioni sono focalizzate sull'auto-dissimulazione, il riconoscimento e il disconoscimento delle proprie azioni. Queste interpretazioni suggeriscono che il disconoscimento dell'azione sia messo in atto dal paziente per evitare di distruggere l'immagine che ha di sé stesso. Pertanto, l'azione diventa involontaria in quanto l'accesso alla consapevolezza è negato (11). Il disconoscimento della propria volontà introduce in discussione però dei concetti morali, distinguendo una finzione inconscia e moralmente neutrale, dove il soggetto mente a sé stesso e non agli altri, da una finzione conscia e volontaria che sarebbe a quel punto puro Malingering.
Ma gli studi neuropsicologici evidenziano anche che pazienti con Disturbo Fittizio fraintendono le evidenze e prestano attenzione selettivamente. In pazienti che sfruttano tale strategia tramite fraintendimenti positivi e negativi e attenzione selettiva, alcune evidenze sono polarizzate (in maniera guidata dal primary o secondary gain) e vengono, quindi, auto-dissimulate.
In questo contesto è anche importante il concetto di vantaggio terziario (tertiary gain). Questo si verifica quando una terza persona ottiene profitto dal perpetuarsi della sintomatologia del paziente. Esempi tipici sono rappresentati dai familiari che sperano di ottenere un guadagno economico, dai medici che vogliono reclutare pazienti o dagli avvocati ricorrenti. Possono inoltre entrare in gioco diversi elementi di vantaggio secondario e terziario. Perfino nei pazienti che sviluppano un Disturbo Fittizio come strategia difensiva per ottenere un vantaggio primario, potrebbe subentrare il vantaggio secondario nel momento in cui realizzano di poterlo ottenere con la malattia. Il vantaggio terziario deriva dalle circostanze contestuali. Interpretazioni più recenti suggeriscono che si possano considerare i Disturbi Fittizi come fondati sul meccanismo della dipendenza o della compulsione (come nel gioco d'azzardo patologico) (5).

GESTIONE

L'opinione generale di psicoterapeuti e psicoanalisti concorda nel ritenere tali disturbi come non trattabili (11) e ritiene la psicoterapia inefficace, oltre a essere rifiutata nella maggior parte dei casi. Questo dato non sorprende, data la natura fraudolenta di alcuni dei comportamenti perpetrati. Tuttavia, i pazienti che vengono ricoverati in strutture mediche devono essere posti davanti alla diagnosi di Disturbo Fittizio. Finora non esiste un approccio migliore di quello di un confronto diretto tra il paziente e uno o più membri del team medico, coinvolgendo possibilmente anche un collega psichiatra, dopo un'adeguata preparazione (11). Si dovrebbero fare incontri preparatori per mitigare la rabbia, l'ostilità e l'irritabilità, molto comuni tra i clinici coinvolti, dovuti dall'atteggiamento ostile del paziente (5).
L'elemento chiave nella gestione del confronto è anche quello di salvare le apparenze; per esempio, è essenziale per il paziente poter spiegare il ricovero e la dimissione dalle strutture ospedaliere a sé stesso e ai familiari, senza dover ammettere la natura psichiatrica del problema (11). Per questo motivo molti autori propongono la fisioterapia, al solo scopo di salvare le apparenze. Quando

il paziente viene messo di fronte all'evidenza dell'inganno, tipicamente reagisce con diniego, aggressività o minacciando di intraprendere azioni legali. A questo punto, il rapporto medico-paziente si rovina in maniera irreparabile. Raccogliere le evidenze dell'inganno è spesso molto difficile. Negli Stati Uniti e nel Regno Unito, nella pratica comune vengono impiegate le telecamere nascoste che sono approvate dalle procedure normative. Nel nostro Paese, non esiste alcun tipo di utilizzo di telecamere nascoste, nemmeno in caso di azioni sospette a scopi criminali. Negli USA e Regno Unito, sono stati sviluppati diversi test per mettere in evidenza l'intenzione di ingannare. Questi test si chiamano Test di Validità dei Sintomi o Test di Fatica e sono incentrati sulla constatazione della menzogna patologica. In termini legali, l'evidenza della menzogna mette in dubbio la credibilità del paziente. Uno dei test più usati è il "Coin-in-the-hand test" per i pazienti che riferiscono amnesia (4). Sono tutti basati sulla natura probabilistica, supponendo che qualsiasi risultato di un test che sia inferiore al risultato atteso dalla pura distribuzione casuale, indichi che l'individuo ha deciso di dare la risposta sbagliata. Questi test tuttavia, possono dimostrare la probabilità di una non cooperazione volontaria, ma non possono provare in maniera assoluta l'inganno perpetrato. Sebbene questi test siano stati usati, in USA e Regno Unito in medicina forense, come surrogati dell'evidenza della menzogna, la loro applicabilità è tutt'altro che definita.

CASI ESEMPLIFICATIVI

ELENORA. Dopo un'iniezione di vaccino nel deltoide, l'infermiera si scusa per la procedura imperfetta, la paziente riferisce di non avere disturbi, ma dopo una settimana si ripresenta in ospedale con il braccio intero dolente e immobile, e denuncia l'ospedale. Il disturbo viene inquadrato, in assenza di segni clinici o laboratoristici di patologia, come Chronic Regional Pain Syndrome, disturbo la cui natura organica è fortemente dubbia, che viene definito, nella clinica italiana, Causalgia o Algodistrofia Simpatetica Riflessa. La storia evolve con comparsa di sindrome della Fatica Cronica e di Fibromialgia (entrambe considerate Medically Unexplained Syndromes-Sindromi prive di spiegazioni mediche); la paziente ottiene facilitazioni per disabilità, sostegno per i figli, il marito si licenzia dal lavoro per assisterla. Il tribunale autorizza una registrazione video segreta che mostra che la disabilità scompare quando la paziente è inconsapevole di essere filmata. Infine, però, l'ufficio legale dell'ospedale opta per un accordo economico extragiudiziale, ritenendo che l'accordo costi meno del processo per simulazione e truffa (Feldman e Yates; Bass e Wade analizzano l'inconsistenza della Chronic Regional Pain Syndrome) (5).

NATHALIE. "In my language" compare su Youtube, con richieste di sostegno per una condizione autistica. Feldman e Yates analizzano il caso, rilevando gli elementi di simulazione, e forniscono diversi altri esempi di Disturbo Fittizio sui social media, definendoli "Cyber Deception" (Cyber inganno), dei quali documentano lo sfruttamento fraudolento di vantaggi secondari e terziari, con collazione di donazioni immeritate. Nell'estate 2021 hanno avuto ampia eco sui media e sui servizi di aggiornamento medico sull'web, i casi drammatici di Factitious Disorders con Cyber Deception, verificatisi in Inghilterra durante il lockdown per la pandemia COVID-19. In questi casi le vittime dell'inganno erano state le levatrici che prestavano assistenza via web, e la singolarità della presentazione era dovuta alla peculiare crudeltà manipolatoria rivolta al personale sanitario coinvolto.

Nella letteratura medica americana, sono stati riportati casi di pazienti che si presentavano ripetutamente con crisi epilettiche psicogene (pseudocrisi), che sono deceduti a causa delle alte dosi di terapia antiepilettica somministrata.

CASI ITALIANI. Ne riportiamo uno, modificato per garantire l'anonimato, che aveva trovato ampia eco sui "social" ed era stato ripreso, improvvidamente, da quotidiani con tiratura nazionale, che invitavano a uno sforzo nazionale scientifico congiunto per arrivare alla diagnosi. Il paziente aveva avuto, in età adolescenziale, l'esperienza di un risarcimento da un ospedale per un intervento di chirurgia addominale apparentemente mal condotto (l'esposizione a precedenti risarcimenti è un elemento che appare con straordinaria frequenza nella casistica italiana). Ciò non aveva impedito che il paziente sviluppasse una carriera di successo in una professione richiedente intensa attività fisica. Attorno ai trenta anni, inizia a riferire difficoltà nella deambulazione, debolezza delle gambe, disturbi sensitivi non chiari, privi cioè delle caratteristiche dei disturbi dovuti a neuropatie o malattie del midollo spinale. Il paziente stesso ritiene di avere una malattia non nota dei muscoli o dei nervi. Inizia una peregrinazione in quasi tutte le Neurologie italiane, allo scopo di eseguire svariati accertamenti. Gli esami clinici e di laboratorio sono però costantemente normali; in una clinica viene osservata un'attività notturna incompatibile con la pretesa paralisi delle gambe. Nei diversi ricoveri, l'elemento costante è l'attitudine ostile e manipolatoria con medici e infermiere con continue minacce di denunce. Regolarmente il paziente viene dimesso dalle Neurologie con diagnosi di disturbi psichiatrici, ma soltanto in 4 su 12 la diagnosi è propriamente completata come Disturbo Fittizio, corrispondente a Factitious Disorder DSM-5 (1), ICD 10 (2). Dopo quasi due anni di peregrinazioni scompare dai media. Il costo determinato dagli innumerevoli ricoveri è stato superiore a 600mila euro, ma non è possibile calcolare il costo dovuto alla distorsione del servizio pubblico, secondaria alle attitudini ostili e minacciose.

I COSTI SULLA SALUTE PUBBLICA E SUI SISTEMI LEGALI

In Italia, il Sistema Sanitario Nazionale è basato su un sistema di codificazione che classifica le malattie dividendole in categorie secondo la specialità medica (Disease Related Groups, D.R.G.). Questo sistema nasce per regolarizzare l'importo che il Ministero della Salute rimborsa agli ospedali per una data malattia. Il sistema D.R.G. riconosce i Disturbi Fittizi, e tutti gli altri disturbi da sintomi somatici, nella sola categoria dei disturbi psichiatrici. Quindi ogni forma di assistenza fornita al paziente con Disturbo Fittizio non viene rimborsata, determinando una perdita economica. Non viene inoltre considerato il tempo speso dai medici per difendersi da accuse illogiche e fraudolente e il loro costo economico nascosto.

Nel nostro Sistema giuridico, le minacce di azioni legali non vengono scoraggiate e perseguite in quanto non recherebbero danno finché non venissero effettivamente intraprese. Questa interpretazione non tiene però in conto l'interruzione delle attività mediche che le minacce di denunce da parte di interpreti del ruolo di "vittima" causano. Tale interruzione ha costi diretti che comprendono le procedure non giustificate e costi indiretti che includono il carico emotivo e la perdita di tempo speso a difendersi da comportamenti fraudolenti.

Una revisione degli atteggiamenti nei confronti dei Disturbi Fittizi dovrebbe basarsi sugli esiti non etici e socialmente non economici di questi comportamenti, che hanno come unico obiettivo quello di ottenere benefici e privilegi immeritati, a prescindere da quali siano le motivazioni. Indubbiamente, come mostrano gli studi psicodinamici, nei Disturbi Fittizi i confini tra la volontà e la consapevolezza sono mal definiti e incerti (1,12), ma qualsiasi condiscendenza con comportamenti simili determina il dispendio di vantaggi immeritati, costi oltraggiosi e spreco dei soldi e servizi pubblici. La pretesa immorale di ottenere un vantaggio immeritato, tipica dei pazienti con Disturbo Fittizio, dovrebbe essere riconosciuta come parte del comportamento antisociale. Quando la sostenibilità del Sistema Sanitario Pubblico è sull'orlo del collasso, sembra appropriato chiedere di spostare l'attenzione culturale del sistema legislativo verso un maggior coinvolgimento delle professioni mediche e una appropriata considerazione dei costi, a breve e lungo termine, di tali disturbi. I principi legali coinvolti nello smascherare i Disturbi Fittizi sono equivoci. I principi Ippocratici alludono in maniera non esplicita all'inganno medico, nonostante il "Quomodo simulantes sint deprehendendi" sia stato scritto da Galeno di Pergamo quasi 1.900 anni fa. La questione è focalizzata all'autorizzazione a violare la riservatezza del paziente in casi di malattia fittizia. Feldman e Yates propongono una dichiarazione delle Associazioni Mediche, così formulata: "In termini del nostro codice etico, ci sono alcune circostanze nelle quali la riservatezza non può e non deve essere garantita. Queste includono le situazioni nei quali i pazienti o i loro caregiver sono stati fraudolenti nel fornire informazioni e/o hanno indotto la malattia per la quale richiedono trattamento" (5). I legislatori dovrebbero sviluppare un linguaggio e dei giudizi statutari per affermarne la legalità.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Come osservazione conclusiva, sarebbe importante sottolineare che le implicazioni legali dei Disturbi Fittizi potrebbero raggiungere dimensioni inaspettate. Recentemente, pazienti con Disturbi Fittizi hanno presentato accuse contro i medici, lamentando che, non avendo proposto la diretta diagnosi di Disturbo Fittizio, i medici si sono resi responsabili di procedure mediche non necessarie, e che queste meritassero risarcimenti adeguati.

Bibliografia

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5.* 2013 Arlington.
2. World Health Organization. *International statistical classification of diseases and related health problems : 10th revision (ICD-10).* World Health Organization, 2004, Geneva.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR), 2000. Washington, DC.
4. Bass C, Wade DT. *Malingering and factitious disorder.* Pract Neurol 2019; 19(2):96–105. https://doi.org/10.1136/practneurol-2018-001950.
5. Feldman M, Yates G. *Dying to be Ill: True Stories of Medical Deception.* Routledge, 2018, New York.
6. Ferrara P, Vitelli O et al. *Factitious disorders and Munchausen syndrome: the tip of the iceberg.* Journal of child health care: for professionals working with children in the hospital and community 2013; 17(4): 366–374; https://doi.org/10.1177/1367493512462262.
7. Onofrj M, Digiovanni A et al. *The factitious/malingering continuum and its burden on public health costs: a review and experience in an Italian neurology setting.* Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology 2021; 10.1007/s10072-021-05422-9. Advance online publication. https://doi.org/10.1007/s10072-021-05422-9
8. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (3rd ed.),* 1980 Washington, DC
9. Galli S, Tatu L et al. *Conversion, Factitious Disorder and Malingering: A Distinct Pattern or a Continuum?* Front Neurol Neurosci 2018; 42: 72-80. doi: 10.1159/000475699. Epub 2017 Nov 17. PMID: 29151092.
10. Asher R. *Munchausen's syndrome.* Lancet 1951; 1(6650): 339–41; https://doi.org/10.1016/s0140-6736(51)92313-6.
11. Halligan PW, Bass C et al. *Contemporary approaches to the study of hysteria.* Oxford University Press, 2001; pp. 1–354, Oxford.
12. Lingiardi V, McWilliams N. *Psychodynamic diagnostic manual: PDM-2(2 ed.).* The Guilford Press, 2017; pp. 206–213, New York.

XXIII Congresso nazionale SINPF
Virtual edition
26-28 gennaio 2022

Focus sulla **salute mentale** nell'**era post-pandemia**

L'influenza della pandemia sulla depressione è stata oggetto di ampia discussione al XXIII Congresso nazionale della Società italiana di neuropsicofarmacologia (SINPF) svoltosi in modalità virtuale dal 26 al 28 gennaio con il suggestivo titolo La Ripartenza dopo la Tempesta (1) ad alludere al ruolo giocato dalla campagna vaccinale nel superamento di questa tempesta definita sindemica, in funzione del termine sindemia coniato negli anni '90 dall'antropologo americano Merrill Charles Singer dell'Università del Connecticut con cui fuse i concetti di endemia, epidemia e pandemia con quello di sinergia a indicare l'interazione sinergica di più malattie che coinvolgono contemporaneamente un grosso numero di persone e delle quali la depressione è solo una delle più manifeste insieme all'ansia.

L'emergenza sanitaria della pandemia, intasando i già fragili meccanismi di assistenza, ha fatto trascurare altre malattie, sia croniche che acute, che hanno poi finito per esplodere in pandemie parallele con conseguenze sia cliniche che socio-economiche, psicologiche, dei modelli di vita, culturali e relazionali con pesanti ricadute soprattutto sulle fasce di popolazione più fragile come bambini, donne e anziani.

Le principali vittime di questa pandemia/sindemia appartengono a 4 categorie: gli infettati, i soggetti vulnerabili per precedenti problemi di salute mentale, i quarantenati non infetti e gli operatori sanitari esposti alla trincea dell'assistenza.

I FATTORI CHE PESANO SULLA SALUTE MENTALE

Un recente studio USA basato su

complessi calcoli statistici (2) indica a sorpresa che nei grossi centri urbani l'impatto sulla salute mentale è stato minore rispetto ai centri rurali dove i livelli di depressione erano più elevati. Nelle città, ipotizzano gli autori, l'umore va inteso anche come un fenomeno ecologico collettivo mediato sia dalle reti sociali umane sia dal loro rapporto con le strutture urbane, un'ipotesi che considera la città come networks che modellano la vita dei suoi abitanti con fattori ambientali che influenzano la salute mentale e il benessere generale secondo meccanismi intricati e personali che il distanziamento sociale e il lockdown hanno esacerbato, ma che evidentemente hanno avuto peggiori conseguenze laddove erano già precari (3) soprattutto fra gli anziani già minati da carenti rapporti sociali per pure ragioni situazionali (4).

D'altro canto è stato comunque **nelle grosse città che si è fatta maggiormente sentire la grave crisi economica e del mercato del lavoro che questa pandemia ha generato e che secondo l'International Labour Organization potrebbe far aumentare la disoccupazione nel mondo di quasi 25 milioni di persone (5) una situazione che ha fatto da moltiplicatore dell'ansia nella ricerca del lavoro (6).**

Proprio a ridosso del congresso SINPF esce un'ampia review USA che sancisce la correlazione fra situazione economica e depressione (7) indicando per la prima volta come fra i fattori da utilizzare per la valutazione della depressione e della salute mentale occorra comprendere anche la situazione socio-economica del soggetto che va a sommarsi agli altri. Fra questi c'è la durata dell'esposizione al lockdown evidenziata dallo **studio COMET presentato al congresso SINPF da Andrea Fiorillo dell'Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli" di Napoli (8) secondo cui la salute mentale degli italiani è peggiorata in maniera direttamente proporzionale alla durata del lockdown**: più è stato lungo, più danni psichici ha causato con aumento dei disturbi ansiosi e depressivi e, soprattutto fra i più piccoli, di quelli del sonno, notoriamente fra i primi sintomi spia delle alterazioni dell'umore.

Un precedente studio inglese (9) ha dimostrato come i disturbi del sonno siano aumentati durante la pandemia in tutte le fasce d'età riflettendo lo stato di stress generato dall'ansia per la propria salute, per la precarietà economica, per i cambiamenti sociali e di abitudini di vita con un generale derangement dell'omeostasi morfeica.

Non è poi così vero che gli adulti siano usciti rafforzati da questa esperienza stressante perché la resilienza della prima fase pandemica, simboleggiata dalla gente che sventolava le bandiere sui balconi cantando l'inno

di Mameli, è crollata con la seconda ondata, come se i meccanismi di coping fossero stati esautorati dalla delusione di apprendere che non era tutto finito e che aleggiava ancora lo spauracchio di una chiusura a cui si associava l'ansia di essere infettati o vedere infettati i propri cari nella paura e nell'incertezza di varianti virali sempre nuove.

Oltre ai minori, a risentire di questo clima d'incertezza sono state soprattutto le donne e le minoranze etniche: gli autori inglesi sollecitavano infatti la necessità di maggiori e più mirati interventi sanitari onde prevenire future complicanze secondarie a tali disturbi.

Anche secondo lo studio COMET a risentire di più sono state le 40-50enni, metà delle quali sposate (52%), spesso laureate (62%) che hanno perso il lavoro (6%) o sono finite in smart working (34%) a trascorrere le giornate su internet (80%), una situazione che le cautela solo in maniera fittizia dalla solitudine e dall'isolamento che costituiscono i due grossi gravami della condizione di lockdown che nei soggetti anziani ha procurato gravi danni (10) non solo nelle loro abitazioni spesso vuote di affetti, ma soprattutto nelle RSA rimaste a lungo inaccessibili ai familiari.

Come ha indicato il professor Giovanni Biggio dell'Università di Cagliari lo stesso vale per i giovani scolari privati dalla DAD del contatto reale con l'ambiente scolastico. Secondo un recentissimo studio (11) **le variazioni indotte dalla pandemia sull'ambiente di vita riescono ad alterare addirittura lo sviluppo psichico dei nati in questo ultimo biennio anche se non infettati dal virus**: hanno infatti difficoltà di apprendimento e dello sviluppo perché vengono loro a mancare tutta una serie di stimoli fondamentali come ad esempio il contatto empatico con il volto della madre o degli altri per via della mascherina e del distanziamento sociale.

A volte il bimbo perde addirittura il contatto fisico con la madre che, se è o è stata positiva, teme di infettarlo mentre, come ha sottolineato Biggio, deve assolutamente allattarlo perché solo così gli trasmette gli anticorpi per difendersi dall'infezione (12).

DEPRESSIONE E ANSIA

Lo studio COMET ha confermato come anche in Italia i livelli di depressione siano aumentati di quasi un punto ($p < 0,0001$): lo score medio DASS è passato da 12,1 ±7,5 nella settimana 30 marzo-8 aprile a 13,1 ±7,4 di quella 30 aprile-4 maggio 2020. Un incremento ancora maggiore è stato osservato per i disturbi ansiosi: score DASS medio 7,5 ±6,7 della prima settimana contro 8,5 ±7,2 della seconda con un aumento di 1,5 punti, soprattutto nelle donne rispetto agli uomini ($p < 0,0001$).

Questi livelli di ansia e depressione sono risultati comunque più alti di quelli registrati in studi di riferimento cinesi (13) verosimilmente a causa della diversa risposta sanitaria dei due Paesi nelle prime fasi pandemiche: mentre la Cina ha subito instaurato un pieno lockdown, in Italia si è proseguito con provvedimenti alterni che hanno finito per alimentare paure e incertezze minando la salute mentale con timori ipocondriaci (14) similmente a quanto avvenuto con l'AIDS con i cosiddetti worried well (15).

È stata comunque soprattutto la sensazione di incontrollabilità e imprevedibilità della pandemia ad alimentare questi problemi (16) con un insolito aumento di depressione e ansia nel tempo, una progressione osservata anche altrove (16) indicando che per una generale salute mentale non appena questa misura ha ottenuto i suoi necessari effetti benefici, con le dovute cautele va rimossa.

Da Claudio Mencacci, copresidente della SINPF insieme a Matteo Balestrieri, è arrivato, ancor prima della riconferma di Mattarella, l'appello-augurio di evitare che si aggiungesse anche la disillusione, cioè la presa di coscienza della difficoltà di chi è ai vertici delle Istituzioni, al logoramento dei mesi trascorsi e all'ansia per l'ultima ondata di omicron. Con la pandemia che sembra ormai allentare, la riconferma di un Presidente rassicurante, autorevole, affidabile, capace, di esperienza e al contempo in grado di comprendere e farsi interprete delle paure, singole e collettive degli ultimi due anni, ha avuto un ottimo effetto antidepressivo.

"Le nostre speranze sono state spesso tradite e frustate dalla mancanza di una soluzione definitiva o dal confronto-scontro con chi si oppone a uno sforzo comune per la ripresa, mentre uomini, donne, giovani e anziani non vedevano concretizzarsi i propri obiettivi e le proprie speranze –ha sottolineato Mencacci. I reduci di questa pandemia/sindemia aspettavano una figura capace di rassicurare e orientare, ma soprattutto di essere guida e traghettatore accogliente delle richieste e dei bisogni di un'Italia provata, ma che sta dando significativi segni di ripersa e ripartenza".

ANSIA DI SICUREZZE

Una ripresa che poteva ancora una volta essere indebolita dall'ansia di privazione per la mancanza di una figura capace di gestire e orientare lo stress del Paese, una guida da cui ricevere aiuto e supporto, una necessità

Il congresso punta l'attenzione sulle drammatiche conseguenze che ha avuto la pandemia sulla **salute mentale**. Conseguenze che hanno interessato trasversalmente tutte le fasce di età, dai neonati agli anziani, e che meritano **estrema attenzione**

ancor più forte in un momento che ha messo a nudo disagi, paure vissute in un passato recente che continua a persistere, di cui ancora non conosciamo le ricadute sulla salute mentale.
Non peraltro **in questo biennio il consumo di psicofarmaci, integratori e terapie complementari è cresciuto a doppia cifra per il trattamento di depressione, ansia, psicosi, disturbi bipolari, decadimento cognitivo**, tutte patologie in qualche modo riconducibili in maniera trasversale all'evento traumatico pandemico che ne è stato il principale fattore di aggravamento.
L'uso di ansiolitici benzodiazepinici, ad esempio, in Inghilterra è raddoppiato e in USA è triplicato: **le cifre in Italia sono state meno eclatanti anche a causa della nosofobia, cioè della paura di recarsi negli ospedali visti come fonte di infezione e così molte prescrizioni sono andate perse.**
Lo stesso è accaduto per gli aspetti psichici che accompagnano patologie organiche croniche come ad esempio il diabete dove, secondo uno studio su 30.815 diabetici dell'era Covid (2008-2020) pubblicato su *Acta Diabetologica* dall'Università di Bologna e presentato al congresso (17) le complicanze depressive non curate hanno colpito il 17% dei pazienti, un dato che indica come almeno 700mila italiani con diabete, soprattutto donne e anziani che non vivono in grosse metropoli, siano andati incontro a depressione rimasta pericolosamente non trattata.
"La depressione si associa a numerose patologie croniche – spiega Matteo Balestrieri dell'Università di Udine. Questi dati confermano che una tale incidenza di depressione entro i primi 10 anni dalla diagnosi di diabete non può e non deve essere ignorata per le drammatiche conseguenze sulla salute generale che può avere, soprattutto in questa fase pandemica e post-pandemica dove molti altri fattori concorrono ad aggravare il calo dell'umore"

A cura di **Cesare Peccarisi**

BIBLIOGRAFIA

1. https://www.sinpf2022.it/
2. Andrew J et al. *Evidence and theory for lower rates of depression in larger US urban areas.* PNAS August 3, 2021; 118 (31); https://doi.org/10.1073/pnas.2022472118
3. D'Onofrio BM et al. *Accounting for Confounding in Observational Studies.* Annual Review of Clinical Psychology 2020; Vol 16: 25-48; https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032816-045030
4. Lee H. *Psychological characteristics of high-rise residents*. International Journal of Sustainable Building Technology and Urban Development 2014; 5 (1): 10-20; https://doi.org/10.1080/2093761X.2014.876905
5. https://www.ilo.org/global/topics/coronavirus/impacts-and-responses/WCMS_740877/lang--it/index.htm
6. Gabriel AS et al. *The influence of COVID-induced job search anxiety and conspiracy beliefs on job search effort: A within-person investigation*. Journal of Applied Psychology 2021; 106(5): 657-73. http://dx.doi.org/10.1037/apl0000926
7. Ettman CK et al. *Wealth and depression: A scoping review.* Brain and Behavior 2022; First published: 08 February 2022; https://doi.org/10.1002/brb3.2486
8. Fiorillo A et al. *Effects of the lockdown on the mental health of the general population during the COVID-19 pandemic in Italy: Results from the COMET collaborative network.* Eur Psychiatry 2020; 28 September 2020; doi: 10.1192/j.eurpsy.2020.89
9. Cohen K et al. *Risk of persistent and new clinical sequelae among adults aged 65 years and older during the post-acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study.* BMJ 2022; 376; doi: https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068414
10. Falkingham JC, Evandrou M. *Prospective longitudinal study of 'Sleepless in Lockdown': unpacking differences in sleep loss during the coronavirus pandemic in the UK.* BMJ 2021;http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2021-053094
11. Wenner Moyer M. *The COVID generation: how is the pandemic affecting kids' brains?* Nature 2022 Jan; 601(7892): 180-183; doi: 10.1038/d41586-022-00027-4
12. Narayanaswamy V et al. *Neutralizing antibodies and cytokines in breast milk after coronavirus disease 2019 (COVID-19) mRNA vaccination.* Obstetrics & Gynecology 2022; https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2022/02000/Neutralizing_Antibodies_and_Cytokines_in_Breast.6.aspx)
13. Wang C et al. *Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 Coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China*. IJERPH 2020; 17(5); doi: 10.3390/ijerph17051729
14. Furer P et al. *Hypochondriacal concerns and somatization in panic disorder.* https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6394(1997)6:2<78::AID-DA4>3.0.CO;2-1
15. Marinho M et al. *HIV/AIDS "worried well"–When the "virus" leads to a significant illness, even in its absence.* European Psychiatry 2017; 41(S1); https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.01.2256
16. Sibley CG et al. *Effects of the COVID-19 pandemic and nationwide lockdown on trust, attitudes toward government, and well-being.* American Psychologist 2020; 75(5): 618–630. https://doi.org/10.1037/amp0000662
17. Messina R et al. *Is it time to consider depression as a major complication of type 2 diabetes? Evidence from a large population-based cohort study*. Acta Diabetologica 2022; http://dx.doi.org/10.1007/s00592-021-01791-x

NEUROINFIAMMAZIONE

Le potenzialità di un approccio nutrizionale

Intervista a Mariarosaria Valente, professore associato della Clinica neurologica dell'Università di Udine

Professoressa Valente ci può riassumere quali sono le principali acquisizioni degli studi sull'asse intestino-cervello in relazione alla neuroinfiammazione?

• L'asse intestino-cervello è un'entità complessa e articolata che comprende diversi assi: un asse nervoso, costituito dal sistema nervoso enterico e dal sistema nervoso autonomo con la fondamentale componente vagale; vi è poi un asse biochimico costituito da numerosi peptidi, ormoni e neurotrasmettitori espressi sia dall'asse ipotalamo-ipofisi-surrene sia dalla secrezione intestinale, sia ancora dai microrganismi che compongono il microbiota intestinale. Vi è infine un asse cellulare-immunitario rappresentato dal GALT, il sistema linfatico associato all'intestino. Infine, ricordo che il 70 per cento delle cellule immunitarie tra cui linfociti B e T, si localizza a livello del tratto digerente. Ora, questi assi comunicano tramite molecole –peptidi, ormoni e neuromediatori – attraverso la circolazione ematica e linfatica, ma sono regolati soprattutto dal microbiota intestinale, al punto che si parla ormai di *microbiota-gut-brain axis*. Il microbiota intestinale è una nicchia ecologica composta da batteri, funghi, protozoi, virus: di questi microrganismi, un terzo soltanto è specifico della specie umana, mentre i restanti due terzi rispecchiano i nostri percorsi di vita e soprattutto il nostro stile di vita.
Ora, alla salute del nostro microbiota è legata la risposta infiammatoria sistemica e anche la risposta immunitaria del nostro organismo: queste acquisizioni hanno consentito di spiegare in parte anche meccanismi fisiopatologici complessi, riguardanti per esempio il ruolo dell'intestino nella genesi della malattia di Parkinson.

In questo quadro ampio e articolato, che ruolo possono avere la nutrizione, le scelte alimentari ed eventualmente anche la supplementazione, nel contrastare le malattie anche neurodegenerative?

• Il nostro stile di vita influenza la composizione e la salute del microbiota intestinale: è compresa ovviamente l'alimentazione, che quindi può essere utilizzata proprio per contenere l'infiammazione e la risposta immunitaria tramite l'influenza sulla composizione del microbiota; se consideriamo che la neurodegenerazione stessa è sostenuta da un basso grado di infiammazione cronica, l'alimentazione può contrastare anche i processi neurodegenerativi.

Prima accennava alla malattia di Parkinson: sempre in ambito neurologico, ci sono altre patologie in cui si può pensare alla nutrizione per un ruolo di contrasto?

• Volendo elencarne alcune, basti pensare per esempio alla sclerosi multipla, una malattia nella quale coesistono disimmunità, infiammazione acuta e infiammazione cronica, che poi è alla base proprio della neurodegenerazione; altri esempi sono l'emicrania, una malattia infiammatoria legata anche a una condizione di alterato metabolismo cerebrale; l'epilessia, le demenze – sia la malattia di Alzheimer che altre forme di demenza su base degenerativa – ma anche le encefaliti di varia natura e altre malattie disimmuni acute.

Quali sono le opzioni oggi disponibili per un approccio nutrizionale a queste patologie?

• Sicuramente approcci nutrizionali di tipo antinfiammatorio, con un basso o bassissimo utilizzo di zuccheri semplici, attraverso alimenti non solo a basso indice glicemico, ma anche a basso carico glicemico, associati all'utilizzo di grassi polinsaturi, con un alto contenuto di fibre; scendendo nello specifico, possiamo citare alcuni esempi come la dieta di tipo mediterraneo, a basso indice glicemico, la dieta chetogenica e la dieta mima-digiuno.

Nell'ambito della supplementazione ci sono possibilità di contrasto alle malattie neurologiche?

• Certo. È importante parlare non solo di macronutrizione, ma anche di micronutrizione, vale a dire dell'utilizzo di micronutrienti che possono contrastare l'infiammazione e aiutare la risposta immunitaria: basti pensare all'azione antinfiammatoria del magnesio, di cui la nostra alimentazione è spesso carente, all'azione favorente la risposta immunitaria, recentemente emersa dalla ricerca clinica, della vitamina D, ma anche, con un approccio più innovativo, all'impiego di molecole come le proresolvine, recentemente estratte dall'olio di pesce, che hanno il vantaggio di potenziare i meccanismi naturali di risoluzione dell'infiammazione.

Per concludere, possiamo rivolgere al neurologo la raccomandazione di considerare con maggiore attenzione gli aspetti nutrizionali dei propri pazienti?

• Assolutamente sì, ma occorre più attenzione anche allo stile di vita dei pazienti, all'alimentazione, alla qualità del sonno e all'attività fisica, nonché infine alla salute intestinale: è consigliabile cercare sempre di rilevare una condizione di disbiosi latente che il paziente non riferisce e sulla quale anche spesso i clinici non indagano.

IN RETE

Guarda l'intervista a Mariarosaria Valente su **neurologiaitaliana.it**

IN BREVE

La filosofia e le neuroscienze sono strettamente legate in un rapporto estremamente complesso (e affascinante), e forse non del tutto compreso. Un rapporto che trae le sue origini nel passato ed è in continua evoluzione, offrendo nuove prospettive di sviluppo che potrebbero avere interessanti ricadute pratiche.
Senza la pretesa di un trattato esaustivo su un tema così ampio, nelle pagine che seguono gli Autori sintetizzano magistralmente le tappe storiche che hanno posto le basi nel rapporto tra filosofia e neuroscienze delineandone i punti salienti

GLI AUTORI

Giorgio Sandrini[1]
Heinrich Binder[2]

1. Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Università di Pavia, Pavia
2. Neurological Center, Maria Theresien Schloessel, Otto Wagner Hospital, Vienna (Austria)

Neurofilosofia e neuroscienze cliniche

Storia e prospettive future - *Parte II*

DA KANT AL NEUROESISTENZIALISMO E NEUROFENOMENOLOGIA

Anche se l'interesse di Kant per il cervello come organo (si era soffermato anche sul possibile ruolo del liquido cefalorachidiano) è un aspetto generalmente poco conosciuto, estremamente rilevante è il ruolo che ha avuto il suo pensiero nello sviluppo delle neuroscienze, anche in epoca recente.
Che Kant abbia rappresentato una pietra miliare nella storia del pensiero filosofico è a tutti noto. Schlicht e Newen si sono soffermati, in particolare, sulle influenze del pensiero kantiano su alcune delle correnti filosofiche contemporanee, quali il funzionalismo, il fisicalismo, il rappresentazionalismo, il concettualismo, per citarne solo alcune (101).
Pur non disponendo, ovviamente, delle informazioni sul funzionamento del cervello, che del resto noi stessi abbiamo potuto acquisire solo in epoca recente, aveva saputo cogliere e sviluppare alcuni dei temi che sono diventati centrali non solo nel pensiero filosofico attuale, ma anche, come dicevamo, nel campo delle neuroscienze, in particolare nel loro rapporto con la problematica mente/cervello. Qualcuno ha parlato di "cervello kantiano" (102) proprio per la rilevanza di queste tematiche nel suo pensiero. **Westphal (103) ha sottolineato come la "rivoluzione" kantiana passi in primo luogo attraverso il superamento del dualismo cartesiano cui, come abbiamo ricordato, va comunque il merito di avere consentito un'emancipazione della scienza da posizioni filosofiche dogmatiche che ne avrebbero impedito lo sviluppo che essa, prima lentamente e poi in maniera prorompente, ha avuto negli ultimi secoli.**
Northoff (104) giustamente sottolinea come uno dei punti cruciali che derivano dal superamento della posizione cartesiana stia nella ridefinizione della natura intrinseca-estrinseca dei processi mentali. Questa contrapposizione è di fatto solo parzialmente giustificata, se si pensa che il principale scopo del cervello è quello, filogeneticamente parlando, di consentire all'individuo una migliore, ed evolutivamente più utile, interazione con l'ambiente con cui si rapporta continuamente.

Riferimenti bibliografici

I riferimenti bibliografici sono citati seguendo la numerazione progressiva della Parte I, pubblicata su *La Neurologia Italiana* 2021; 4: 45-53

Questo ha aperto la strada non solo a una ridefinizione del rapporto mente/cervello, ma anche del concetto di coscienza, in particolare delle sue basi neurali in parte chiarite anche attraverso lo studio di casi estremi di idro-anencefalia o di lesioni tronco-encefaliche che hanno aiutato a una migliore comprensione di questa complessa tematica (101).
Un altro punto di fondamentale importanza riguarda il concetto di "spontaneità" introdotto da Kant, in cui si sono colti i presupposti della cosiddetta "attività cerebrale intrinseca a riposo" (104) e dell'attività del "Default Mode Network" (101,104), ovvero di quella attività del cervello che potremmo in maniera semplificata definire appunto "spontanea".
In merito, Fazelpour e Thompson (102) sottolineano come il "cervello kantiano" apra la strada alla definizione di quei processi cerebrali di "autoproduzione" che in chiave neurofenomenologica verranno definiti da Maturana e Varela di "autopoiesi" (105).
L'interesse per il Default Mode Network (DMN) è accresciuto dal fatto che ne è stata dimostrata la partecipazione, assieme all'Executive Control (EC) network, nei processi di creatività (106) che sono considerati caratterizzare il cervello umano, essendo comprensivi delle interazioni con aree altamente specifiche quali quelle delle funzioni verbali e mu-

sicali, rispetto al cervello degli animali evoluti che per altre numerose funzioni condividono, come abbiamo ricordato, la struttura del cervello umano stesso.
Vi è da dire che nella controversia sulla razionalità degli animali, Kant appare più vicino alle posizioni cartesiane che tendono a negarla rispetto a quelle di Hume (107), che sono più in linea con la visione moderna, naturalmente considerando le enormi differenze che fanno il linguaggio e le funzioni a esso connesse.
Il ruolo del DMN nel funzionamento del cervello sta suscitando un crescente interesse anche nel campo delle neuroscienze cliniche. Un alterato funzionamento (ipo- o iperattività) è stato descritto in numerose condizioni patologiche, quali le psicosi (108), la malattia di Alzheimer (109), l'autismo (110), il dolore acuto e cronico (111).
Un aspetto affascinante, ma ancora controverso, riguarda il possibile ruolo del DMN negli stati bipolari e l'eventuale legame con la creatività (112, 113). La creatività rappresenterebbe un vantaggio dal punto di vista evolutivo e una delle funzioni della cosiddetta "mente vagante" (mind wandering) sarebbe quello di configurare scenari in cui ci si potrebbe trovare (114) e in questo senso, come abbiamo visto, opera anche la memoria (90).
Un altro punto su cui Kant è considerato un anticipatore, riguarda il concetto di "innatismo", in cui Robert Hanna, che analizza dettagliatamente i rapporti della filosofia kantiana con quella analitica, ritiene siano contenuti alcuni concetti che sono alla base dell'epigenetica (115).
L'influenza di Kant è rilevante anche nel campo della neuroetica. **Una teoria di riferimento fondamentale è quella che è stata proposta da Joshua Greene (Dual Process Theory) che sostiene che vi siano due modalità di scelta etica nei processi decisionali, una "deontologica" e una "utilitaristica", che sono riconducibili rispettivamente ai principi enunciati da Kant e da Hume (116, 117).** Lo studio dei fattori che condizionano la scelta di una modalità piuttosto che l'altra (empatia, tempi di decisione ecc.), hanno una forte rilevanza anche per quanto riguarda il cosiddetto "libero arbitrio" (118).
Recentemente, si è cercata una lettura del concetto kantiano di trascendentale ("a priori") in chiave di "embodied cognition" (119), concetto che riprenderemo più avanti.
Sempre recentemente, si sono rivisitate le teorie kantiane in termini di processi predittivi (120), sottolineando le possibili future ricadute nel campo della robotica e dell'intelligenza artificiale, confermando come la scienza moderna affondi le sue radici anche nel pensiero filosofico sviluppatosi nel corso dei secoli.
Tra le varie correnti filosofiche "neurorelate" due rivestono un particolare interesse: la neurofenomenologia e il neuroesistenzialismo.
Per quanto riguarda il neuroesistenzialismo può apparire sorprendente il tentativo di trasferire le conoscenze neuroscientifiche a un approccio filosofico che ha trovato espressione in posizioni di grandi filosofi, ma con visioni profondamente contrastanti. Basti pensare alla contrapposizione tra esistenzialismo materialistico e ateo di Sartre a quello cristiano di Gabriel Marcel e Pietro Prini, alle posizioni complesse e originali di Heidegger, Kierkegaard, Schopenhauer, Nietzsche e Jasper.
Il neuroesistenzialismo ha trovato sviluppo in particolare negli Stati Uniti a opera di vari filosofi (121-123).
Alcuni temi, quali quello della coscienza, del libero arbitrio, del sé e dei meccanismi decisionali, seppure ancora molto dibattuti e controversi, meglio si prestano a essere sviluppati in chiave neuroscientifica, mentre altri sconfinano in un'"area grigia", dove né la filosofia né le neuroscienze sanno dare risposte conclusive e dove, quindi, è lecito attendersi un ancora maggiore pluralismo di posizioni.
La lettura del concetto di angoscia "esistenziale", centrale nel pensiero di Kierkegaard e di Heidegger (124), legata al "Dasein" (esserci nel mondo) è difficilmente traducibile in termini neuroscientifici, per quanto si conosca ora molto della circuitistica che regola le risposte d'ansia (125). Neuroscienze e filosofia parlano due linguaggi diversi. Per Heidegger (124) "il davanti a che" dell'angoscia è completamente indeterminato "ed è una condizione ontologica, diversa dalla paura che è davanti a qualcosa"; **per le neuroscienze la chiave di lettura dell'ansia e della paura è in termini di risposta a una situazione di pericolo reale o vissuto come tale.**
Naturalmente, il tema dell'ansia è centrale nella psichiatria, e vi sono studi dedicati al concetto di "ansia esistenziale", intesa come apprensione sul significato ultimo della vita (126).
In chiave neuroesistenzialista va letto il tentativo di approccio cosiddetto eudaimonico o neuroeudaimonico (123), dato che meccanismi di ricerca della felicità (non si dimentichi che molti degli esistenzialisti sono legati a visioni pessimistiche della vita) in chiave neuroscientifica sono stati studiati per quanto concerne le scelte più "semplici", ovvero legate ai meccanismi di "reward", meccanismi che sono insufficienti a dare una chiave di lettura in termini di strategie di scelte di vita, caratterizzate da una forte connotazione culturale. In realtà la circuitistica di reward è essa stessa complessa e inserita in vari network cerebrali, tra cui quelli che determinano le scelte e i comportamenti (127-128) che sono coinvolti in varie patologie psichiatriche e neurologiche (129-133).
Certamente appare meno sorprendente la nascita della neurofenomenologia che ha al centro del suo interesse la coscienza e il sé, ovvero problematiche centrali sia nella fenomenologia che nelle neuroscienze.
Originata dall'intuizione di Francisco Varella, **la neurofenomenologia ha svolto brillantemente il compito di favorire il dialogo tra le due discipline da cui è nata, promuovendo fondamentali sviluppi in entrambi i campi (134-135).** Troppo estesa è la letteratura per poterne discutere anche solo le tematiche fondamentali, per cui ci limiteremo a elencare alcuni degli elementi che paiono destinati a importanti futuri sviluppi. Va premesso che, come da molti sottolineato, la fenomenologia di Husserl e Merlau Ponty già conteneva approfondite analisi della coscienza, del sé e anche degli elementi di un nodo cruciale quale è quello rappresentato dal rapporto con il mondo esterno e gli altri (intersoggettività). I filosofi hanno avuto il

merito di costruire, attraverso un'analisi, talora solo intuitiva per l'inverificabilità con strumenti scientifici delle teorie, dei sistemi che hanno indicato alla scienza la strada da percorrere.
Wittgenstein paragonò la scienza a un binario ferroviario per la certezza, ma anche per la rigidità del suo percorso. In tal senso la filosofia, compresa quella dei secoli scorsi, può aiutare la scienza a trovare le strade più interessanti da percorrere, evidenziare le domande che mancano ancora di una risposta, aiutarla a superare i limiti legati alla sua "miopia", senza rinunciare ai vantaggi offerti dal suo rigore epistemologico. La scienza si trova a comporre un "puzzle" che si arricchisce continuamente di nuove tessere. Dire quanto l'"a priori" Kantiano possa essere letto in termini biologici appare molto difficile considerando che **la filosofia tende a ragionare su un uomo "prototipale" ("Mensch" della filosofia tedesca), mentre le neuroscienze tendono a valorizzare le differenze individuali, genetiche e non, comprese quelle che contraddistinguono le condizioni patologiche, quelle parafisiologiche (ad esempio, l'invecchiamento).** Si deve considerare che l'"innato" (profilo genetico in termini biologici?) è estremamente complesso, ed è soggetto a modificazioni in rapporto all'ambiente (epigenetica), ma soprattutto che **lo sviluppo del cervello è fortemente condizionato dagli stimoli ambientali e dai processi educazionali,** come indirettamente confermano gli effetti della deprivazione sociale e le neuroscienze non possono che darne una lettura in termini di predisposizione allo sviluppo di network neurali.
Un aspetto importante su cui neurofenomenologia e neurofilosofia si stanno impegnando per decifrare il funzionamento del cervello, è quello riguardante gli stati di coscienza e i fattori che contribuiscono alla formazione del sé.

L'IO COME CERVELLO E LE NEUROSCIENZE CLINICHE

Sul tema dell'io e della coscienza la letteratura sia in campo filosofico che neuroscientifico è enorme.
Da entrambi i punti di vista, tutti e due i temi riconducono al problema centrale del rapporto mente/cervello o, in termini più attuali, dell'io come cervello. Se la risposta è in qualche maniera scontata per le neuroscienze cliniche, per la filosofia il discorso è ancora aperto, sia perché vi sono ancora posizioni dualiste, sia perché vi è ancora un dibattito aperto tra internalisti ed esternalisti, sia per il fatto che i meccanismi di produzione neurale dei processi mentali restano ancora in parte da chiarire. Come abbiamo ricordato sul tema del rapporto mente/cervello, e su quello a esso connesso della coscienza, si è sviluppato gran parte del dibattito filosofico degli ultimi secoli.
La nosografia dei disordini della coscienza ha fatto enormi progressi negli ultimi decenni grazie in particolare alla possibilità di avere correlati neurofisiologici e di neuroimmagini sempre più sofisticati, in parte per l'approccio "multidimensionale" a questi disordini che consente di distinguere i disordini della coscienza in base alla "complessità del resting-state", fermo restando che è molto difficile una comparazione all'interno di uno spettro molto ampio di condizioni (136).
L'approccio coordinato e multidisciplinare resta l'unico foriero di ulteriori progressi sul piano delle conoscenze e, come giustamente osserva Patricia Churchland, le tessere ancora mancanti non possono essere un alibi per una posizione antiscientifica da parte dei filosofi (137).
Non casualmente Paul M. Churchland dedica, in un suo libro molto noto sull'argomento, ampio spazio all'epistemologia e metodologia (138).
Se le neuroscienze possono dare una risposta su come funziona (o non funziona) la coscienza, la spiegazione del perché essa esista, può rientrare in quell'area "grigia" di interpretazioni e ipotesi che devono comunque partire dalle evidenze scientifiche.
Chalmers (139) identifica una serie di problemi legati alla differente valutazione della coscienza dal diverso punto di vista della prima e della terza persona, e tra i vari "progetti" da sviluppare identifica quello del rapporto tra conscio e inconscio, che ovviamente ha una notevole rilevanza anche per la neuropsicoanalisi.
Vi sono naturalmente molte tematiche importanti, quali ad esempio i "Qualia", il concetto di "radically imprisoned mind" (RIM) ecc. (138-140) che non possono essere discusse in questa sede.

Se il tema della coscienza è centrale nel pensiero filosofico da sempre, è indubbio che il merito di aver portato in primo piano il ruolo dell'inconscio vada attribuito a Freud, anche se alcuni vedono nel concetto di "petit perceptiones" di Leibniz un'anticipazione del concetto (141) e altri vedono già anticipato il concetto di inconscio in Socrate (142).
In realtà, come sottolinea Mark Solms, a cui si deve l'introduzione del termine "neuropsicoanalisi", **il termine inconscio ha diverse valenze, anche se ovviamente si tende frequentemente a considerare il termine solo in chiave psicoanalitica (143).**
Vi è da una parte una valenza del termine come contrapposizione a "conscio" e in questo senso uno stato di "non coscienza" può essere letto principalmente come alterazione dell'"arousal" e, quindi, collegato principalmente ad alterazioni troncoencefaliche o di altre lesioni encefaliche che impediscono di avere coscienza di input sensoriali come si verifica nel neglect (144), tematica quest'ultima non a caso di interesse anche per la neuropsicoanalisi.
Un altro livello di "inconscio" è quello che riguarda il recupero "automatico" di certe informazioni senza che se ne abbia coscienza come si verifica, ad esempio, per la "working memory" (141,145). In realtà, **numerosi studi recenti hanno evidenziato come siano numerose le attività cerebrali che avvengono senza che se ne abbia coscienza (146).**
Tra queste cruciali sono i processi metacognitivi al cui studio è stato suggerito un interessante approccio neurocomputazionale (147,148).
Il fatto che i processi metacognitivi siano estremamente rilevanti anche negli animali, dal ratto ai primati non umani (149), sicuramente ci obbliga a una ridefinizione del concetto di coscienza, che secondo alcune accezioni filosofiche, è considerata specifica della specie umana. Semmai si dovrebbe spostare

l'attenzione sulle differenze legate al linguaggio, ma queste sarebbero di certo, almeno attualmente, con grande difficoltà interpretabili.
Il concetto di inconscio in psicoanalisi è estremamente complesso, e anche se Freud come neurologo considerava la scienza che ha fondato nel campo delle scienze naturali, e la nostra conoscenza sul ruolo delle varie aree cerebrali è enormemente cresciuta nel tempo (142), molte tessere sono ancora mancanti per una sua interpretazione soddisfacente in termini di puri correlati neurali.
Si è opportunamente ricordato come, in ogni caso, l'impiego clinico della psicoanalisi vada tenuto distinto dagli apporti neuroscientifici, anche se questi ultimi potranno servire a migliorare la gestione clinica del paziente, e si auspica all'affermarsi di un modello integrato (150).
L'empatia da un punto di vista psicoanalitico è strettamente connessa all'inconscio (151), ma la conoscenza dei meccanismi neuronali che ne sono alla base potrebbe ora consentire una migliore comprensione di certe modalità di risposta agli stimoli ambientali e di modulazione della intersoggettività.
Diversi autori hanno sottolineato come una contrapposizione netta tra conscio e inconscio appaia per vari aspetti discutibile, dato che esistono stati intermedi, quali il sogno e l'ipnosi, di cui parleremo più avanti e che sono centrali nella psicoanalisi.
Sicuramente il prodigioso sviluppo delle conoscenze nel campo delle neuroscienze verificatosi a partire dal secolo scorso, ha spostato sempre più l'ago della bilancia verso un'identificazione dei processi mentali con le strutture che li producono, elemento di forte caratterizzazione della neurofilosofia, come riassunto in maniera dettagliata da Patricia Churchland (72).
A tale libro si sono contrapposte, anche molto recentemente, altre opere, quali quelle di Alva Noë (152) e di Markus Gabriel (153) che già nel titolo intendono sottolineare la contrapposizione all'approccio neurofilosofico che identifica l'io con il cervello. Naturalmente, si tratta di posizioni articolate che non possono essere né riassunte né commentate in pochissime parole.
Quella di Noë si colloca all'interno della componente cosiddetta esternalista ed enattivista della filosofia analitica, che pone in primo piano il ruolo delle interazioni tra cervello e ambiente.
Che il cervello, che nasce filogeneticamente e ontologicamente dall'ambiente, nel corso di un processo durato milioni di anni e che, anzi, è nato proprio per favorire una sofisticata interazione del corpo che controlla con l'ambiente in termini di adattamento o contrapposizione, sia fortemente condizionato e modificato dagli stimoli esterni, è innegabile, ma questi cambiamenti rientrano nel suo status ontologico e "telenomico", per usare un termine di Monod, ovvero legato al finalismo della sua storia evolutiva.
Se è condivisibile l'invito di Noë a una "compenetrazione reciproca" tra pensiero scientifico e umanistico, resta il fatto che il cervello, come struttura di controllo dell'essere vivente, ha una sua natura ontologica indipendente dall'ambiente con cui, attraverso il corpo, interagisce costantemente, essendone quindi fortemente condizionato.
Altri importanti filosofi contemporanei, forse anche per la loro matrice neuroscientifica e per i loro legami con il mondo clinico, hanno sottolineato un altro aspetto importante, ovvero come lo studio del cervello in condizioni patologiche possa essere di grande utilità alla comprensione del funzionamento del cervello stesso. Eric Kandel analizza in un noto libro questo tema, soffermandosi sui meccanismi responsabili di varie malattie psichiatriche e neurologiche, il cui studio comparato con il cervello di soggetti sani ha dato un importante contributo alla comprensione del funzionamento del cervello stesso (154).
Un altro testo interessante che affronta in maniera approfondita l'argomento del rapporto tra neurofilosofia e neuroscienze è quello di Northoff (155). Egli osserva, a proposito di tale problematica, come "il termine mentale è spesso rimpiazzato dal termine neuronale", ma che questo non permette di risolvere la questione della "trasformazione neuronale-mentale". E aggiunge "Il tradizionale dualismo tra mente e cervello riemerge all'interno del dualismo tra due tipi di aspetti neuronali: quelli che sono puramente neuronali e quelli che sono rilevanti per gli aspetti mentali. Il problema cervello-cervello rimpiazza il problema mente-cervello. Vi è così un'impasse tra la filosofia e le neuroscienze: i concetti metafisici originali e le idee del passato sono rinforzati e implementati all'interno del contesto empirico del cervello".
Northoff identifica proprio nei disordini neurologici e psichiatrici la "fonte" che potrebbe aiutare a uscire da questa impasse. Una chiave di lettura importante viene dallo studio dei network cerebrali in condizioni normali e patologiche.
Si potrebbe osservare che non esistono neuroni "mentali" e che la differenza di funzione la fanno solamente i network neuronali che si sono sviluppati nel corso di molti millenni e che operano in stretta connessione tra di loro (si pensi, ad esempio, alle connessioni cognitivo-motorie), e che i network sono nelle loro componenti multifunzionali.
Il linguaggio è quello, come già ricordato, che ha fatto la differenza, spostando da un piano quantitativo (numero di neuroni) a uno qualitativo (sviluppo di nuove funzioni) il problema. In questo senso i nostri lontani progenitori si trovavano verosimilmente, prima della nascita del linguaggio, in una condizione non molto dissimile da quella attuale dei primati non umani e dei mammiferi più evoluti.
Lo studio di alcune condizioni patologiche può essere di grande utilità per la comprensione di certe funzioni del cervello su cui le nostre conoscenze sono ancora incomplete, questo sia in termini di lesioni anatomiche di varia eziologia (vascolare, degenerativa ecc.), sia in termini di alterazioni "funzionali", che solo l'avvento della moderna tecnologia ha consentito di evidenziare. Valga ad esempio, una condizione che ha suscitato da sempre molto interesse anche in campo filosofico, fenomenologico in particolare, rappresentata dalle allucinazioni/allucinosi. L'interesse è comprensibile se si pensa che possono essere presenti in condizioni parafisiologiche,

per esempio addormentamento o risveglio, essere indotte dall'assunzione di farmaci o droghe (156), verificarsi in varie malattie neurologiche quali la malattia di Parkinson, le demenze, l'epilessia e malattie psichiatriche (157), come in malattie "funzionali" e in forma accessuale e transitoria, come è il caso di alcune forme di emicrania con aura (158).

EMPATIA E DOLORE TRA FILOSOFIA E NEUROSCIENZE

Vi sono poi delle funzioni in qualche maniera "gerarchizzate" che consentono un'esplorazione dei sistemi integrati, fornendo anche delle chiavi di lettura sull'evoluzione del cervello. È il caso di empatia e dolore.

Ci si può domandare se e in che misura la cooperazione tra filosofia e neuroscienze possa contribuire anche allo sviluppo di nuove metodologie di trattamento o fornire comunque un razionale scientifico all'impiego di tecniche già in uso, ed empatia e dolore si prestano entrambe a fornire in parte una risposta a questa domanda.

Seppure frequentemente abbinate (l'empatia per il dolore è una delle più studiate) queste due funzioni hanno avuto in filosofia due storie distinte, se si eccettua forse il concetto teologico di "compassione".

Il dolore è un tema centrale nella filosofia: già Aristotele, nell'Etica Nicomachea, lo contrappone al piacere, nella visione teologica spesso viene collegato alla colpa e ai tempi di Cartesio si arriva a sostenere che possono provare dolore solo gli uomini in quanto dotati di anima. Si deve a Peter Singer, in epoca recente, il completo recupero sul piano etico del valore del dolore negli animali, in questo supportato dalle neuroscienze, che dimostrano quanto i sistemi di controllo del dolore siano simili nell'uomo rispetto ai primati non umani e ai mammiferi più evoluti (97).

Il fatto di avere una fortissima integrazione centrale-periferica, un complesso coinvolgimento di vari network cerebrali e profondi risvolti emozionali (159-161) ed etici, ne fanno un tema di grande rilevanza per un approccio neurofilosofico, senza trascurare il fatto che il ruolo chiave nell'evoluzione neuronale lo rende particolarmente adatto per l'approccio comparato con le varie specie animali (159-163).

Il dolore è sintomo presente in numerosissime malattie neurologiche e richiede anche dal punto di vista clinico un approccio multidisciplinare (164). Tra i trattamenti terapeutici innovativi annovera l'approccio neuro-fenomenologico in realtà virtuale (165) e cyber-psicologico (166), l'impiego della neuromodulazione sia superficiale che profonda (167-168), l'impiego di metodiche quali l'ipnosi (169,170) che agiscono sul cervello "inconscio", l'impiego di strategie di "copying" che influenzano la componente più corticale e culturale del dolore, la cui comorbidità con quadri psichiatrici (171) conferma la centralità di questo sintomo/malattia nella vita dell'uomo.

Molto interessante, dal punto di vista evolutivo, e utile a comprendere il ruolo in condizioni normali e patologiche, è il suo controllo fisiologico in rapporto a fattori di regolazione fondamentali, quali il sonno, i ritmi circadiani, i livelli ormonali ecc., nonché il rapporto tra risposte automatiche (riflessi) e i fattori di controllo centrale (161, 172).

Un tema che ha assunto una crescente importanza in filosofia, e ancor più nel campo delle neuroscienze, è quello dell'empatia. Tale tema è strettamente legato a quello del dolore, e molti degli studi condotti in questo campo hanno focalizzato questo aspetto. Questo non è sorprendente dato che il dolore, come abbiamo detto, è un fenomeno complesso e centrale nella vita degli uomini e coinvolge numerosi network cerebrali.

In campo filosofico il contributo maggiore è stato dato dalla fenomenologia e, in particolare, da Edith Stein, discepola di Husserl (173). Anche se ella sviluppa il suo pensiero in senso "trascendentale", aveva colto, proprio parlando del dolore, alcuni aspetti che potrebbero essere riletti in chiave neurofenomenologica. I tre stadi di cui parla possono avere una qualche corrispondenza con quanto osservato in studi recenti, ovvero che vi sono tempistiche di condizionamento dei meccanismi decisionali che vengono condizionati in misura diversa nelle fasi immediate di percezione della situazione con cui sviluppiamo l'empatia, rispetto alla successiva rielaborazione cognitiva (116-118, 128).

Ugualmente Edith Stein aveva colto l'importanza dell'espressione mimica: proviamo empatia se il volto esprime uno stato d'animo consono al racconto e le diverse espressioni del volto svolgono un ruolo chiave nell'intersoggettività (174, 175).

Dalla scoperta, che ha rappresentato una tappa storica nelle neuroscienze da parte di Rizzolatti e del suo gruppo, dei neuroni specchio, le nostre conoscenze sui meccanismi dell'empatia hanno fatto dei passi avanti enormi e hanno avuto rilevanti ricadute nel campo delle neuroscienze (176, 177).

L'attivazione neuronale in risposta all'osservazione di un'azione o di una scena, si è vista essere fondamentale nei processi di apprendimento (178), nelle interazioni con l'ambiente e con gli altri (intersoggettività) (179).

L'empatia è un meccanismo fondamentale nella socialità e nella creazione e identificazione degli ingroup e questo spiega anche il condizionamento di fattori socio-culturali (180).

In tal senso l'invito a una gestione razionale delle risposte empatiche può avere un senso sul piano etico, ma si deve considerare che i meccanismi legati all'empatia hanno, da un punto di vista filogenetico, una finalità protettiva e prosociale che si applica in alcune situazioni che richiedono una risposta di decisione degli "automatismi" di risposta che vanno considerati nell'ambito della discussione sul libero arbitrio.

Oltre alle implicazioni etiche, che hanno una valenza anche in campo medico (si pensi al concetto di "compassione") (181), la scoperta dei neuroni specchio ha aperto la strada a nuovi approcci neuroriabilitativi costituendo la base teorica, poi validata in studi controllati, per l'action observation (182) e per la sua combinazione con la "motor imagery" (183). **Nuove prospettive, anche tra-**

mite l'impiego della realtà virtuale, si stanno aprendo nel campo della terapia del dolore (165) e nel campo della neuroetica (184).

CERVELLO RELIGIOSO E NEUROTEOLOGIA

Mentre è noto chi abbia introdotto il termine "neuroteologia", seppure in una accezione particolare, ed è Aldous Huxley (185,186), meno chiaro appare quando si sia iniziato a parlare in letteratura di "cervello religioso" (religious brain). Il termine è apparentemente contradditorio, per lo meno per chi, non accettando delle posizioni "post-dualiste", tende a vedere in maniera conflittuale il rapporto mente/cervello, conflitto erede a sua volta del contrasto anima/corpo che ha dominato per secoli il pensiero filosofico, iniziando con Cartesio un complesso processo di cambiamento.

Dall'avvento delle metodiche che consentono di esplorare quali strutture vengano attivate nelle varie condizioni di funzionamento del cervello, **un interesse crescente si è sviluppato verso condizioni di modificato stato di coscienza, quali la meditazione, l'ipnosi (187-189), le esperienze psichedeliche (190), ma anche di manifestazioni quali l'estasi mistica, considerata in passato condizione di sublime religiosità, e oggi letta più in termini neuroscientifici, dato che manifestazioni di questo tipo sono state descritte in varie patologie neurologiche, e psichiatriche (191-193) o essere indotta mediante tecniche di neuromodulazione (194).**

Da un punto di vista neurofilosofico non può sfuggire l'interesse manifestato da vari scrittori e filosofi a tale capitolo, dove esistono importanti chiavi di lettura degli stretti rapporti esistenti tra sacro e cervello nella nascita di forme di religiosità "primitiva", quali lo sciamanesimo, ove era ed è comune l'induzione di stati psichedelici o di forme più evolute, come avviene per la meditazione nelle religioni e filosofie orientali (187).

Interessante è questo richiamo alle filosofie orientali, anche considerando che le neuroscienze, comprese quelle cliniche, prestano sempre più attenzione a fenomeni quali la meditazione e l'ipnosi. Non si deve dimenticare che meditazione e ipnosi hanno trovato e trovano un ampio impiego in campo medico, ad esempio per il trattamento di varie condizioni di dolore (187), anche se non si deve scordare le notevoli differenze esistenti e riguardanti la suscettibilità individuale (195).

Si dovrebbe in realtà tenere separati gli effetti in acuto, ad esempio l'analgesia ipnotica, da quelli più prolungati nel tempo indotti dalla meditazione che pur condivide con l'ipnosi l'attivazione di diversi network cerebrali (189).

Illusione e autoillusione giocano un ruolo importante.

Il senso di benessere diventa frutto di un complesso meccanismo, dove il cervello aiuta se stesso e il corpo che controlla in una sorta di autoillusione, dove il termine può essere inteso nel senso di illusione corporea (196-198), ma anche come il credere in una verità che aiuta a elaborare strategie di coping positivo di fronte ai problemi esistenziali (199).

In tal senso vanno anche i numerosi studi nel campo della neuroteologia su religiosità e cervello (200-203) e sul suo ruolo positivo svolto sul senso di benessere e positiva interazione sociale e sull'outcome dei pazienti (204-205)

La religiosità può, in alcune sue manifestazioni, portare a posizioni dogmatiche e fondamentaliste (206), simili a quelle che si possono osservare in pazienti con lesioni prefrontali (207).

Sarebbe un errore confondere religiosità e religione, anche per il concetto di cervello religioso (203) dato che la seconda è più fortemente ideologizzata.

La neuroteologia si muove in tal senso in varie direzioni accomunate dall'esigenza di recepire il contributo dato dalle neuroscienze alla comprensione della condizione umana, ma non necessariamente in chiave "post-dualista" (208), anche se è evidente che la difficoltà a mantenere una separazione tra mente e cervello, tra spirito e corpo può sembrare simile a quella incontrata a conservare il mitologema della creazione dopo Darwin.

NEUROCOMPUTAZIONALISMO TRA MACCHINA E CERVELLO

Se nella maggior parte dei casi, come abbiamo visto, le problematiche affrontate dalla scienza, quelle cognitive in particolare, erano state oggetto già di riflessioni nei secoli scorsi da parte della filosofia, nel caso del neurocomputazionalismo, in qualche maniera, il percorso è stato inverso e la filosofia ha utilizzato modelli matematici e computazionali quali chiavi di lettura della realtà, inclusa la mente.

Che il cervello non sia un computer è stato sottolineato da molti filosofi, in primis da Edelmann, che ricorda come il computer funzioni "utilizzando la logica e l'aritmetica e seguendo cicli rapidissimi scanditi da un orologio", e "deve ricevere segnali non ambigui" (209).

Sono, quindi, i modelli computazionali, come sottolineano Paul e Patricia Churchland in due loro approfondite analisi (210, 211), che possono fornire delle chiavi di lettura del funzionamento del sistema nervoso partendo dagli elementi più semplici (neuroni) per arrivare ai network cerebrali o funzioni estremamente complesse, come sono i meccanismi decisionali (212), la memoria (213) e la coscienza (214).

Paul Churchland osserva come l'intelligenza non sia "unica" del genere umano e la differenza la faccia principalmente la capacità di gestire i flussi informativi e la creatività (138).

Sappiamo che, pur avendo i computer straordinarie e sempre crescenti capacità di calcolo, memorizzazione e di "problem solving", non sono riusciti per molti anni a battere i campioni di scacchi, dove le soluzioni in termini probabilistici sono enormi e la differenza la fa la creatività e imprevedibilità del campione (215).

Il linguaggio della biologia "in vivo" è diverso da quello dell'elettronica, e il nostro cervello perde in continuazione file (span di memoria) ed elabora, in parte autonomamente, "software" nuovi non sempre funzionali, e ha capacità di adattamento all'ambiente tramite rapporti multisensoriali sofisticati.

I continui e complessi processi di riorga-

nizzazione cerebrale sono probabilmente un mix di processi gerarchizzati e casuali (216). Noi dobbiamo, in termini funzionali, forzatamente ragionare a livello mesoscopico, mentre la realtà è costituita a livello microscopico da miliardi di neuroni che modificano in ogni istante il loro stato di eccitabilità e le loro connessioni che sono stimate in termini di milione di miliardi di sinapsi.
Il cervello per fenomeni di plasticità neurale e neurodegenerazione è in ogni momento diverso da quello che era un attimo prima. Questo non significa essere degli automi, dato che il cervello è in grado di esercitare, in condizioni usuali, un "auto-controllo" (68) che consente di decidere il proprio comportamento.
Il problema del libero arbitrio, dopo gli studi di Libet è stato spesso radicalizzato, mentre andrebbero differenziate le risposte agli stimoli ambientali che sono in qualche maniera gerarchizzate (217) e alcune di esse devono avvenire prima ancora che il cervello decida, come è il caso dei riflessi nocicettivi (161) perché altrimenti arriverebbero troppo tardi per difendere efficacemente l'individuo. Se le risposte riflesse, pur modulate in maniera complessa dal controllo sovraspinale, rappresentano una risposta "automatica", tanto è vero che si mantengono nei soggetti spinali che non sono in grado di percepire lo stimolo (161), **si deve sottolineare come il cervello sia in grado di elaborare strategie predittive di un comportamento motorio complesso prima ancora che vi sia coscienza di esse (217)** e questo obbliga a una rilettura critica degli esperimenti di Libet.
Il fattore tempo è cruciale nelle interazioni dell'individuo con l'ambiente e persino le scelte etiche sono diverse a seconda del fatto che esse debbano essere fatte immediatamente o in tempi dilazionati (116,117,129). In questo senso, oggi appare di grande interesse comprendere che cosa limiti la razionalità delle nostre scelte (218, 219).
La memoria, funzione tra le più complesse, ci serve principalmente per consentirci di definire le strategie per le situazioni future (90) e in tal senso ha una gerarchizzazione anche "affettiva" ed emozionale.
Dal punto di vista delle neuroscienze cliniche naturalmente interessano molto i processi degenerativi e la plasticità che è alla base delle strategie di recupero funzionale (216). La long-term potentiation e i processi mnemonici in generale guidano la formazione di quella che con un termine omnicomprensivo chiamiamo psiche e, come aveva intuito Freud, sono il substrato dell'inconscio e, quindi, dei processi psicopatologici, come efficacemente espresso da Centonze et al. (220).
Il dialogo tra computer e cervello sta diventando sempre più centrale, non solo per i contributi importanti che il neurocomputazionalismo può dare (138, 210), ma anche per lo sviluppo di sempre nuove tecnologie.
Sul rapporto tra intelligenza artificiale e cervello si sono consumati molti scontri tra filosofi, basti ricordare quello tra Fodor e Dennett (221), ma l'elenco sarebbe davvero lungo.
Se il dialogo tra macchina e cervello è difficile per le ragioni che abbiamo spiegato, l'evoluzione tecnologica rapidissima che vi è stata negli ultimi decenni sta aprendo nuove prospettive terapeutiche, ma anche rilevanti quesiti etici.
Qualcuno ha parlato di "complesso di Frankenstein", ovvero il timore che si realizzino gli scenari fantascientifici descritti inizialmente da Asimov e da Kubrick (tutti hanno in mente la ribellione del super computer Hal9000 di 2001 Odissea nello spazio). Alcuni scenari post-umanisti paiono delinearsi in forma embrionaria.
L'avvento di protesi robotiche sempre più sofisticate sta ridisegnando il senso del sé, ridefinendo i rapporti uomo/macchina. Cyborg e androidi sembrano destinati a diventare realtà nel momento in cui si riuscisse a superare la barriera che separa il biologico dal fisico.
La psicoanalisi ha osservato come il cyborg possa incarnare un nuovo simbolo di eternità e longevità data l'indistruttibilità della materia rispetto al biologico (222).
Se nella Brain Computer Interface (BCI) è l'uomo che attraverso la sua attività elettrica corticale comanda la macchina, vi sono delle metodiche che sono in grado di modificare il funzionamento del cervello agendo in senso opposto.
Molto recentemente sono stati messi a punto robot umanoidi che possono essere comandati con la BCI (223) e questo, come l'uso di neurorobot, potrebbe porre problemi etici (224) anche se teoricamente non molto diversi da quelli posti da qualsiasi macchina controllata volontariamente dall'uomo (225, 226), questo almeno fino a quando la macchina non avrà potere decisionale autonomo. Tuttavia, altre metodiche dove la macchina modifica il funzionamento del cervello, paiono delineare scenari eticamente più complessi. È il caso della Deep Brain Stimulation (DBS) che estesamente usata nel trattamento dei disturbi motori delle malattie extrapiramidali in particolare (227), trova ora impiego anche nel trattamento della depressione (228) e della dipendenza (229). Tuttavia, essa può accentuare in alcuni pazienti Parkinsoniani il declino cognitivo probabilmente per interazioni con altri network cerebrali (230), fatto questo che evidenzia l'importanza di una medicina personalizzata.
Si potrebbe obiettare che anche i farmaci provocano modificazioni funzionali del cervello, ma il loro meccanismo direttamente (e non indirettamente) biologico, il loro impiego consolidato nel tempo, l'autosomministrazione che contraddistingue la maggior parte delle terapie farmacologiche, rende meno netto il contrasto esistente tra mondo biologico e mondo fisico.
Le nuove neurotecnologie quali la DBS, l'impianto di cellule staminali o di microchip, per i loro effetti su funzioni cognitive e psichiche, configurano scenari postumanistici o transumanistici (231) e impongono altresì la definizione di principi neuroetici che evitino l'avvento di temute distopie.

CONCLUSIONI

Che il matrimonio tra filosofia e neuroscienze possa essere foriero di sviluppi molto rilevanti appare evidente ai più. Il problema è non solo riguardante i vantaggi che possono trarre l'una dall'altra, ma anche che cosa possano o debbano sacrificare l'una all'altra. È chiaro che non vi è una risposta univoca. Vi sono due tentazioni per certi versi entrambe pericolose: da una parte la scienza si sente vicina ad avere una chiave di lettura della realtà basata esclusivamente sulle evidenze che scaturiscono dalle ricerche; dall'altra la filosofia potrebbe avere la tentazione di ignorare le chiavi di lettura della realtà che da tali ricerche scaturiscono, rischiando in tal senso di diventare sempre più una riflessione sterile su se stessa.
La filosofia proprio per la sua vocazione olistica, per l'esigenza imprescindibile di avere una "welthanschauung" che cerchi di dare risposte ai principali quesiti esistenziali, parrebbe trovarsi in una posizione privilegiata per sistemare le tessere di un "puzzle" davvero molto complesso, sempre che sappia integrare nella propria sintesi le informazioni che provengano da altre discipline, come è l'obiettivo della neurofilosofia.
Un problema particolarmente rilevante appare quello dell'enorme numero di informazioni da gestire.
Tutti rischiano di essere esperti e incompetenti a un tempo, e le grandi sintesi del passato, di cui i filosofi sono stati i principali custodi, appaiono impossibili. Questo spiega anche le numerose "invasioni di campo" in area filosofica da parte, in particolare, di cognitivisti, psichiatri, psicologi, neurologi. Ognuno può dare un proprio contributo attraverso un dialogo interdisciplinare in cui è avvantaggiato o svantaggiato dalla propria disciplina di partenza.
La "Torre di Babele" di cui parlava, con una connotazione positiva, Popper a proposito delle conoscenze umane, rischia di riconnotarsi per i suoi aspetti negativi, ovvero per l'incomunicabilità dei linguaggi, anche se gli enormi progressi tecnologici rendono possibile uno scambio di informazioni impensabile solo pochi decenni fa.
Il filosofo può, d'altra parte, portare un bagaglio di riflessioni e intuizioni basato sull'eredità lasciataci dai giganti sulle cui spalle camminiamo, per riprendere un aforisma galileiano.
Heidegger ricordava che: "Non c'è rigore scientifico che eguagli la serietà della metafisica. La filosofia non può mai essere misurata con il parametro dell'idea di scienza" (232).
Questo significa che la strada del dialogo tra due mondi che per secoli si sono guardati spesso con diffidenza, se non con ostilità, e che pare l'unica via percorribile, risulta difficile e irta di ostacoli, a meno che non si accetti un pluralismo di posizioni sui temi a cui né la scienza né la filosofia hanno saputo dare risposte conclusive. Imporre una scelta agnostica, sicuramente quella a cui sono più vicini molti scienziati, significherebbe probabilmente impoverire una discussione che si è evoluta nei secoli proprio grazie alla molteplicità delle opinioni, purtroppo più spesso viziate da posizioni dogmatiche che condizionate dal dubbio.
Un errore da parte della filosofia sarebbe quello di costruire i propri sistemi ignorando la chiave di lettura inedita che viene fornita dagli studi nel campo delle neuroscienze che hanno modificato radicalmente, come abbiamo visto, la chiave di lettura del rapporto mente/cervello e mente/corpo.
Un altro nodo cruciale riguarda, come già sottolineato, la contrastante esigenza tra un approfondimento di un argomento e la sua contestualizzazione in una visione globale, resa sempre più complessa dall'enorme quantità di informazioni disponibili. Come un novello Sisifo, scienziato e filosofo si ritrovano a dover sospingere continuamente verso l'alto la pietra della conoscenza, senza poter mai raggiungere la vetta.
Se le neuroscienze hanno imboccato da tempo la strada della settorializzazione delle competenze a livello di discipline e di tematiche, la filosofia ha scelto spesso la strada, che rischia di essere sterile, di creare correnti e sotto correnti. Si pensi, a titolo esemplificativo, che oltre vent'anni fa Stephan a proposito dell'emergentismo identificava cinque sottocorrenti (debole, diacronica, sincronica ecc.) (233). Un analogo rischio corrono le discipline scientifiche quando propongono interpretazioni settoriali. La "Quantum Theory" fornisce una chiave di lettura interessante del salto ontologico dal mondo fisico a quello biologico, prima pietra dell'evoluzione, e dei processi stocastici che la hanno guidata (234), ma difficilmente un'analisi della realtà a livello sub-microscopico può interpretare fenomeni complessi, quali la coscienza (235) e la razionalità limitata (236), fenomeni che hanno un più efficace approccio interpretativo a livello mesoscopico.
Usando un paradosso, e riprendendo la parabola buddista dell'elefante e i ciechi da cui eravamo partiti, potremmo dire che il rischio è quello di finire per convincersi che la parte di elefante toccata rappresenti il tutto, mentre costituisce una parte limitata della realtà.
Una strada che sta dando interessanti risultati è quella di un approccio integrato a grosse tematiche, seppure settoriali, dove le neuroscienze possono dare rilevanti contributi, come è il caso, per fare un esempio, della neuroetica.
Si tratterà di trovare un giusto equilibrio tra l'imprescindibile necessità di uno sviluppo di ricerche e di approfondimenti settoriali e l'altrettanto importante esigenza di inquadrare le nuove acquisizioni in una visione multidisciplinare inevitabilmente soggetta a un continuo aggiornamento, visione che affonda in ogni caso le sue radici in secoli di riflessione filosofica.
Particolarmente importante appare il contributo che possono dare le neuroscienze cliniche. Lo studio di molte malattie in campo neurologico e psichiatrico sta fornendo importanti chiavi di lettura del funzionamento del cervello e, quindi, di interpretazione della realtà, e nello stesso tempo tali conoscenze aprono la strada a nuove vie di trattamento.

Bibliografia (Parte II; la numerazione segue l'ordine progressivo dalla Parte I)

101. Schlicht T, Newen A (Bochum). *Kant and cognitive science revisited*. In: Guest Editors: B. Sandkaulen, A. Newen, Logical analysis and history of philosophy. Analytic philosophy meets classical German philosophy. Mentis, Münster, 2015.

102. Fazelpour S, Thompson E. *The Kantian brain: brain dynamics from a neuropheno-menological perspective*. Current Opinion in Neurobiology 2015; 31: 223–229.

103. Westphal KR. *Human consciousness and its transcendental conditions: Kant's anti-cartesian revolt*. In: S. Heinämaa, V. Lähteenmäki & P. Remes, A history of consciousness. Springer, Dordrecht, 2007: 223–243.

104. Northoff G. *Immanuel Kant's mind and the brain's resting state*. Trends in Cognitive Sciences 2012; 16 (7): 356-359.

105. Maturana HR, Varela FJ. *Autopoiesis and cognition*. Dordrecht: Reidel; 1980.

106. Khalil R et al. *The link between creativity, cognition, and creative drives and underlying neural mechanisms, Front Neural Circuits 2019; 13(18): 1-16*.

107. Ranki K. *Animal experience in Kant's philosophy*. Reports from the Department of Philosophy Vol. 37, Turun yliopisto, 2016.

108. Hua JPY et al. *Psychosis risk is associated with decreased resting-state functional connectivity between the striatum and the default mode network*. Cogn Affect Behav Neurosci 2019; 19(4): 998–1011.

109. Li Y et al. *Frequency-dependent altered functional connections of default mode network in Alzheimer's disease, Front Aging Neurosci 2017; 9(259): 1-12*.

110. Bathelt J, Geurts HM. *Difference in default mode network subsystems in autism across childhood and adolescence*. Autism 2021; 25(2): 556–565.

111. Alshelh Z et al. *Disruption of default mode network dynamics in acute and chronic pain states*. NeuroImage: Clinical 2018;17: 222-231.

112. Johnson et al SL. *Creativity and bipolar disorder: touched by fire or burning with questions?* Clin Psychol Rev 2012; 32(1): 1–12.

113. Cruz T et al. *Creativity in bipolar disorder: a systematic review*. Trends Psy Psychother (in press)

114. Smallwood J, Schooler JW. *The Science of Mind Wandering: Empirically Navigating the Stream of Consciousness*. Ann Rev Psychol 2015; 66: 487–518.

115. Hanna R. *Kant and the foundations of analytic philosophy*. Clarendon Press, Oxford, 2001.

116. Greene JD et al. *The neural bases of cognitive conflict and control in moral judgment*. Neuron 2004; 44: 389-400.

117. Greene JD et al. *An fMRI investigation of emotional engagement in moral judgment*. Science 2001; 293: 2105-2108.

118. Zürcher T et al. *The notion of free will and its ethical relevance for decision-making capacity*. BMC Medical Ethica, 2019.

119. Khachouf OT et al. *The embodied transcendental: a Kantian perspective on neurophenomenology*. Front Hum Neurosci, 2013.

120. Swanson LR. *The predictive processing paradigm has roots in Kant*. Front System Neurosci 2016; 10.

121. Gregg D, Flanagan O. *Neuroexistentialism: meaning, morals and purpose in the age of neuroscience*. Oxford University Press, 2018.

122. Flanagan O, Barack D. *Neuroexistentialism*. EurAmerica 2010; 40(3): 573-390.

123. Lane TJ, Flanagan O. *Neuroexistentialism, eudaimonics, and positive illusion*. In: Mind and Society: Cognitive Science Meets the Philosophy of the Social Sciences, Springer-Verlag, 2013.

124. Heidegger M. *Essere e tempo, Longanesi e C*., Milano, 1980

125. McCallet JG al. *Locus coeruleus to basolateral amygdala noradrenergic projections promote anxiety-like behavior*. eLife 2017; 6.

126. Weems CF et al. *Paul Tillich's theory of existential anxiety: a preliminary conceptual and empirical examination*. Anxiety, Stress, and Coping 2004; 17(4), 383-399.

127.O. *Arias-Carriòn O et al*. Dopaminergic reward system: a short integrative review. Int Archives Med 2010; 3 (24).

128. Darby RR et al. *Lesion network localization of free will*. PNAS 2018; 115.

129. Sandrini G. *Il cervello morale tra empatia e scelte etiche*. In: G. Sandrini, W, Minella, G. Milanesi, A. Loffi, L. Vanzago, Etica oggi, tra empatia e libero arbitrio, Ibis, 2020.

130. Cooper S et al. *Reward circuitry in addiction*. Neurotherapeutics 2017; 14: 687-697.

131. Zaid DH, Treadway M. *Reward processing, neuroeconomics, and psychopathology*. Annu Rev Clin Psychol 2017; 13: 471-495.

132. Nusslock R, Alloy LB. *Reward processing and mood-related symptoms: an RDoC and translational neuroscience perspective*. J Affect Disord 2017; 216: 3-16.

133. du Plessis S et al. *Reward processing dysfunction in ventral striatum and orbitofrontal cortex in Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord 2018; 48: 82-88.

134. Rudrauf D et al. *From autopoiesis to neurophenomenology: Francisco Varela's exploration of the biophysics of being*. Biol Res 2003; 36: 27-65.

135. Thompson E, Varela FJ. *Radical embodiment: neural dynamics and consciousness*. Trends Cogn Sci 2001; 5: 418-425.

136. Walter J. *Consciousness as a multidimensional phenomenon: implications for the assessment of disorders of consciousness*. Neuroscience of Consciousness 2021; 7(2): 1–15.

137. Smith Churchland P. *A neurophilosophical slant on consciousness research*. Progress Brain Res 2005; 149: 285-293.

138. Churchland PM. *Matter and consciousness*. A Bradford Book, MIT Press, Cambridge, Massachusetts, London, England, 2013.

139. Chalmers DJ. *How can we construct a science of consciousness? Ann NY Acad Sci 2013; 1303: 25-35*.

140. Brook A, Raymont P. *Unity of Consciousness*. Stanford Encyclopaedia of Philosophy, 2003.

141. Shamdasani S. *Unconscious, Perspectives, Historical keywords*. The Lancet 2005; 365: 1921.

142. Tsikandilakis M et al. *The unconscious mind: from classical theoretical controversy to controversial contemporary research and a practical illustration of the "error of our ways"*. Consciousness and Cognition 2019; 74: 1-13.

143. Solms M. *What is "the unconscious," and where is it located in the brain? A neuropsychoanalytic perspective*. Ann NY Acad Sci 2017;

1406: 90–97.
144. van Gaal S, Lamme VAF. *Unconscious high-level information processing: implication for neurobiological theories of consciousness*. The Neuroscientist 2012; 18(3): 287–301.
145. Bergström F, Eriksson J. *Neural evidence for non-conscious working memory*. Cerebral Cortex 2018; 28: 3217–3228.
146. Eriksson J et al. *Make the unconscious explicit to boost the science of consciousness*. Front Psychol 2020; 11(260): 1-4.
147. Cleeremans A. *Connecting conscious and unconscious processing*. Cognitive Science 2014; 38: 1286–1315.
148. Cleeremans A. *Computational correlates of consciousness*. Progr Brain Res 2005; 150: 81-97.
149. Beran MJ. *Animal metacognition: a decade of progress, problems, and the development of new prospects*. Animal Behavior and Cognition 2019; 6(4): 223-229.
150. Mosri DF. *Clinical applications of neuropsychoanalysis: hypotheses toward an integrative model*. Front Psychol 2021;12(718372): 1-11.
151. Bolognini S. *Empathy and the unconscious*. Psychoanalytic Quarterly 2001; LXX: 447-471
152. Noe A. *Out of our Heads*.Why you are not your brain, and other lesson from biology of consciousness. Hill and Wang, New York, 2009.
153. Gabriel M. *I am not a brain: philosophy of mind for the 21st century*. Polity Press, 2017.
154. Kandel ER. *The disordered mind*. What unusual brains tells us about ourselves. E.R. Kandel, 2018.
155. Northoff G. *Neuro-philosophy and the healthy mind: learning from the unwell brain*. 2018
156. Carhart-Harris RL et al. *Neural correlates of the LSD experience revealed by multimodal neuroimaging*. Proc Natl Acad Sci USA 2016; 113(17): 4853-1858.
157. Coerver KA, Subramanian PS. *Visual hallucinations in psychiatric, neurologic, and ophthalmologic disease*. Curr Opin Ophthalmol 2020; 31(6): 475-482.
158. Miller EE et al. *Auditory hallucinations associated with migraine: case series and literature review*. Cephalalgia 2015; 35(10): 923-930.
159. Hayes DJ, Northoff G. *Common brain activations for painful and non-painful aversive stimuli*. BMC Neuroscience 2012.
160. Perrotta A et al. *Temporal summation of the nociceptive withdrawal reflex involves deactivation of posterior cingulate cortex*. Eur J Pain 21, 289-301, 2017
161. Sandrini G et al. *The lower limb flexion reflex in humans*. Prog Neurobiol 2005; 77: 353–395.
162. Thiebaut de Swchotten M, Zilles K. *Evolution of the mind and the brain*. ScienceDirect, 2019.
163. Izpisua Belmonte JC et al. *Brains, genes and primates*. Neuron 2015; 86(3): 617–631.
164. G. *Sandrini G et al*. on behalf of the Italian Consensus Conference on Pain in Neurorehabilitation (ICCPN) The Italian Consensus Conference on Pain in Neurorehabilitation. Eur J Physical Rehabilitation Medicine 2016; 52(5-6).
165. Matamala-Gomez M et al. *Immersive virtual reality and virtual embodiment for pain relief*. Front Hum Neurosci 2019; 13: 279.
166. Riva G et al. *Neuroscience of virtual reality: from virtual exposure to embodied medicine*. Cyberpsychol Behav Social Networking 2019; 22(1).
167. Jensen MP et al. *Neuromodulatory treatments for chronic pain: efficacy and mechanisms*. Nat Rev Neurol 2014; 10(3): 167-178.
168. Kuner R, Kuner T. *Cellular circuits in the brain and their modulation in acute and chronic pain*. Physiol Rev 2021; 101(1): 213-258.
169. Sandrini G et al. *Effects of hypnosis on diffuse noxious inhibitory controls*. Physiol Behav 2000; 69(3): 295-300.
170. Santarcangelo EL, Consoli S. *Complex role of hypnotizability in the cognitive control of pain*. Front Psychol 2018; Vol. 9, 2272: 1-6.
171. Goesling J et al. *Psychiatry and pain management: at the intersection of chronic pain and mental health*. Curr Psychiatry Rep 2018; 20(2): 12.
172. Rhudy JL et al. *Affective modulation of nociception at spinal and supraspinal levels*. Psychophysiol 2005; 42: 579–587.
173. Stein E. *On the problem of empathy*. Springer, 1964
174. Evans S et al. *Oxytocin decreases aversion to angry faces in an associative learning task*. Neuropsychopharmacol 2010; 35: 2502–2509.
175. Alzueta E et al. *The 'Narcissus Effect': top-down alpha-beta band modulation of face-related brain areas during self-face processing*. NeuroImage 2020; 213: 1-9.
176. Rizzolatti G, Sinigaglia C. *The mirror mechanism: a basic principle of brain function*. Nat Rev Neurosci 2016; 17(12): 757-765.
177. Rizzolatti G et al. *System neuroscience: past, present, and future*. CNS Neurosci Ther 2018; 24: 685-689.
178. Cardellicchio P et al. *Early modulation of intra-cortical inhibition during the observation of action mistakes*. Scientific Reports 2018; 8.
179. Caggiano V. *Mirror neurons encode the subjective value of an observed action*. PNAS 2012; 109(29).
180. Rauchbauer B, Grosbras MH. *Developmental trajectory of interpersonal motor alignment: positive social effects and link to social cognition*. Neurosci Biobehav Rev 2020; 118.
181. Patel S et al. *Curricula for empathy and compassion training in medical education: a systematic review*. Plos One 2019.
182. Zhu JD et al. *Modulation of motor cortical activities by action observation and execution in patients with stroke: an EMG study*. Neural Plasticity 2019.
183. Emerson JR et al. *Combined action observation and motor imagery theraphy: a novel method for post-stroke motor rehabilitation*. Neuroscience 2018; 5(4).
184. Rueda J, Lara F. *Virtual reality and empathy enhancement: ethical aspects*. Front Robotics and AI 2020; 7.
185. Huxley A. *Island*. Harper Collins, New York, 1962.
186. Cooke P, Elcoro M. *Neurotheology: neuroscience of the soul*. J Young Investigators 2013; 25 (3).
187. Peccarisi C, Sandrini G. *Neurofilosofia: meditazione tra spiritualità e pratica clinica*. La Neurologia Italiana 2021; 2: 36-43.
188. Newberg AB, Iversen J. *The neural basis of the complex mental task of meditation: neurotransmitter and neurochemical considerations*. Med Hypotheses 2003; 61 (2): 282-91.
189. De Benedittis G. *Neural mechanisms of hypnosis and meditation*. J Physiol, Paris, 2015.
190. Nichols D, Johnson MW. *Psychedelics as medicines: an emerging new paradigm*. Clin Pharmacol Therapeutics 2017; 101(2): 209-219.
191. Cristofari I et al. *Neural correlates of mystical experience*. Neuropsychologia 2016; 80: 212-220.
192. Dolgoff-Kaspar R et al. *Numinous-like auras and spirituality in*

persons with partial seizures. Epilepsia 2011; 52: 640–644.
193. Urgesi C et al. *The spiritual brain: selective cortical lesions modulate human self-transcendence*. Neuron 2020; 65 (11): 309-319.
194. Persinger MA et al. *The Electromagnetic Induction of Mystical and Altered States Within the Laboratory*. J Consciousness Exploration & Research 2010; 1(7): 808–830.
195. Zhang Y et al. *Relationship between hypnosis and personality trait in participants with high or low hypnotic susceptibility*. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2017; 13: 1007-1012.
196. Raz A et al. *Hypnotic suggestion reduces conflict in the human brain*. PNAS 2005; 102 (28).
197. Moseley GL et al. *Bodily illusions in health and disease: physiological and clinical perspectives and the concept of a cortical "body matrix"*. Neurosci Behaviour Rev 2011.
198. Bolognini N et al. *Crossmodal illusions in Neurorehabilitation*. Front in Behav Neurosci 2015.
199. Kemeny ME et al. *Contemplative/emotion training reduces negative emotional behavior and promotes prosocial responses*. Emotion 2012; 12(2): 338-350.
200. Dastmalchian A. *The epistemology of religious diversity in contemporary philosophy of religion*. Philosophy Compass 2013; 8(3): 298-308.
201. Schjoedt U. *The religious brain: a general introduction to the experimental neuroscience of religion*. Method and Theory in the Study of Religion 2009; 21: 310-339.
202. Grafman J et al. *The neural basis of religious cognition*. Curr Direction in Psychol Sci 2020; 29(2): 126-133.
203. Sandrini G. *Il cervello religioso*. In: A. Aguti, G. Sandrini, A. Loffi, W. Minella, P. Mazzarello, Quel che resta del sacro. Tra spiritualità e neuroscienze, Mimesis, Milano (in stampa)
204. Ramírez-Barrantes R et al. *Default Mode Network, meditation, and age-associated brain changes: what can we learn from the impact of mental training on well-being as a psychotherapeutic approach?* Neural Plast 2019; 2.
205. Rosmarin DH et al. *Spiritual psychotherapy for inpatient, residential, and intensive treatment*. Am J Psychoter 2019; 72: 75-83.
206. Zhong W et al. *Biological and cognitive underpinnings of religious fundamentalism*. Neuropsychologia 2017; 100: 18–25.
207. Asp E et al. *Authoritarianism,religious fundamentalism, and the human prefrontal cortex*. Neuropsycology 2012; 26(4): 414-421.
208. Slingerland E. *Who's afraid of reductionism? The study of religion in the age of cognitive science*. J Am Acad Religion 2008; 76(2): 375-411.
209. Edelman GM. *Second nature: brain science and human knowledge*. Yale University Press, 2006.
210. Churchland P. *A neurocomputational perspective*. *The nature of mind on the structure of science.* The MIT Press, 1992.
211. Churchland PS, Sejnowski TJ. *The computational brain*. The MIT Press, 2017.
212. Qu C et al. *Neurocomputational mechanisms underlying immoral decisions benefiting self or others*. Soc Cogn Affect Neurosci 2020; 15(2): 135-149.
213. Ursino M et al. *A feature-based neurocomputational model of semantic memory*. Cognitive Neurodynamics 2018; 12: 525-547.
214. Northoff G et al. *Mathematics and the brain: a category theoretical approach to go beyond the neural correlates of consciousness*. Entropy 2019; 21: 1234.
215. Duca Iliescu DM. *The impact of artificial intelligence on the chess world*. JMIR Serious Games 2020; 8(4): e24049.
216. Neves G et al. *Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality*. Nat Rev Neurosci 2008; 9(1): 65-75.
217. Lavazza A. *Why cognitive sciences do not prove that free will is an epiphenomenon*. Frontiers in Psychology 2019; 10(326): 1-12.
218. Gigerenzer G, Selten R. *Bounded Rationality: The adaptive toolbox*. The MIT Press, 2011.
219. Walters SE. *Ecological rationality: relational abilities and the post-decisional value of logical reasoning*. Conf Cephalal et Neurol 2021; Vol. 31, N. 3: e2021025.
220. Centonze D et al. *Long-term potentiation and memory processes in the psychological works of Sigmund Freud and in the formation of neuropsychiatric symptoms*. Neuroscience 2005; 130: 559–565.
221. Vanzago L. *Il problema della coscienza nell'epoca dell'intelligenza artificiale*. In: G. Sandrini, W. Minella, P.G. Milanesi, A. Loffi, L. Vanzago. Etica oggi tra empatia e libero arbitrio, Ibis, Como-Pavia, 2020.
222. Civitarese G. *Do cyborgs dream? Post-human landscapes in Shinya Tsukamoto's Nightmare Detective (2006)*. Int J Psychoanal 2010; 91: 1005-1016.
223. Chamola V et al. *Brain-computer interface-based humanoid control: a review*. Sensors 2020; 20: 3620.
224. Davidoff EJ. *Agency and accountability: ethical considerations for brain-computer interfaces*. Rutger J Bioeth 2020; 11: 9-20.
225. Iosa M et al. *The three laws of neurorobotics: a review on what neurorehabilitation robots should do for patients and clinicians*. J Med Biol Eng 2016; 36: 1-11.
226. Aicardi C et al. *Ethical and social aspects of neurorobotics*. Science Engineering Ethics 2020; 26: 2533-2546.
227. Habets JGV et al. *An update on adaptive deep brain stimulation in Parkinson's disease*. Mov Dis 2018; 33(12).
228. Drobisz D, Damborská A. *Deep brain stimulation targets for treating depression*. Behavioural Brain Res 2019; 359: 266-273.
229. Wang TR et al. *Deep brain stimulation for the treatment of drug addiction*. Neurosurg Focus 2018; 45(2).
230. Reich MM et al. *A brain network for deep brain stimulation induced cognitive decline in Parkinson's disease*. Brain(in press)
231. Inglese S, Lavazza A. *What Should We Do With People Who Cannot or Do Not Want to Be Protected From Neurotechnological Threats?* Frontiers in Human Neuroscience 2021; 15: 1-6.
232. Heidegger M. *Che cos'è metafisica?* Adelphi 2001
233. Stephan A. *Varieties of emergentism*. Evolution and Cognition 1999; 5(1): 49-59.
234. Tarlaci S, Pregnolato M. *Quantum neurophysics: From non-living matter to quantum neurobiology and psychopathology*. International Journal of Psychophysiology 2016; 103: 161-173.
235.Baars BJ, Edelman DB. *Consciousness, biology and quantum hypoteses*. Physics of Life Reviews 2012; 9: 285-294.
236. Tonello L, Grigolini P. *Approaching bounded rationality: From quantum probability to criticality*. Entropy 2021; 23: 745-763.

Ascriptin

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ASCRIPTIN 300mg + 80mg + 70mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa divisibile contiene: 300 mg di Acido acetilsalicilico, 80 mg di Magnesio idrossido e 91,50 mg di Alluminio ossido idrato (corrispondente a 70 mg di alluminio idrossido).
Eccipienti con effetti noti: lattosio. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti

1.Prevenzione degli eventi atero-trombotici maggiori:

- Dopo infarto miocardico,
- Dopo ictus cerebrale o attacchi ischemici transitori (TIA),
- In pazienti con angina pectoris instabile,
- In pazienti con angina pectoris stabile cronica.

2. Prevenzione della riocclusione dei by pass aorto-coronarici e nell'angioplastica coronarica percutanea transluminale (PTCA). Prevenzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti con malattia ateromasica conclamata, nella sindrome di Kawasaki, nei pazienti in emodialisi e nella prevenzione della trombosi durante circolazione extracorporea.
3 Analgesico, antipiretico e antinfiammatorio nel reumatismo, nell'artrite reumatoide, nel mal di testa e di denti, nelle nevralgie, nei dolori muscolari, articolari e mestruali, nei sintomi influenzali e da raffreddore.

Bambini e adolescenti di età inferiore ai 16 anni

Il medicinale è indicato unicamente per: artrite reumatoide, malattia reumatica, malattia di Kawasaki e come antiaggregante piastrinico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti

Come antiaggregante piastrinico:
1 compressa o ½ compressa al giorno in un'unica somministrazione.

Come analgesico, antipiretico, antireumatico:
1-2 compresse 2-4 volte al giorno, a giudizio del medico.

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti di età inferiore ai 16 anni
Dosi opportunamente ridotte secondo l'età.
L'assunzione delle compresse contenenti acido acetilsalicilico deve avvenire preferibilmente a stomaco pieno, particolarmente quando sia necessario somministrare il prodotto a dosi elevate o per lunghi periodi di tempo. Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Pazienti con mastocitosi preesistente, nei quali l'utilizzo di acido acetilsalicilico può indurre gravi reazioni di ipersensibilità (che comprendono shock circolatorio con vampate di calore, ipotensione, tachicardia e vomito). Malattia ulcerosa gastro-duodenale, ipersensibilità ai salicilati, diatesi emorragica. Pazienti con grave insufficienza epatica. Pazienti con grave insufficienza renale (ClCr < 30 ml/min). Grave insufficienza cardiaca non controllata. Trattamento concomitante con metotrexato a dosi di 15 mg/settimana o più (vedere paragrafo 4.5). Anamnesi di asma indotta dalla somministrazione di salicilati o sostanze ad attività simile, in particolare i farmaci antinfiammatori non steroidei. L'uso di questo medicinale è controindicato nei bambini e nei ragazzi di età inferiore ai 16 anni ad eccezione di quanto riportato nel paragrafo 4.1. Dose > 100 mg/die durante il terzo trimestre di gravidanza. Questo medicinale non va utilizzato in corso di affezioni virali, come ad esempio varicella o influenza, a causa del rischio di sindrome di Reye.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Come per ogni altro salicilato l'assunzione di Ascriptin deve avvenire a stomaco pieno. I sali di Mg e di Al riducono l'assorbimento enterico delle tetracicline: si raccomanda di evitarne l'assunzione in corso di terapie tetracicliniche per via orale. L'alluminio idrossido può causare stitichezza e un sovradosaggio di sali di magnesio può causare ipomotilità dell'intestino; alte dosi di questo medicinale possono causare o aggravare l'ostruzione intestinale e l'ileo patologico nei pazienti a più alto rischio, come quelli con compromissione renale, in bambini di età inferiore a 2 anni o anziani. L'alluminio idrossido non è ben assorbito dal tratto gastrointestinale e gli effetti sistemici sono quindi rari in pazienti con una normale funzionalità renale. Tuttavia, dosi eccessive o uso a lungo termine, o anche dosi normali in pazienti con diete povere di fosforo o in bambini di età inferiore a 2 anni possono portare ad eliminazione del fosfato (a causa di un legame alluminio-fosfato) accompagnata da un aumento del riassorbimento osseo e ipercalciuria con rischio di osteomalacia. Si consiglia di consultare il medico nel caso di un uso a lungo termine o in pazienti a rischio di ipofosfatemia. Utilizzare con prudenza in casi di asma, gotta e nei pazienti con insufficienza epatica lieve e moderata. In pazienti affetti da deficit di G6PD, l'acido acetilsalicilico deve essere somministrato sotto stretto controllo medico a causa del rischio di emolisi (vedere paragrafo 4.8). L'impiego preoperatorio può ostacolare l'emostasi intraoperatoria. L'alcool può aumentare il rischio di lesioni gastrointestinali e prolungare il tempo di sanguinamento quando assunto insieme ad acido acetilsalicilico. Pertanto, le bevande alcoliche devono essere assunte con cautela dai pazienti durante e nelle 36 ore successive all'assunzione di acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5). In pazienti che ricevono in concomitanza nicorandil e FANS, incluso acido acetilsalicilico, vi è un aumento del rischio di gravi complicanze quali ulcera, perforazione ed emorragia gastrointestinali. Pertanto deve essere prestata cautela in caso di assunzione contemporanea di acido acetilsalicilico o FANS e nicorandil (vedere paragrafo 4.5). Il trattamento concomitante con levotiroxina e salicilati deve essere evitato. I salicilati possono inibire il legame degli ormoni tiroidei alle proteine di trasporto e quindi portare ad un aumento transitorio iniziale degli ormoni tiroidei liberi, seguito da una diminuzione complessiva dei livelli di ormoni tiroidei totali. Pertanto, in caso di assunzione concomitante di levotiroxina e salicilati, i livelli degli ormoni tiroidei devono essere monitorati (vedere paragrafo 4.5).

Per dosaggi di acido acetilsalicilico ≥ 500 mg/giorno:
Ci sono evidenze che il medicinale, inibendo la sintesi di ciclo-ossigenasi/prostaglandine, possa causare una riduzione della fertilità femminile attraverso un effetto sull'ovulazione. Questo effetto è reversibile alla sospensione del farmaco. La somministrazione di Ascriptin dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità. Questo medicinale non deve essere utilizzato nei bambini e nei ragazzi di età inferiore ai 16 anni (vedere controindicazioni paragrafo 4.3). I soggetti di età superiore ai 70 anni di età, soprattutto in presenza di terapie concomitanti, devono usare questo medicinale solo dopo aver consultato un medico. Nei pazienti che ricevono il vaccino contro la varicella l'uso di acido acetilsalicilico deve essere evitato per le 6 settimane successive alla vaccinazione (vedere paragrafo 4.5).

Informazioni su alcuni eccipienti
Ascriptin contiene lattosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'effetto del trattamento può essere modificato se Ascriptin è assunto in concomitanza con altri medicinali quali:
anticoagulanti (es. warfarin);
farmaci antirigetto (es. ciclosporina, tacrolimus);
antipertensivi (es. diuretici e ACE-inibitori);
antidolorifici e antinfiammatori (es. steroidi, FANS);
farmaci per la gotta (probenecid);
farmaci anticancro e per l'artrite reumatoide (metotrexato).

Associazioni controindicate:

Metotrexato a dosi maggiori o uguali a 15 mg/settimana:
Aumento della tossicità ematologica del metotrexato (gli anti-infiammatori in generale diminuiscono la clearance renale del metotrexato e i salicilati spiazzano il metotrexato dal suo legame con le proteine plasmatiche) (vedere paragrafo 4.3).

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso:

Metotrexato a dosi inferiori a 15 mg/settimana:
Aumento della tossicità ematologica del metotrexato (gli anti-infiammatori in generale diminuiscono la clearance renale del metotrexato e i salicilati spiazzano il metotrexato dal suo legame con le proteine plasmatiche).
Metamizolo: il metamizolo quando assunto in concomitanza con acido acetilsalicilico può ridurne l'effetto sull'aggregazione piastrinica. Pertanto, questa combinazione deve essere usata con cautela nei pazienti che assumono basse dosi di acido acetilsalicilico per la cardioprotezione.
Ibuprofene: dati sperimentali indicano che l'ibuprofene può inibire gli effetti dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i farmaci sono somministrati in concomitanza. Tuttavia, l'esiguità dei dati e le incertezze relative alla loro applicazione alla situazione clinica non permettono di trarre delle conclusioni definitive per l'uso continuativo di ibuprofene; sembra che non vi siano effetti clinicamente rilevanti dall'uso occasionale dell'ibuprofene (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).
Anticoagulanti, trombolitici/altri agenti antipiastrinici: aumento del rischio di sanguinamento.
Altri farmaci anti-infiammatori non steroidei contenenti salicilati ad alte dosi: aumento del rischio di ulcere ed emorragia gastrointestinale a causa dell'effetto sinergico.
Potenziale effetto additivo sull'aggregazione piastrinica: a causa di un aumentato rischio di sanguinamento dovuto al potenziale effetto additivo sull'aggregazione piastrinica, la somministrazione concomitante di farmaci associati a rischio di sanguinamento deve essere intrapresa con cautela.
Nicorandil: in pazienti che ricevono in concomitanza nicorandil e FANS, incluso acido acetilsalicilico, vi è un aumento del rischio di gravi complicanze quali ulcera, perforazione ed emorragia gastrointestinali (vedere paragrafo 4.4).
Inibitori selettivi del re-uptake della serotonina: aumento del rischio di emorragie in generale e dell'apparato gastrointestinale superiore in particolare, a causa di un possibile effetto sinergico.
Alcalinizzanti sistemici (ad es. bicarbonati): la somministrazione accelera l'escrezione dei salicilati riducendone l'efficacia terapeutica.
Ciclosporina: aumento della nefrotossicità da ciclosporina. Particolare attenzione è raccomandata, in particolare nei pazienti anziani.
Digossina: aumento della concentrazione plasmatica di digossina per diminuzione dell'escrezione renale.
Antidiabetici, ad es. insulina, sulfoniluree: aumento dell'effetto ipoglicemico per alte dosi di acido acetilsalicilico, attraverso l'azione ipoglicemica dell'acido acetilsalicilico e lo spiazzamento delle sulfoniluree dai siti di legame proteico.
Diuretici in associazione con acido acetilsalicilico ad alte dosi: riduzione della filtrazione glomerulare attraverso la riduzione della sintesi delle prostaglandine.
Glucocorticoidi sistemici, ad eccezione dell'idrocortisone usato come terapia sostitutiva nel Morbo di Addison: riduzione dei livelli di salicilati nel sangue durante il trattamento con corticosteroidi e rischio di sovradosaggio di salicilati dopo la sua interruzione, per l'aumentata eliminazione dei salicilati dovuta ai corticosteroidi.
Acetazolamide: si raccomanda cautela in caso di somministrazione concomitante di salicilati e acetazolamide poiché esiste un maggior rischio di acidosi metabolica.
Inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina (ACE-inibitori) e antagonisti del recettore dell'angiotensina II (sartani) in associazione con acido acetilsalicilico ad alte dosi: ridotta filtrazione glomerulare attraverso l'inibizione delle prostaglandine vasodilatatorie. Inoltre, riduzione dell'effetto anti-ipertensivo.
Altri antipertensivi (beta bloccanti): diminuzione dell'azione antipertensiva dovuta all'effetto di inibizione delle prostaglandine vasodilatatorie.
Levotiroxina: i salicilati, possono inibire il legame degli ormoni tiroidei alle proteine di trasporto e quindi portare ad un aumento transitorio iniziale degli ormoni tiroidei liberi, seguito da una diminuzione complessiva dei livelli di ormoni tiroidei totali. Pertanto i livelli degli ormoni tiroidei devono essere monitorati (vedere paragrafo 4.4).
Acido valproico: la somministrazione concomitante di salicilati e acido valproico può causare una riduzione del legame dell'acido valproico con le proteine e l'inibizione del metabolismo dell'acido valproico con conseguente aumento dei livelli sierici di acido valproico totale e libero. I livelli di valproato devono essere monitorati attentamente durante la somministrazione concomitante.
Tetracicline: i sali di Mg e di Al riducono l'assorbimento enterico delle tetracicline.
Uricosurici come probenecid: diminuzione dell'effetto uricosurico (competizione con l'eliminazione tubulare dell'acido urico).
Vancomicina: aumento del rischio di ototossicità da vancomicina.
Vaccino contro la varicella: si raccomanda di non somministrare salicilati ai pazienti che hanno ricevuto la vaccinazione contro la varicella per un periodo di sei settimane dopo la vaccinazione. Casi di sindrome di Reye si sono verificati a seguito dell'uso di salicilati durante l'infezione da varicella.
Tenofovir: la somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil fumarato e FANS può aumentare il rischio di insufficienza renale in particolare in quei pazienti che presentano fattori di rischio di disfunzione renale. Pertanto se tenofovir disoproxil viene cosomministrato con un FANS, si deve monitorare in modo adeguato la funzionalità renale.
Alcool: quando assunto insieme ad acido acetilsalicilico l'alcool può aumentare il rischio di lesioni gastrointestinali e prolungare il tempo di sanguinamento. Pertanto, le bevande alcoliche devono essere assunte con cautela dai pazienti durante e nelle 36 ore successive all'assunzione di acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
L'impiego in gravidanza per lunghi periodi e la somministrazione negli ultimi tre mesi della gravidanza devono avvenire soltanto dietro prescrizione medica poiché l'acido acetilsalicilico può provocare fenomeni emorragici nel feto e nella madre, ritardi di parto e, nel nascituro, precoce chiusura del dotto di Botallo. Durante gli ultimi tre mesi e in particolare nelle ultime settimane di gravidanza, sarebbe comunque opportuno evitare l'uso di acido acetilsalicilico.

- Basse dosi (fino a 100 mg/die)
Gli studi clinici indicano che le dosi fino a 100 mg/die possono essere considerate sicure limitatamente ad un impiego in ambito ostetrico, che richiede un monitoraggio specialistico.

- Dosi di 100-500 mg/die
Ci sono insufficienti dati clinici relativi all'uso di dosi superiori a 100 mg/die fino a 500 mg/die.

Quindi, le raccomandazioni di seguito riportate per le dosi di 500 mg/die ed oltre si applicano anche a questo range di dosaggio.

- Dosi di 500 mg/die ed oltre

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale. Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine, nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache era aumentato da meno dell'1% fino a circa l'1,5%. È stato stimato che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrio-fetale. Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori della sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico. Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, l'acido acetilsalicilico non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari. Se l'acido acetilsalicilico è usato da una donna in attesa di concepimento o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere mantenute le più basse possibili. Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono esporre il feto a: • tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare); • disfunzione renale, che può progredire in insufficienza renale con oligo-idroamnios; la madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a: • possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ed effetto antiaggregante che può verificarsi anche a dosi molto basse; • nibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio. Conseguentemente, l'acido acetilsalicilico alle dosi > 100 mg/die è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

Allattamento

Poichè viene escreto nel latte materno l'uso del medicinale non è raccomandato durante l'allattamento a causa del rischio di produrre effetti indesiderati nel bambino.

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

Ascriptin non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza delle reazioni avverse descritte di seguito è definita attraverso la seguente convenzione: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥ 1/1.000, ≤1/100), raro (≥1/10.000, ≤1/1.000), molto raro (≤1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

I seguenti effetti indesiderati possono essere riscontrati durante il trattamento con acido acetilsalicilico:

Gli effetti indesiderati dell'acido acetilsalicilico, nella maggior parte dei casi, sono una conseguenza del suo meccanismo d'azione farmacologico e colpiscono soprattutto il tratto gastrointestinale. Qualche tipo di effetto indesiderato si manifesta nel 5%-7% dei pazienti.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: ipoprotrombinemia (a dosi elevate). Non comune: anemia. Non nota: sono stati anche segnalati effetti ematologici, quali sindromi emorragiche (epistassi, sanguinamento delle gengive, porpora, ecc.) con aumento del tempo di sanguinamento. Questa azione persiste per 4-8 giorni dopo l'interruzione del trattamento con acido acetilsalicilico. Trombocitopenia. Anemia emolitica in pazienti affetti da deficit di glucosio 6 fosfato deidrogenasi (G6PD) (vedere paragrafo 4.4). Pancitopenia, citopenia bilineare, anemia aplastica, insufficienza midollare, agranulocitosi, neutropenia, leucopenia.

Patologie del sistema nervoso

Non nota: a dosi elevate prolungate possono comparire sudorazione, cefalea e confusione. Emorragia intracranica che potrebbe essere fatale, specialmente quando il medicinale è somministrato agli anziani.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non nota: a dosi elevate prolungate possono comparire vertigini, tinnito e sordità. In questi casi il trattamento deve essere immediatamente interrotto.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: rinite, broncospasmo parossistico, dispnea grave. Non nota: edema polmonare non cardiogeno durante l'uso cronico e in un contesto di reazione di ipersensibilità all'acido acetilsalicilico.

Patologie gastrointestinali

Comune: emorragia gastrointestinale (melena, ematemesi). Dolore addominale, nausea, dispepsia vomito, ulcera gastrica, ulcera duodenale. Non nota: • Patologie del tratto gastrointestinale superiore: esofagiti, duodeniti erosive, gastriti erosive, ulcere esofagee, perforazioni. • Patologie del tratto gastrointestinale inferiore: ulcere del piccolo (digiuno ed ileo) e grande intestino (colon e retto), coliti e perforazioni intestinali. Queste reazioni possono o non possono essere associate ad emorragia e possono presentarsi con qualsiasi dose di acido acetilsalicilico e in pazienti con o senza sintomi predittivi e con o senza anamnesi di gravi eventi gastrointestinali.

Pancreatite acuta nel contesto di una reazione di ipersensibilità all'acido acetilsalicilico.

Patologie epatobiliari

Non comune: epatotossicità, in particolare in pazienti con artrite giovanile.

Non nota: aumento degli enzimi epatici, danno epatico principalmente epatocellulare, epatite cronica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: orticaria, eruzione esantematica, angioedema, eruzioni fisse.

Patologie renali e urinarie

Non nota: insufficienza renale. Dosi elevate prolungate possono causare insufficienza renale acuta e nefrite interstiziale acuta.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: sindrome di Reye (in pazienti di età inferiore ai 16 anni). Non nota: in pazienti con anamnesi di ipersensibilità all'acido acetilsalicilico e/o altri farmaci antinfiammatori non steroidei, si possono verificare reazioni anafilattiche/anafilattoidi. Questo può succedere anche in pazienti che in precedenza non hanno mostrato ipersensibilità a questi farmaci. Non nota: edema associato a dosi elevate di acido acetilsalicilico.

Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali

Non nota: ritardo del parto.

Patologie vascolari

Non nota: emorragia potenzialmente fatale, vasculite compresa la Porpora di Schönlein-Henoch.

Patologie cardiache

Non nota: Sindrome di Kounis nel contesto di una reazione di ipersensibilità all'acido acetilsalicilico.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non nota: ematospermia.

I seguenti effetti indesiderati possono essere riscontrati durante il trattamento con associazioni di magnesio e alluminio idrossido:

Effetti indesiderati non sono comuni alle dosi raccomandate.

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: reazioni di ipersensibilità, quali prurito, orticaria, angioedema e reazioni anafilattiche.

Patologie gastrointestinali

Non comune: diarrea o stipsi (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del metabolismo e della nutrizione

Non nota: ipermagnesiemia, iperalluminemia, ipofosfatemia, durante l'uso prolungato o ad alte dosi o anche a dosi normali del medicinale in pazienti con diete povere di fosforo o in bambini di età inferiore ai 2 anni, che può causare un aumento del riassorbimento osseo, ipercalciuria, osteomalacia (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

La tossicità da salicilati può essere la conseguenza di un'assunzione cronica di dosi eccessive, oppure di sovradosaggio acuto, potenzialmente pericoloso per la vita, che comprende anche l'ingestione accidentale nei bambini. Il sovradosaggio con salicilati, in particolare nei bambini piccoli, può portare a grave ipoglicemia e ad intossicazione potenzialmente fatale. L'avvelenamento cronico da salicilati può essere insidioso dal momento che i segni e i sintomi sono aspecifici. Tra i sintomi vi sono capogiro, vertigini, tinnito, sordità, sudorazione, nausea e vomito, cefalea, stato confusionale, visione offuscata, vasodilatazione e iperventilazione, disturbi neurologici come confusione, delirio, convulsioni e coma. La caratteristica principale dell'intossicazione acuta è una grave alterazione dell'equilibrio acido-base, che può variare con l'età e la gravità dell'intossicazione; la presentazione più comune, nel bambino, è l'acidosi metabolica mentre nell'adulto si riscontra alcalosi respiratoria. Con il sovradosaggio acuto e cronico di acido acetilsalicilico può presentarsi edema polmonare non cardiogeno (vedere paragrafo 4.8). Sintomi riportati di sovradosaggio acuto con idrossido di alluminio e sali di magnesio in combinazione includono diarrea, dolori addominali, vomito. Alte dosi di magnesio ed alluminio possono causare o aggravare l'ostruzione intestinale e l'ileo patologico in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4). La gestione di un'intossicazione è determinata dall'entità, dallo stadio e dai sintomi clinici di quest'ultima e deve essere attuata secondo le tecniche convenzionali di gestione degli avvelenamenti. Le misure principali da adottare consistono nell'accelerazione dell'escrezione dei farmaci (lavanda gastrica, diuresi alcalina forzata) e nel ripristino del metabolismo elettrolitico e acido-base. Nei casi di grave intossicazione e se la funzionalità renale è deficitaria, l'emodialisi è consigliata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antitrombotici, antiaggreganti piastrinici, codice ATC: B01AC06.

Valutazione del potere tampone "in vivo". La somministrazione orale nel ratto Wistar di Ascriptin in confronto con ASA e con $Al(OH)_3$ + $Mg(OH)_2$ evidenzia la non influenza della componente acida sull'azione tampone della componente alcalina. Le proprietà analgesica, antipiretica e antinfiammatoria di Ascriptin, valutate mediante modelli farmacologici classici, hanno evidenziato di essere sovrapponibili a quelle riconosciute per l'acido acetilsalicilico alle stesse dosi di quelle contenute nell'Ascriptin. Il trattamento con dosi uniche sub-tossiche di Ascriptin (460-676 mg/kg per os nel ratto Wistar) provoca un'alterazione dell'equilibrio acido-base del sangue analogo a quello determinato da uguali dosi di acido acetilsalicilico. Si ha pure un modesto incremento dell'acidità totale, tuttavia la quantità di acido cloridrico libero è minore rispetto a quella provocata dalla somministrazione di acido acetilsalicilico, in dosi pari a quelle contenute nell'Ascriptin. È stata evidenziata l'attività antiaggregante piastrinica di Ascriptin valutando l'inibizione del trombossano in volontari sani: in tutti i soggetti studiati un'inibizione completa compariva entro 60 minuti dalla somministrazione e persisteva tale per almeno 24 ore. Dati sperimentali indicano che l'ibuprofene può inibire gli effetti dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i farmaci sono somministrati in concomitanza. In uno studio, dopo la somministrazione di una singola dose di 400 mg di ibuprofene, assunto entro 8 ore prima o dopo 30 minuti dalla somministrazione di acido acetilsalicilico (81 mg), si è verificata una diminuzione dell'effetto dell'acido acetilsalicilico sulla formazione di trombossano e sull'aggregazione piastrinica. Tuttavia, l'esiguità dei dati e le incertezze relative alla loro applicazione alla situazione clinica non permettono di trarre delle conclusioni definitive per l'uso continuativo di ibuprofene; sembra che non vi siano effetti clinicamente rilevanti dall'uso occasionale dell'ibuprofene.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La somministrazione orale di Ascriptin ha evidenziato un rapido assorbimento dell'acido acetilsalicilico in esso contenuto: il picco si raggiunge entro 60' con livelli sierici compresi fra 2,76 e 6,75 mg/ml.

Biodisponibilità.

"In vitro" è stato dimostrato che gli idrossidi di magnesio e alluminio aumentano significativamente il potere di dissoluzione dell'acido acetilsalicilico. L'assorbimento è risultato uguale sia per l'acido acetilsalicilico libero che per quello contenuto nell'Ascriptin; tuttavia la più alta velocità di dissoluzione porta, per Ascriptin, ad un più veloce ed alto picco sierico di salicilato. "In vivo" gli idrossidi di magnesio e alluminio, privi di effetti sistemici, tamponano, per un tempo di circa 32 minuti, il pH del succo gastrico attorno a valori di 3-5, vicini quindi al pK dell'acido acetilsalicilico e di conseguenza ne accelerano e facilitano l'assorbimento, proteggendo così la mucosa gastroduodenale dagli effetti irritanti e lesivi dell'acido acetilsalicilico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Per somministrazione acuta.

DL_{50} ratto S.D. per os: 2030 mg/kg. La provata non influenza della componente antiacida sulla ben nota bassa tossicità acuta dell'acido acetilsalicilico ha reso inutili ulteriori prove di tossicità acuta.

Per somministrazioni prolungate.

Ratti Wistar 30 giorni. Somministrazioni orali quotidiane di 338/667 e 1015 mg/kg. Sono state ben tollerate le dosi fino a 667 mg/kg. Alla dose di 1015 mg/kg (140 volte superiore alla dose terapeutica comparata) si ha invece azione negativa sul peso e mortalità accentuata. Ratti Wistar in accrescimento 150 giorni. Somministrazioni orali quotidiane di 200 mg/kg (30 volte superiore alla dose terapeutica comparata) non influenzano l'accrescimento corporeo (peso), la crasi ematica, la funzionalità epatica, peso e aspetto degli organi principali. Non vi sono ulteriori informazioni su dati preclinici oltre a quelle già riportate in altre parti di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti amido di mais; lattosio; talco; magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità Non pertinente.

6.3 Periodo di validità 3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore Scatola da 20 compresse divisibili in blister opaco.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi S.r.l. - Viale L. Bodio, 37/B – Milano.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 023075029

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 Aprile 1975 - Data del rinnovo più recente: 01 Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Ottobre 2020

Classe A RR - medicinale soggetto a prescrizione medica. Prezzo al Pubblico: € 2,32
Cod:ASC21OPU001 - Depositato presso AIFA in data 15/09/2021

R. Erro, S. Cuoco, P. Barone et al.

Nei pazienti con **Parkinson**, l'alterazione della resilienza si delinea come **potenziale mediatore** dello stress psicologico durante la pandemia da COVID-19

Journal of Movement Disorders 2022; 15(1): 77-9

Nel corso della recente pandemia di COVID-19, si è parlato spesso dei rischi per la salute psicofisica della popolazione anziana e fragile. In questa popolazione sono compresi sicuramente i soggetti affetti da malattia di Parkinson, che possono aver subito un significativo stress sia per le restrizioni dovute ai diversi lockdown, con la conseguente difficoltà di accesso a visite e cure, sia per le conseguenze socioeconomiche della pandemia. Oltretutto, è plausibile che la popolazione di parkinsoniani abbia avuto un significativo sovraccarico di disagio emotivo associato a comportamenti maladattativi per fattori legati strettamente ai meccanismi eziopatogenici della malattia, considerato che la segnalazione dopaminergica media, all'interno del sistema nervoso, la suscettibilità allo stress e la resilienza.

In una lettera inviata al *Journal of Movement Disorders* Roberto Erro e colleghi dell'Università di Salerno illustrano i risultati di un'indagine condotta su pazienti parkinsoniani, valutati usando due versioni della scala analogica visiva (VAS) per stimare il livello di preoccupazione per COVID-19 in termini generali e specificamente per le condizioni di salute, nonché la Brief Resilience Scale (BRS) e una versione modificata del Trauma Screening Questionnaire (TSQ). Inoltre, è stato somministrato uno strumento standardizzato per valutare due componenti della scala della qualità della vita associata allo stato di salute (HRQoL): la descrizione dello stato di salute [EuroQoL-5-EQ-5D), che comprende cinque dimensioni (mobilità, cura di sé, attività abituali, dolore/disagio e ansia/depressione) e la valutazione dello stato di salute (EQ-VAS), che misura lo stato di salute generale utilizzando una VAS che va da 0 a 100.

Nello studio, sono stati coinvolti 50 pazienti con Parkinson, di cui 16 di sesso femminile, con un'età media di 72,14 anni, una durata media della malattia di 6,54 anni, e un punteggio medio di 26,52 sulla terza parte della Movement Disorder Society-Unified PD Rating Scale.

Dalla statistica è emerso che i pazienti con punteggi BRS più bassi avevano livelli più alti di depressione e ansia, misurati con i punteggi sulla dimensione dell'umore dell'EQ-5D (0,59 ±0,57 vs. 0,17 ±0,38, rispettivamente, $p < 0,01$).

I punteggi BRS erano correlati con i punteggi TSQ ($\rho = -0,509$; $p < 0,05$), con entrambe le preoccupazioni correlate a COVID-19 in termini generali ($\rho = 0,416$; $p < 0,05$) e specificamente sullo stato di salute ($\rho = 0,574$; $p < 0,05$), così come con i punteggi EQ-5D ($\rho = 0,356$; $p < 0,05$) e EQ-VAS ($\rho = 0,401$; $p < 0,05$). La dimensione dell'umore dell'EQ-5D era correlata con il punteggio BRS ($\rho = -0,56$, $p < 0,05$) e con i punteggi EQ-VAS ($\rho = -0,45$; $p < 0,05$), ma non con il punteggio TSQ ($\rho = 0,37$; $p > 0,05$).

Secondo le conclusioni dei ricercatori, i risultati dello studio dimostrano che lo stress psicologico associato alla pandemia di COVID-19 e il suo effetto dannoso sulla HRQoL dei pazienti con Parkinson potrebbe essere stato principalmente determinato dall'alterazione della resilienza dei pazienti, con una significativa e ben documentata correlazione anche con le alterazioni dello stato dell'umore.

A. Peron, M.P. Canevini, A. Vignoli et al.

Caratteristiche cliniche della **sindrome di Rett** negli adulti: i risultati di un'esperienza di 13 anni indicano la necessità di un **approccio dedicato e multidisciplinare**

Journal of Medical Genetics 2022; 59: 39–45

Con un'incidenza di un caso su 10mila, la sindrome di Rett è una delle cause più comuni di disabilità intellettiva nel sesso femminile. Si caratterizza per la presenza di regressione nell'uso funzionale della mano e del linguaggio parlato, nonché dallo sviluppo di anomalie dell'andatura e stereotipie della mano. Oltre a ciò, si associa spesso a manifestazioni di base del neurosviluppo, con disfunzione autonoma, ritardo della crescita, disturbi gastrointestinali ed epilessia.

Si calcola che circa la metà dei pazienti sopravviva oltre la mezza età, ma sono scarse le informazioni sul fenotipo dei soggetti adulti e la maggior parte di queste informazioni si basano su questionari compilati dai caregiver. Ora Angela Peron dell'Università degli Studi di Milano e colleghi hanno analizzato le cartelle cliniche e i dati molecolari di 56 donne, afferenti all'Ospedale San Paolo di Milano, dove dal 2006 è attiva una clinica multidisciplinare per la sindrome di Rett. Tutte le partecipanti avevano 18 anni di età o più (mediana: 29 anni; intervallo 19-49) con una diagnosi di sindrome di Rett classica e/o varianti patogeniche di *MECP2*, *CDKL5* e *FOXG1*.

La statistica ha evidenziato che il 94% delle partecipanti era affetta da epilessia (per il 26% resistente ai farmaci), il 20% presentava segni extrapiramidali, il 40% problemi del sonno e il 36% disturbi

comportamentali. L'86% delle pazienti presentava problemi gastrointestinali; il 70% aveva scoliosi e il 90% bassa densità ossea, mentre nel 60% sono state diagnosticate irregolarità respiratorie. Nessuna delle pazienti, inoltre, manifestava problemi cardiaci. Le pazienti con variante *CDKL5*, infine, presentavano meno anomalie respiratorie rispetto alle donne con sindrome di Rett classica.
In conclusione, lo studio ha delineato le principali questioni cliniche che dovrebbero essere considerate nella transizione delle pazienti con sindrome di Rett verso l'età adulta, sulla base dei nuovi dati e di quanto emerso dalla letteratura. A questo scopo, è estremamente importante creare un gruppo multidisciplinare e formare i membri del team in relazione alle caratteristiche cliniche della sindrome nelle donne adulte.

L. Lavorgna, P. Iaffaldano, S. Bonavita et al.

Usare Google Maps per valutare la disabilità nella **sclerosi multipla**: una strategia promettente che andrebbe validata

Neurological Sciences 2022; 43:1007–14

Una decisa spinta verso un'applicazione più massiccia e capillare della telemedicina è una delle eredità positive che il servizio sanitario ha avuto dalla pandemia di Coronavirus, per la pressante necessità di sostituire in modo efficace le visite in presenza. Questo processo non ha mancato di stimolare l'invenzione di nuovi metodi di valutazione dei pazienti anche nel campo dell'assistenza alle malattie neurodegenerative. Diversi studi hanno esaminato per esempio l'utilità di strumenti alternativi, basati sulla telemedicina, per determinare l'EDSS in pazienti con sclerosi multipla (SM) in confronto con la valutazione in presenza del neurologo, con risultati soddisfacenti, o per valutare la mobilità di un soggetto utilizzando biosensori controllati da remoto.
A questo proposito, Luigi Lavorgna, dell'Università della Campania "Luigi Vanvitelli" di Napoli, e colleghi di un'ampia collaborazione di istituti italiani hanno pensato di impiegare l'App Google Maps al fine di valutare la mobilità dei pazienti SM. In particolare, hanno misurato con questo strumento la distanza massima del cammino di 243 soggetti coinvolti nella ricerca in cinque centri italiani per la SM e hanno poi confrontato i risultati con le stime riferite dai soggetti stessi e con quelle ottenute dai neurologi con lo strumento dell'Ambulation Score o con l'EDSS. I soggetti coinvolti avevano i seguenti fenotipi clinici: una sindrome clinicamente isolata (0,5%), 210 SMRR (86,5%), 23 SMSP (9,2%) e 9 SMPP (3,8%). I trattamenti farmacologici più diffusi al momento dell'arruolamento erano interferone beta-1a (21,0%) e dimetilfumarato (21,4%).
Dai dati sono emerse discrepanze nelle valutazioni AS ed EDSS tra Google Maps e metodi clinici di routine in 81/243 (33,3%) e 74/243 (30,4%) pazienti, rispettivamente. I fattori maggiormente associati a tali discrepanze sono risultati: il fenotipo progressivo (odds ratio [OR] = 2,8; p =0,03), maggiore affaticamento (OR =1,03; p =0,01), e depressione più grave (OR =1,1; p =0,002).
Secondo le conclusioni degli autori, dunque, Google Maps potrebbe essere facilmente utilizzata in un contesto clinico reale per calcolare i punteggi AS ed EDSS nei pazienti con sclerosi multipla, ma andrebbe validato in ulteriori studi clinici.

A. Padovani, A. Canale, A. Pilotto et al.

L'**amiloide** è coinvolta nella neuroinfiammazione acuta? I dati di un'analisi sui biomarcatori nel **fluido cerebrospinale** in pazienti con **encefalite**

Alzheimer's &Dementia 2022 Jan 27; doi: 10.1002/alz.12554.
Online ahead of print

Una stretta correlazione tra neuroinfiammazione e metabolismo dell'amiloide è un dato corroborato da diverse ricerche. Ma l'infiammazione esercita un effetto pro-amiloidogenico, amplificando l'effetto neurotossico dell'amiloide, o è viceversa protettiva? A questa domanda ha cercato di dare risposta questo recente studio di Alessandro Padovani, dell'Università di Brescia, e colleghi che hanno considerato 42 pazienti con encefalite acuta e 18 controlli, sottoposti a un'analisi estesa del liquido cerebrospinale (CSF) di biomarcatori infiammatori, amiloidi (Aβ40, 42 e 38, sAPP-α, sAPP-β), gliali e neuronali. Le correlazioni lineari e non lineari tra i biomarcatori del liquido cerebrospinale sono state valutate studiando le relazioni di indipendenza condizionale. Secondo le analisi, i livelli di citochine infiammatorie e marcatori neuronali/gliali nel CSF erano più alti nei soggetti con encefalite acuta rispetto ai controlli, mentre i livelli di marcatori legati all'amiloide non differivano tra i due gruppi. I marcatori infiammatori non erano associati ai marcatori amiloidi, ma hanno mostrato una correlazione con i marcatori gliali e neuronali. I dati di questa approfondita analisi sul profilo dei biomarcatori del CSF, in conclusione, mostrano che uno stato di neuroinfiammazione acuta è associato all'attivazione gliale e al danno neuronale, ma non influenza l'omeostasi dell'amiloide.

IN BREVE

Oblio, dimenticanza, amnesia: tre termini che a prima vista potrebbero apparire sinonimi, ma che se li si analizza dal punto di vista delle neuroscienze, si comprende come facciano riferimento ad azioni differenti. In queste pagine, l'Autore riflette sul significato dell'oblio come meccanismo in grado di garantire la possibilità di liberare la memoria da una serie di informazioni immagazzinate in precedenza. L'articolo vuole essere anche un invito affinché i nostri lettori condividano opinioni, suggerimenti, critiche sull'argomento inviando i propri contributi alla redazione

L'AUTORE

Vito Toso

già Direttore del Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale di Vicenza

Riflessioni sull'oblio

Oblio e dimenticanza sono sinonimi? È questa la domanda che solleva il dubbio. Secondo la linguistica essere sinonimo significa che le parole sono sostanzialmente uguali. Anche quando siano variamente usate secondo il punto di vista degli affetti, della cultura e della classe sociale. Nel nostro caso dando valore alla consuetudine, dobbiamo ricordare il ben diverso utilizzo dei due termini. Se da una parte diciamo di avere dimenticato le chiavi di casa, usiamo il termine oblio per dichiarare che la teoria degli umori di Ippocrate non merita più di essere ricordata. Da ciò si desume che l'azione dell'oblio è legata a una scelta e si differenzia dalla dimenticanza che è un atto involontario.

La definizione di oblio come inibizione della memoria, non dovuta a distrazione o perdita temporanea di memoria, ma come stato più o meno duraturo di scomparsa del ricordo, conferma la diversità. Sostanzialmente l'oblio garantisce la possibilità di liberare la memoria da una serie di informazioni immagazzinate in precedenza. Meccanismo che si integra perfettamente con il processo mnesico, per costituire il rapporto dialettico necessario per la scelta tra quello che si deve ricordare e quello che si vuole dimenticare. Come sostiene Bergson la memoria è plasmata dall'oblio come la riva dalle acque del mare.

LE TEORIE PER SPIEGARE L'OBLIO

Dalle osservazioni empiriche di Ebbinghaus (1) risulta che accanto alle curve dell'apprendimento ci sono anche quelle dell'oblio. In funzione del tempo il ricordo scema inizialmente in modo rapido, ma rallenta gradualmente fino a stabilizzarsi con il passare dei giorni. In base al principio dell'economia cognitiva la memoria deve eliminare le informazioni superflue. La psicologia classica ha formulato diverse teorie per spiegare l'oblio, tra cui una remota e poco seguita quella del decadimento della traccia. Una più recente è quella delle interferenze pro- e retroattive, a seconda che favoriscano o contrastino la registrazione del nuovo ricordo, agendo sulla memoria a breve termine. Un'altra spiegazione si basa sulle varie difficoltà che possono sorgere nell'azione del recupero di un ricordo. L'oblio, in questo senso, corrisponde alla non-percezione della perseveranza del ricordo. Per concludere si tende a sostituire l'ipotesi della sottrazione della traccia con il meccanismo dell'interferenza e della sovrapposizione.

Di fronte ai casi di eccessiva memoria spontanea e al successo delle tecniche per aumentarla qualcuno ha ipotizzato l'esistenza di esercizi per favorire l'oblio. Il grande numero di tecniche suggerite per potenziare la memoria si rifà alla teoria dei loci che si basa sull'associazione degli elementi da ricordare alle immagini di luoghi fisici come un palazzo, una piazza una scena.

Filippo Gesualdo (2) nella sua *Plutosofia* suggeriva una tecnica per dimenticare. In pratica di favorire l'oblio agendo sulla scena teatrale immaginata. Il suo suggerimento era di vagare con la mente di notte, o di giorno a occhi chiusi, evocando ripetutamente quella scena. Fino a quando la pensata oscurità avrebbe cancellato contemporaneamente immagini e ricordi. Umberto Eco (3) usando molto sarcasmo ha negato questa possibilità sostenendo che l'unico risultato ottenibile sarebbe stato quello di ricordare di dimenticare.

AMNESIA E OBLIO

Sostituendo la parola dimenticanza con un termine usato in medicina, intendo la parola amnesia, è ancora valido sostenere la sua differenza dall'oblio? Se ci limitiamo a definire l'amnesia come un disturbo della memoria episodica a lungo termine, cioè l'incapacità di ricordare episodi della propria vita recente si può dire che le parole hanno simili significati. Le differenze appaiono evidenti quando si fa riferimento alla dimenticanza di fatti storici, di esperienze che hanno colpito comunità o la popolazione globale del mondo. In questi casi si parla esclusivamente di oblio trattandosi di atto volontario, spesso in contrasto con l'interesse dei

singoli, o di una loro parte. Esiste inoltre il diritto all'oblio che è una particolare forma di garanzia che in materia legale prevede la non diffusione di informazioni pregiudizievoli inerenti alla persona. In realtà l'utilizzo diverso dei due termini è già sufficiente per certificare che si tratta di due attività indipendenti.

Le differenze diventano ancora più evidenti se ricordiamo che alla base dell'amnesia c'è un danno anatomico definitivo di sistemi neuronali in rete, oppure l'azione di farmaci o sostanze tossiche che sospendono la funzione sinaptica della rete neuronale. E questo avviene, indipendentemente dalla volontà del soggetto. Il cervello è una rete, un insieme di parti connesse in modo di operare come una singola unità. Ciò non significa che ogni neurone si connette con tutti gli altri, lo fa solo con poche migliaia. La rete è dinamica perché quando i neuroni cambiano gli interlocutori delle loro conversazioni, un singolo neurone può assumere ruoli diversi. Complessivamente nessun neurone ha un'unica funzione psicologica, benché abbia più probabilità di contribuire ad alcune funzioni. L'organizzazione a rete ha anche il vantaggio di produrre un numero enorme di schemi neurali differenti. E questo avviene lentamente se i cambiamenti sono generati dalla plasticità, e più rapidamente sotto l'effetto dei neurotrasmettitori e dei neuromodulatori o della flessibilità neuronale (4). Tornando all'amnesia se il meccanismo patogenetico che la determina continua nel tempo, il disturbo della memoria evolve in senso peggiorativo. Infatti la base delle varie esperienze sono i circuiti neuronali che le hanno registrate. Alla loro destabilizzazione o distruzione consegue l'impossibilità di riprodurre il ricordo. È quindi logico e corretto concludere che le due parole, amnesia e oblio, parlano di fatti che trovano evidenti differenze sui meccanismi eziologici, sul significato funzionale, sulla patogenesi e sulle conseguenze.

ASPETTI NEUROFISIOLOGICI

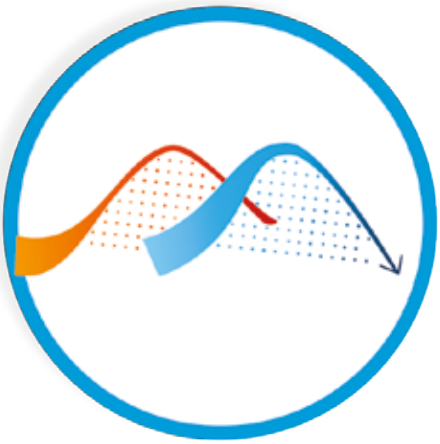
Sostengo che la fisiologia dell'oblio non ha mai rappresentato un campo di ricerca delle neuroscienze. Al contrario quelli che hanno mostrato più interesse all'argomento sono gli studiosi della mitologia, i filosofi, vari altri pensatori, e nei tempi più recenti gli studiosi di semiotica. La teoria psicanalitica ha proposto il meccanismo della rimozione per sequestrare ricordi considerati inaccettabili per l'elevata carica emotiva. Le somiglianze con l'oblio sono evidenti, ma bisogna considerare che la rimozione non ha ricevuto la verifica del metodo scientifico. Una possibile applicazione delle neuroscienze riguarda il campo dei comportamenti di sopravvivenza e dei circuiti cerebrali che li sostengono. Includendo nella fenomenologia del comportamento l'esperienza mentale, che denominiamo come sentimento, entriamo in un ambito di indagini appropriato per l'uomo. Come è noto gran parte della ricerca sul sentimento della paura ha usato la metodologia del condizionamento pavloviano. Nella pratica clinica si può riconoscere la presenza di un meccanismo simile nei disturbi postraumatici da stress (PTSD). Il remoto evento scatenante può essere rivissuto con pensieri, immagini o percezioni che si presentano come ricordi intrusivi e persistenti, come se la situazione si stesse nuovamente ripetendo. La loro persistenza è legata a reti neuronali centrate sull'ippocampo e diffuse alla neocorteccia, specie prefrontale, che presiede ai comportamenti cognitivi complessi. In questi casi il ricorso volontario all'oblio potrebbe rappresentare una soluzione comoda e sufficiente per liberarsi della sofferenza. A sostegno di questa possibilità ci sono i risultati positivi dei trattamenti di terapia comportamentale cognitiva centrata sul trauma. Tuttavia con questi interventi non si ottiene la cancellazione del ricordo del fatto traumatico, ma piuttosto una riduzione della sua componente emotiva. Invece l'efficacia dell'oblio dovrebbe fare scomparire gli episodi di intrusione (flashback), cioè il ritorno vivido del ricordo accompagnato da emozioni dolorose, che fanno rivivere il fatto traumatico. Stiamo parlando di attività cerebrali durature nel tempo, di circuiti che hanno subito una modifica strutturale delle sinapsi, probabilmente controllati da neuromediatori ancora sconosciuti, coinvolgenti aree corticali cognitive ed emotive. Sicuramente farmaci come il midazolam o la ketamina, così detti anestetici dissociati, proibiscono nella loro fase di efficacia la costruzione di quelli che Le Doux (5) chiama gli schemi della cognizione. In entrambi i casi si parla di mancata registrazione di ricordi che avviene per il midazolam con l'azione su un recettore GABA e per la ketamina con il blocco del recettore NMDA. La sfida della psicofarmacologia è riconoscere un mediatore o modulatore neuronale che rappresenti la molecola dialogante in schemi interessanti così vaste aree di corteccia associativa. Un'alternativa potrebbe essere la ricerca biochimica della sostanza che attiva o disattiva l'amigdala, dove risiedono i neuroni predominanti nel sentimento cosciente della paura. Con funzioni diversificate in rapporto alla sua codifica, al suo consolidamento e al suo recupero attraverso circuiti e mediatori chimici da scoprire. Attualmente sappiamo che il potenziamento a lungo termine dei neuroni dell'amigdala è favorito dalla noradrenalina. Mentre il recupero dell'esperienza mentale, specie nei suoi aspetti negativi, è influenzato dal cortisolo. Come dimostrato dalla sua riduzione somministrando il metirapone (6) che ne blocca la sintesi. Sto facendo delle considerazioni sulla PTSD giustificate dalla numerosità dei casi che ne soffrono e dal fallimento dei molti farmaci usati nella pratica clinica. Con riferimento particolare ai sedativi, agli antipsicotici, agli antidepressivi e agli anticonvulsivanti. Per permettermi di concludere che aumentando le conoscenze neurofisiologiche e biochimiche dei circuiti che sostengono l'oblio potremmo cercare dei farmaci specifici per attivarlo.

Bibliografia

1. Ebbinghaus H. *Uber Das Gedachtnis.* Verlag von Dunker & Humber Leipzig, 1885.
2. Gesualdo F. *Plutosofia*. Padova Paulo Megietti, 1592.
3. Eco U. *Contro la perdita della memoria*. ONU New York, 21/10/2013.
4. Feldman Barrett L. *7 lezioni e ½ sul cervello*. Il Saggiatore, 2021.
5. LeDoux J. *Lunga storia di noi stessi*. Raffaello Cortina Editore, 2020.
6. Rimmele U, Besedovsky L, Lange T. Neurobiology of learning and memory 2015; 119: 102-107.

INNOVAZIONE

ResolDyn



L'unico segnale naturale di risoluzione

Proresolvine bioidentiche

Acidi grassi omega-3:

- purificati e distillati (brevetto LIPINOVA)
- elevata concentrazione di proresolvine = SPM's (Specialized Pro-resolving Mediators)
- standardizzati in proresolvine 17-HDHA, 18-HEPE e 14-HDHA

esclusiva Metagenics™

€54,95 – 60 gellule
1 gellula al giorno

SENZA LATTOSIO

SENZA GLUTINE

Disponibile in farmacia

Scopri il prodotto

Metagenics™

Transforming patients' lives through science™

Siamo all'avanguardia nello sviluppo di terapie che trasformano la vita dei pazienti. Da sempre dedicati alla missione di scoprire, sviluppare e rendere disponibili farmaci innovativi che aiutino i pazienti a combattere gravi malattie. Non verremo mai meno al nostro impegno nella ricerca di soluzioni che diano speranza a più persone, in tutto il mondo.

Bristol Myers Squibb™

Ogni giorno, portiamo un tocco umano in tutto quello che facciamo: scopri come su **bms.com/it**

© 2022 Bristol-Myers Squibb Company. NOIT2007564-01 02/2022