la NEUROLOGIA italiana
ANNO XVIII ~ NUMERO 2.2022 Periodico di aggiornamento e informazione per lo specialista neurologo in collaborazione con Sin

NEURORIABILITAZIONE
Una disciplina scientifica in rapida evoluzione

ICTUS ISCHEMICO
Le potenzialità della colchicina in prevenzione secondaria cardio- e cerebrovascolare

SCIENZE COGNITIVE
Che cosa nasconde il comune atto del lavaggio delle mani

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

ASCRIPTIN: LA PROTEZIONE CHE CONOSCI

Effetto tampone 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 [1] **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

ACRAF PIA

5 SYNOPSIS NEURORIABILITAZIONE
NUOVE PROSPETTIVE IN NEURORIABILITAZIONE
Carlo Caltagirone, Fabrizio Piras

8 L'utilizzo delle nuove tecnologie in pazienti con malattie neurologiche
Alessandro Antonio Princi, Giovanni Morone, Marco Tramontano

16 Le tecniche di neuromodulazione
LA STIMOLAZIONE CEREBRALE NON INVASIVA NEL RECUPERO POST-ICTUS
Francesco Di Lorenzo, Giacomo Koch

22 Interventi non farmacologici nei pazienti affetti da demenza
IL TRAINING COGNITIVO E LA STIMOLAZIONE MULTIMODALE
Fabrizio Piras, Federica Natalizi

30 PREVENZIONE SECONDARIA
PATOLOGIE CEREBROVASCOLARI
Le potenzialità della colchicina a basse dosi
Il commento dello specialista
A cura di Aldo Pietro Maggioni

34 INTERVISTA
LA COLCHICINA PER LA PREVENZIONE DELL'ICTUS ISCHEMICO: MITO O REALTÀ?
Intervista a Massimo Imazio

37 CASE REPORT
NEUROPATIA PERONEALE IN PAZIENTE CON INFEZIONE DA COVID-19
a cura di Eleonora Cellura

38 SEGNALAZIONI
PEA, ALA E VITAMINA D3 NEL TRATTAMENTO DELLE NEUROPATIE PERIFERICHE
A cura di Tommasina Russo, Carmine Marini

43 SCIENZE COGNITIVE
IL LAVAGGIO DELLE MANI NON SOLO UNA MISURA DI PREVENZIONE
Che cosa si cela dietro questo comune atto quotidiano?
Cesare Peccarisi

45 SCIENZE COGNITIVE
MANI E CERVELLO
Una lunga e comune storia evolutiva.
Commento all'articolo di Cesare Peccarisi
Giorgio Sandrini

RUBRICHE

28
News dalla Letteratura

la NEUROLOGIA italiana
ANNO XVIII – NUMERO 2.2022 Periodico di aggiornamento e informazione per lo specialista neurologo in collaborazione con Sin

Anno XVIII - n. 2 - 2022

MeP edizioni 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
Carlo Caltagirone, Eleonora Cellura, Francesco Di Lorenzo, Giacomo Koch, Massimo Imazio, Aldo Pietro Maggioni, Carmine Marini, Giovanni Morone, Federica Natalizi, Fabrizio Piras, Alessandro Antonio Princi, Tommasina Russo, Giorgio Sandrini, Marco Tramontano

CREDITI FOTOGRAFICI: Freepik.com - 123RF.com

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

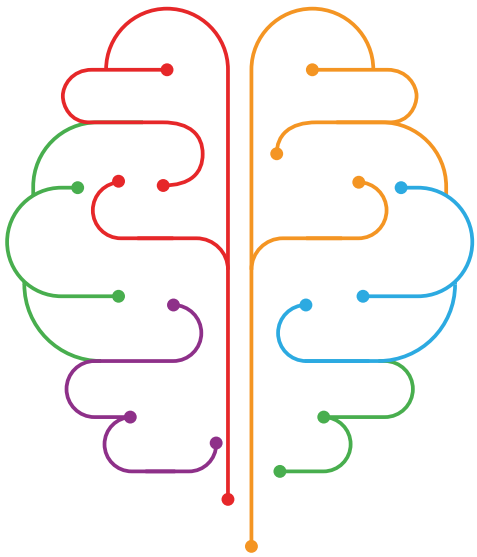
MODALITÀ DI PAGAMENTO

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/

Nuove prospettive in NEURORIABILITAZIONE



La corretta comprensione del potenziale e dell'efficacia della neuroriabilitazione ha tardato ad affermarsi a causa di un certo nichilismo, imperante tra la seconda metà dell'Ottocento e i primi anni del Novecento, circa le capacità del sistema nervoso centrale degli umani adulti di modificarsi e adattarsi. Secondo la classificazione fatta dal medico e istologo del XIX secolo Giulio Bizzozero (autore del primo trattato italiano di istologia e maestro di Camillo Golgi), i tessuti umani si suddividono in labili, come il sangue, stabili, come il fegato, e perenni, come il sistema nervoso. Secondo Bizzozero, il sistema nervoso è composto da cellule prive di potenzialità replicativa e che sopravvivono per tutta la vita (Bizzozero, 1894). Questa visione monolitica del sistema nervoso centrale è stata ancor più avvalorata dagli studi seminali dei premi Nobel per la medicina Santiago Ramòn y Cajal e Camillo Golgi oltre un secolo fa. Secondo il neuroscienziato spagnolo, ***"Una volta terminato lo sviluppo, le fonti di crescita e rigenerazione degli assoni e dei dendriti si prosciugano irrevocabilmente. Nei centri nervosi dell'adulto le vie nervose sono in qualche modo fisse, finite e immutabili. Ogni cosa può morire ma nulla può rigenerare. Sta alla scienza del futuro cambiare, se possibile, questa dura legge" (Cajal, 1913).*** *Per buona parte del '900, si è quindi ritenuto che, a seguito di un evento lesionale a carico del sistema nervoso in età adulta, lo scarso recupero fosse limitato a quello spontaneo (Gonzalez-Rothi, 2004).*

A partire dalla seconda metà del secolo scorso, tuttavia, si è osservato un cambiamento di paradigma relativo alla capacità del sistema nervoso di andare incontro a modificazioni anche sostanziali, a seguito di una lesione, dell'esecuzione di attività specifiche o dell'esperienza (Rakic, 2002). *Una delle osservazioni compatibili con questa ipotesi è stata quella relativa alla risoluzione del fenomeno della diaschisi, e cioè una diminuzione del metabolismo neuronale di una regione cerebrale anatomicamente separata, ma funzionalmente correlata a quella lesionata nei pazienti con stroke (Bach-y-rita, 2002). Diversi studi di neuroimaging hanno infatti dimostrato come il recupero di alcune funzioni cognitive in questi pazienti procedesse parallelamente alla risoluzione della diaschisi intra-e transemisferica (Pantano et al., 1986; Cappa, 1998).*
Anche l'osservazione che all'interno dell'encefalo esistessero delle aree specifiche dove poteva essere osservato il fenomeno della neurogenesi (Ernst et al., 2014) e che l'attività cerebrale legata a una determinata funzione potesse essere vicariata in aree corticali diverse (Mateos-Aparicio, Rodríguez-Moreno, 2019), ha avuto importanti implicazioni nel mondo delle neuroscienze. Una di queste è senz'altro quella relativa alla possibilità di accelerare o incrementare il recupero dopo una lesione cerebrale attraverso l'implementazione di attività

specifiche e protocolli di riabilitazione in grado di focalizzarsi su due processi di base: 1) le risposte endogene dei tessuti cerebrali che includono la neurogenesi reattiva, la migrazione neuronale, lo sprouting assonale e la sinaptogenesi e 2) la sostituzione delle conoscenze perdute attraverso interventi comportamentali basati sull'esperienza (Nudo, 2013).
Secondo il Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study (Cieza et al., 2020), il più grande programma osservazionale al mondo, nel 2019 ***2,41 miliardi di persone nel mondo erano affette da patologie per le quali avrebbero beneficiato di un percorso riabilitativo.*** *Questa prevalenza determina, a sua volta, un forte impatto sanitario, calcolato in 310 milioni di Years Lived with Disability (YLD), un indice che tiene conto dell'impatto della disabilità provocata da una determinata malattia. Lo studio ha anche mostrato come almeno il 30% delle persone nel mondo ha avuto bisogno di riabilitazione nel corso della propria condizione di malattia.* ***Tra tutte quelle considerate, le patologie neurologiche (come lo stroke, il trauma cranico o le malattie neurodegenerative e neuroinfiammatorie) sono ovviamente risultate tra quelle a più alto impatto di disabilità e le persone che ne sono affette sono caratterizzate da un alto bisogno di neuroriabilitazione.***

La neuroriabilitazione è una disciplina scientifica caratterizzata da uno sviluppo relativamente recente che include idee, metodi e applicazioni di diverse branche delle scienze mediche (tra cui neurologia, fisiatria, psichiatria e psicologia) e non mediche (ingegneria, scienze cognitive e informatica). ***Nel corso delle ultime decadi la neuroriabilitazione è passata dall'essere una disciplina con uno scarso background scientifico a essere considerata come un'entità medica solidamente fondata sui principi della evidence-based medicine (Caltagirone et al., 2021) e caratterizzata da forti connessioni con la ricerca di base e la neurologia clinica.***
Proprio grazie agli sviluppi tecnologici legati alla ricerca sono stati osservati negli ultimi tre decenni i più importanti progressi nel mondo della neuroriabilitazione. In quest'ottica, tecnologie, in rapida e continua evoluzione, per il recupero di capacità motorie e cognitive, per definire nuove misure di outcome, nuovi modelli di organizzazione, gestione e attuazione del processo di continuità di cura, si sommano all'utilizzo traslazionale in ambito sanitario di tecnologie a servizio della neuroriabilitazione (Molteni, 2019). Inducendo, quindi, un cambiamento sostanziale della pratica clinica, grazie alla sinergia creatasi tra la ricerca di base, la ricerca traslazionale e il mondo dell'innovazione tecnologica.

Le tecnologie impiegate nel campo della neuroriabilitazione sono oggi applicate in diversi contesti riabilitativi, come l'attuazione del movimento (robot ed esoscheletri), l'interazione esperienziale (realtà virtuale), la comunicazione remota interattiva (teleriabilitazione), il recupero delle funzioni cognitive (software di stimolazione cognitiva). Uno degli esempi maggiormente rappresentativi nel campo delle tecnologie applicate alla neuroriabilitazione è quello relativo allo sviluppo delle interfacce cervello-computer (Brain-Computer Interface o BCI). In questi sistemi, è possibile ottenere la registrazione di segnali bio-elettrici cerebrali, nel momento in cui il paziente, ad esempio, immagina di compiere un'azione. I segnali, tradotti in comandi per il computer, determinano la rappresentazione virtuale dell'azione stessa. Nella riabilitazione di pazienti colpiti da danno cerebrale ad esempio, stimolare l'immaginazione di compiere un'azione può facilitare il recupero delle funzionalità di movimento dell'arto danneggiato (Mattia et al., 2020). Le BCI sono anche utilizzate per realizzare tecniche di neurofeedback, che stimolano funzioni cognitive, come l'attenzione o la memoria di lavoro, offrendo al terapista la possibilità di osservare in tempo reale l'attività

del cervello relativa all'esercizio e fornendo informazioni che confermano l'efficacia della terapia attuata o permettono di correggerla in modo tempestivo.
Ovviamente non si deve compiere l'errore di pensare che questa rivoluzione medico-scientifica e tecnologica stia allontanando ricercatori e clinici dai processi neurobiologici sottostanti le disabilità delle persone oggetto della nostra attenzione clinica.
Al contrario, aumenta con l'innovazione tecnologica la nostra capacità di analisi e comprensione dei meccanismi di base e del funzionamento globale dei sistemi biologici complessi (ad esempio dalla genetica all'epigenetica, alla rappresentazione della connettomica cerebrale tramite tecniche di neuroimaging).
Tale comprensione aumenta la capacità di diagnosi precoce, valutazione clinica e prognostica e la probabilità di produrre un miglioramento clinico nel paziente, a patto che queste conoscenze vengano considerate nell'implementazione dei Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali e Riabilitativi (PDTAR) che devono essere erogati seguendo un corretto timing, per un periodo congruo rispetto alle specificità cliniche ed espletati da specialisti con un solido background scientifico e culturale.

Carlo Caltagirone, Fabrizio Piras
Fondazione Santa Lucia IRCCS, Roma

Bibliografia

- Bach-y-rita P. *Brain Damage, Recovery from.* In: Encyclopedia of the Human Brain. Academic Press; 2002. p. 481–491
- Bizzozero G. *Accrescimento e rigenerazione nell'organismo.* Arch di Sci Mediche 1894; 18: 1101–1137.
- Cajal SR y. *Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso.* Madrid: Hijos de Nicolás Moza; 1913
- Caltagirone C, Piras F, Imbriani P. *Handbook of Neurorehabilitation and Principles of Neurology.* Giunti Psychometrics; 2021
- Cappa SF. *Spontaneous Recovery from Aphasia.* In: Handbook of Neurolinguistics. Academic Press; 1998. p. 535–545
- Cieza A, Causey K, Kamenov K, Hanson SW, Chatterji S, Vos T. *Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019.* Lancet (London, England) 2020; 396: 2006.
- Ernst A, Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Perl S, Tisdale J et al. *Neurogenesis in the striatum of the adult human brain.* Cell 2014; 156: 1072–1083.
- Gonzalez-Rothi L. The Emerging Potential of Neurorehabilitation. ASHA Lead 2004; 9: 29–30.
- Mateos-Aparicio P, Rodríguez-Moreno A. *The impact of studying brain plasticity.* Front Cell Neurosci 2019; 13: 66.
- Mattia D, Pichiorri F, Colamarino E, Colamarino E, Masciullo M, Morone G et al. *The Promotoer, a brain-computer interface-assisted intervention to promote upper limb functional motor recovery after stroke: a study protocol for a randomized controlled trial to test early and long-term efficacy and to identify determinants of response [Internet].* BMC Neurol 2020; 20[cited 2022 Apr 19] Available from: /pmc/articles/PMC7320550/
- Molteni F. *La tecnologia nel processo riabilitativo: indicazioni, limiti e prospettive [Internet].* G Ital di Med Riabil 2019; Supplemento S1[cited 2022 Apr 19] Available from: https://springerhealthcare.it/mr/archivio/la-tecnologia-nel-processo-riabilitativo-indicazioni-limiti-e-prospettive/
- Nudo RJ. *Recovery after brain injury: Mechanisms and principles.* Front Hum Neurosci 2013; 7: 887.
- Pantano P, Baron JC, Samson Y, Bousser MG, Derouesne C, Comar D. *Crossed cerebellar diaschisis: Further studies.* Brain 1986; 109: 677–694.
- Rakic P. *Neurogenesis in adult primate neocortex: an evaluation of the evidence.* Nat Rev Neurosci 2002 31 2002; 3: 65–71.

IN BREVE

Grazie allo sviluppo di nuove tecnologie, oggi disponiamo di diversi dispositivi che sono stati ideati appositamente per la riabilitazione del paziente affetto da patologie neurologiche. L'impiego di tali dispositivi permette di modulare i trattamenti sulla base delle necessità individuali e favorisce i processi di neuroplasticità.
Tra le tecnologie più diffuse in neuroriabilitazione rientrano i robot, le interfacce cervello computer, le neuroprotesi, il video feedback e la realtà virtuale. In queste pagine, gli Autori passano in rassegna i diversi dispositivi e le rispettive potenzialità di applicazione

GLI AUTORI

Alessandro Antonio Princi[1], Giovanni Morone[1,2], Marco Tramontano[1]

1. Fondazione Santa Lucia IRCCS, Roma
2. Università degli Studi dell'Aquila Dipartimento di Medicina clinica, sanità pubblica, scienze della vita e dell'ambiente

SYNOPSIS NEURORIABILITAZIONE

L'utilizzo delle nuove TECNOLOGIE in pazienti con malattie neurologiche

Negli ultimi decenni le nuove tecnologie hanno cambiato il nostro modo di vivere in molti ambiti, incluso quello neuroriabilitativo, favorendo il passaggio da una prevalenza di approcci riabilitativi bottom-up ad approcci top-down [1]. La possibile integrazione delle tecnologie in neuroriabilitazione è stata oggetto di una consensus conference italiana dal titolo CICERONE, che ha coinvolto diverse società scientifiche nazionali di neurologia e riabilitazione [4] con l'obiettivo di definire i criteri per la classificazione e l'impiego dei dispositivi tecnologici. Inoltre sono state delineate delle raccomandazioni sui modelli organizzativi appropriati per l'impiego delle tecnologie in neuroriabilitazione e sulle implicazioni etiche, giuridiche e sociali dell'uso di tali dispositivi nella pratica clinica.
L'introduzione di questi dispositivi nei percorsi riabilitativi dei pazienti affetti da patologie neuromotorie deriva dalla necessità di ridurre il livello di disabilità alla dimissione andando a migliorare l'intensità dell'allenamento, la specificità del compito e a favorire la precocità del trattamento riabilitativo [2]. Infatti, al momento della dimissione, circa la metà dei pazienti affetti da ictus non deambula; meno del 15% è in grado di camminare in ambienti chiusi senza ausili e meno del 10% è in grado di farlo all'esterno. Solamente il 5% è in grado di salire e scendere le scale autonomamente [2,3].
Gli strumenti tecnologici sono diventati parte integrante dei Progetti Riabilitativi Individuali (PRI) poiché permettono di facilitare il recupero sensorimotorio, cognitivo e comportamentale grazie a sistemi di controllo adattivi che garantiscono una buona adattabilità alle capacità residue del paziente.
I trattamenti con questi dispositivi favoriscono il raggiungimento degli obiettivi riabilitavi perché consentono di aumentare l'intensità e la frequenza del compito richiesto, arricchendo l'esperienza sensoriale e, in alcuni casi, facilitando l'esecuzione di alcune attività motorie [2]. Inizialmente sono stati utilizzati dispositivi tecnologici commercializzati a scopo ludico, nonostante la mancanza di chiare prove sulla loro efficacia in neuroriabilitazione. Oggi vengono utilizzati dispositivi tecnologici ideati appositamente per la riabilitazione con l'obiettivo di potenziare gli effetti della riabilitazione convenzionale che risultano essere più adeguati al contesto riabilitativo [4,5].
Inoltre, l'introduzione di queste innovazioni in neuroriabilitazione risulta essere coerente con la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, che fa rientrare nella riabilitazione tutte le misure sanitarie atte a evitare o ridurre gli esiti di malattie o incidenti sulle capacità funzionali, partecipazione sociale, culturale e professionale dell'individuo [4].
L'importanza dei dispositivi tecnologici in neuroriabilitazione è data dalla possibilità di erogare trattamenti task oriented che hanno dimostrato di favorire i processi di neuroplasticità, facilitando il reclutamento delle cellule cerebrali adiacenti alla zona lesionale [6-8].

I *training task orientend* sono proposte riabilitative in cui vengono forniti compiti motori specifici al contesto, facili da comprendere, ripetibili e con obiettivi ben definiti; fornendo feedback al raggiungimento degli obiettivi prefissati [9-11]. Il tipo di feedback fornito varia in base al dispositivo tecnologico utilizzato anche se quelli più comuni sono i feedback visivi e quelli uditivi.
Tra le tecnologie più diffuse nella riabilitazione delle persone affette da malattie neurologiche ci sono i robot, le interfacce cervello computer, le neuro-protesi, il video biofeedback e la realtà virtuale [2,12]; a questi è possibile affiancare i sensori IMU's, che sono dispositivi di ridotte dimensioni e indossabili per l'analisi del movimento [13].

FIGURA 1 Ekso: esoscheletro per gli arti inferiori (bilaterale)

ROBOT

I robot utilizzati in neuroriabilitazione possono essere suddivisi in base alla funzione che mirano a riabilitare oppure in base alle caratteristiche tecniche della progettazione.
Nella prima categoria rientrano i robot per la riabilitazione delle funzioni degli arti superiori e inferiori **(FIGURA 1, 2, 3)**, che a loro volta possono essere suddivisi in robot unilaterali, utilizzati principalmente per gli arti superiori (ad es. ARMin III, Armeo Power-**FIGURA 2**) e in robot bilaterali, utilizzati prevalentemente per gli arti inferiori (ad es. Lokomat, Ekso-**FIGURA 3**).
In base alla seconda classificazione possiamo suddividere tali dispositivi in esoscheletri, come il Lokomat o l'ARMin III, o in controllori di traiettorie (controller of endpoint trajectories), come il Gait Trainer o il MIT-Manus [2]. L'utilizzo degli esoscheletri per gli arti inferiori è ampliamente diffuso nei PRI dei pazienti con mielolesione seppure non siano sempre chiare le evidenze scientifiche che ne avvalorino i benefici [14].

INTERFACCE CERVELLO COMPUTER

L'attività cerebrale non solo può essere monitorata e modulata, ma può essere utilizzata per controllare dispositivi esterni. Le interfacce cervello computer (BCIs) consentono agli utenti di interagire con l'ambiente circostante anche in assenza di attività muscolare, in questo modo persone con gravi disabilità hanno a disposizione un canale artificiale comunicativo e/o di controllo rispetto all'ambiente esterno. Questo è reso possibile da tecniche di elaborazione dell'attività cerebrale che permettono di tradurla in azioni in grado di fornire feedback immediati all'utente [15]. Le BCIs possono essere distinte in assistive e riabilitative. Le BCIs assistive possono sostituire o ripristinare le funzioni perse o deficitarie mentre quelle riabilitative hanno

FIGURA 2 Armeo Power: esoscheletro per arti superiori (monolaterale)

FIGURA 3 Ekso: esoscheletro per arti inferiori

lo scopo di facilitare il recupero della funzione alterata. Le BCIs progettate per scopi terapeutici hanno la capacità di favorire la neuroplasticità a lungo termine grazie alla possibilità di modulare modelli specifici di attività cerebrale; infatti l'addestramento del cervello in attività specifiche ha dimostrato di facilitare il miglioramento definitivo della funzione interessata [16-18].
Un esempio di interfaccia cervello computer è il Promotoer, un dispositivo BCI che combina l'elettroencefalografia (EEG) con un feedback visivo a supporto delle immagini motorie della mano [19,20].

NEUROPROTESI

Le neuroprotesi sono dispositivi che ricevono (output) o forniscono (input) informazioni dal/al sistema nervoso, andando a ripristinare il circuito tra la periferica e il sistema nervoso centrale (SNC) [21,22]. Sono dispositivi che possono sostituire (in tutto o in parte) una funzione neuromotoria a livello periferico (per es. gli impianti cocleari e quelli retinici) [2].
L'utilizzo delle neuroprotesi in riabilitazione è teso a stimolare direttamente i muscoli o i nervi per facilitare un compito motorio, fornendo così un feedback senso-motorio coerente e adeguato al cervello che può favorire la plasticità neuronale [23].
Alcune neuroprotesi sfruttano la stimolazione elettrica funzionale (FES), e vengono utilizzate prevalentemente nella riabilitazione dei pazienti affetti da ictus. Ad esempio, durante la deambulazione, la FES può essere interrotta nella fase di carico (stance) mentre essere attivata durante la fase oscillante (swing) per stimolare i muscoli flessori dorsali di caviglia.
Recentemente, è stato mostrato che l'uso della FES per 3 mesi consecutivi aumenta la capacità di contrazione massima volontaria e i potenziali evocati motori dei muscoli interessati, riducendo quindi la disabilità motoria [23,24].

REALTÀ VIRTUALE E VIDEOFEEDBACK

L'espressione realtà virtuale (VR) è talvolta usata in modo improprio in neuroriabilitazione.
In molti studi, una tecnologia basata su computer che fornisce stimoli visivi visualizzati su uno schermo viene genericamente denominata VR [25,26], ma la realtà virtuale dovrebbe riferirsi specificamente a un'interfaccia utente-computer di fascia alta in grado di coinvolgere contemporaneamente la stimolazione in tempo reale e le interazioni di un soggetto su diversi canali sensoriali (visivo e uditivo, a volte tattile, olfattivo e gustativo se possibile), in un'ambientazione artificiale, immersiva e realistica per il soggetto **(FIGURA 4)** [2,25,26].
Un'attività al computer con videofeedback è spesso considerata come VR, tuttavia per l'assenza dell'esperienza

FIGURA 4 Khymeia Vrrs: dispositivo videofeedback con dispositivi indossabili e pedana sensorizzata

immersiva e del coinvolgimento di diversi canali sensoriali deve essere denominato come exergaming o, più semplicemente, videofeedback [2].
I vantaggi forniti dalla VR e dai videofeedback sono derivati dall'ambientazione del gioco facilmente modificabile ed attrattiva, consentendo la progettazione di una terapia più individualizzata possibile che aumenti la partecipazione attiva del paziente. Un altro vantaggio è dato dalla possibilità di ottenere dei feedback sia durante l'attività che al termine della seduta, consentendo al paziente e al riabilitatore di avere un riscontro immediato sull'andamento dell'esercizio e inoltre motivando il paziente a superare i punteggi ottenuti in precedenza [1,2].
La presenza dei dispositivi con videofeedback è aumentata considerevolmente negli ultimi anni, essendo sempre più spesso inseriti nei PRI di una grande varietà di pazienti affetti da malattie neurologiche [27-29] poiché è ormai evidente che la riabilitazione con presidi tecnologici con videofeedback in aggiunta al trattamento riabilitativo convenzionale è una valida strategia per facilitare il raggiungimento degli obiettivi riabilitativi in pazienti affetti da patologie neurologiche [30] e potrebbe essere una valida strategia per favorire il ritorno alle attività di vita quotidiana [31].
Tra i dispositivi a videofeedback rientrano anche quelli dedicati alla riabilitazione delle funzioni cognitive, che mirano a riabilitare capacità quali memoria, attenzione e linguaggio. Un esempio può essere il ReMember-Me **(FIGURA 5)**, un dispositivo a videofeedback in grado di individuare e prevenire una diminuzione delle capacità cognitive in pazienti con invecchiamento fisiologico o patologico. Questo dispositivo è in grado di muoversi in ambiente domestico, monitorando lo stato di salute del

FIGURA 5 ReMember-Me: dispositivo videofeedback per la riabilitazione cognitiva

paziente grazie alle informazioni ricevute da dispositivi indossabili e adattando l'interazione con il paziente in base ai parametri registrati [32].

MEMS, IS E IMUS

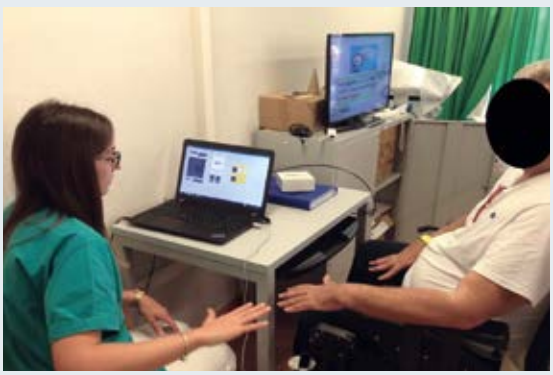
I MEMs (acronimo di Micro ElectroMechanil Systems) sono una nuova categoria di dispositivi che integrano elettronica e meccanica dai quali sono stati sviluppati i sensori inerziali (IS), ovvero dei dispostivi portatili di piccole dimensioni, indossabili e a basso costo [33] in grado di quantificare il movimento misurando l'inerzia di una massa sospesa [8].
In particolare, i sensori inerziali permettono l'analisi strumentale del movimento trasformando grandezze cinematiche come posizione, velocità e accelerazione in grandezze di natura elettrica (tensioni, correnti, capacità o resistenze) acquisibili, digitalizzabili ed elaborabili da un computer. I sensori inerziali sono un gruppo di sensori, prevalentemente rappresentato da sensori di accelerazione lineare (accelerometri) e sensori di velocità angolare (giroscopi) [33].
L'insieme di un giroscopio e di un accelerometro triassiale viene definito come unità di misura inerziale (IMUs).
Quindi le IMUs sono costituite da accelerometri lineari e da giroscopi in grado di misurare i movimenti di arti inferiori, arti superiori e tronco durante l'esecuzione di compiti di mantenimento dell'equilibrio e durante lo svolgimento delle attività di vita quotidiana.
Inoltre, sono in grado di studiare i parametri spazio-temporali e gli indici di qualità dell'andatura (stabilità dinamica, simmetria e scorrevolezza), considerati nei comuni test di prestazione clinica e utilizzati nella valutazione di routine [34,35]. Oltre che per l'analisi dei movimenti questi strumenti possono essere utilizzati come monitor delle attività o per determinare il tempo trascorso in varie situazioni come camminare, sedersi, stare in piedi o sdraiati **(FIGURA 6)** [35,37]. Inoltre tali dispositivi consentono applicazioni di sonificazione del movimento **(FIGURA 7)** che si rendono particolarmente utili negli approcci musicoterapeutici. Infatti gli approcci neuroriabilitativi music-based possono essere considerati come possibili strategie neuroriabilitative complementari per il recupero dei deficit motori [38]. Un loro sviluppo futuro potrebbe essere connesso alla teleriabilitazione, consentendo il controllo e l'analisi dei training riabilitativi a domicilio durante attività proposte con dispostivi a videofeedback.

TELENEURORIABILITAZIONE

In generale la teleriabilitazione (TR) consente il controllo a distanza dei pazienti da parte dei professionisti della riabilitazione, consentendo prevalentemente attività di telemonitoraggio utilizzando le tecnologie della comunicazione come pc con software per videochiamate [39,40]. Visto l'incremento dei dispositivi a videofeedback in neuroriabilitazione e vista la necessità di trattamenti riabilitativi ad alta intensità e frequenza [2] in pazienti affetti da pato-

FIGURA 6 Riablo CoRehab: dispositivo videofeedback con sensori indossabili e pedana sensorizzata

FIGURA 7 Sonic Hand: utilizzo del dispositivo Leap Motion Controller durante un training con tecnica di "sonofication" della mano



logie neurologiche, i sistemi a videofeedback abbinati alla teleriabilitazione potrebbero implementare le prestazioni riabilitative erogabili. A oggi tale prospettiva è limitata dai costi elevati e dalla disponibilità delle tecnologie [39,41,42]. Diversi studi riportano l'impiego di tecnologie a videofeedback in neuroriabilitazione, ma quasi nessuno lo fa in contesti di teleriabilitazione che prevedano l'utilizzo di sistemi per il monitoraggio dell'esecuzione delle attività richieste, non permettendo un processo di controllo e valutazione delle attività riabilitative proposte [39].
Un esempio di teleneuroriabilitazione con utilizzo di un tablet dotato di un sistema di registrazione e monitoraggio dei progressi del paziente è stato sperimentato presso la Fondazione Santa Lucia IRCCS di Roma su pazienti afasici con "anomia pura", mostrando un'aumentata capacità di linguaggio dopo due mesi di trattamento. La registrazione dell'attività dei pazienti ha permesso di monitorare i progressi e pianificare e adattare a distanza un piano terapeutico personalizzato e di raccogliere dati per una valutazione oggettiva dei progressi [43].
La letteratura recente fornisce supporto per la teleneuroriabilitazione, ma resta evidente la necessità di implementare sistemi di registrazione delle performance durante i compiti proposti [39,42] che consentano un controllo sull'esecuzione delle proposte terapeutiche e che permettano di valutare i progressi del paziente in maniera oggettiva.

CONCLUSIONI

Esiste un crescente interesse nell'utilizzo delle tecnologie rivolte alla cura e riabilitazione delle persone affette da patologie neurologiche. Sebbene molti studi presentino degli effetti positivi di tali tecnologie, esistono ancora limiti nell'utilizzo, tra cui la ridotta compliance tra programmi terapeutici e intervento riabilitativo dei dispositivi tecnologici, la scarsa possibilità di personalizzazione dei training e il basso coinvolgimento da parte del paziente.
L'efficacia dell'utilizzo di tecnologie in neuroriabilitazione è stata indagata in diversi studi e revisioni della letteratura, non trovando risultati chiari sulla loro effettiva utilità. Alcuni di essi mostrano come ci sia ancora una notevole diffidenza nei confronti dei presidi tecnologici in neuroriabilitazione, sia da parte dei pazienti che da parte degli operatori.
Diversi autori propongono di adeguare lo sviluppo e l'implementazione delle tecnologie in neuroriabilitazione attraverso l'introduzione di dispositivi con evidenze sulla loro efficacia prima della commercializzazione, che includano il riabilitatore al centro dell'interazione tra il paziente e il device e che siano in grado di fornire informazioni quantitative sui deficit, le capacità residue e il recupero funzionale dei pazienti.

Bibliografia

1. Morone G, Spitoni G F, De Bartolo D, Ghanbari Ghooshchy S, Di Iulio F, Paolucci S, Zoccolotti P, Iosa M. *Rehabilitative devices for a top-down approach*. Expert review of medical devices 2019; 16(3), 187–195. https://doi.org/10.1080/17434440.2019.1574567
2. Caltagirone C, Piras F, Imbriani P. *Handbook of Neurorehabilitation and Principles of Neurology, Giunti Psychometrics 2021*
3. Paolucci S, Bragoni M, Coiro P, De Angelis D, Fusco FR, Morelli D, Venturiero V, Pratesi L. *Quantification of the probability of reaching mobility independence at discharge from a rehabilitation hospital in nonwalking early ischemic stroke patients: a multivariate study*. Cerebrovascular diseases 2008; (Basel, Switzerland), 26(1), 16–22. https://doi.org/10.1159/000135648
4. *Conferenza nazionale di consenso: La riabilitazione assistita da robot e dispositivi elettromeccanici per le persone con disabilità di origine neurologica,* 2020.
5. Iosa M, Morone G, Cherubini A, Paolucci S. *The Three Laws of Neurorobotics: A Review on What Neurorehabilitation Robots Should Do for Patients and Clinicians*. Journal of medical and biological engineering 2016; 36, 1–11. https://doi.org/10.1007/s40846-016-0115-2.
6. Calautti C, Leroy F, Guincestre JY, Marié RM, Baron JC. *Sequential activation brain mapping after subcortical stroke: changes in hemispheric balance and recovery*. Neuroreport 2001; 12(18), 3883–3886. https://doi.org/10.1097/00001756-200112210-00005
7. Carey LM, Seitz RJ. *Functional neuroimaging in stroke recovery and neurorehabilitation: conceptual issues and perspectives*. International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society 2007; 2(4), 245–264. https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2007.00164.x
8. Harvey RL. *Improving poststroke recovery: neuroplasticity and task-oriented training*. Current treatment options in cardiovascular medicine 2009; 11(3), 251–259. https://doi.org/10.1007/s11936-009-0026-4
9. Hubbard IJ, Parsons MW, Neilson C, Carey LM. *Task-specific training: evidence for and translation to clinical practice*. Occupational therapy international 2009; 16(3-4), 175–189. https://doi.org/10.1002/oti.275

10. French B, Leathley M, Sutton C, McAdam J, Thomas L, Forster A, Langhorne P, Price C, Walker A, Watkins C. *A systematic review of repetitive functional task practice with modelling of resource use, costs and effectiveness*. Health technology assessment 2008 (Winchester, England); 12(30), iii–117. https://doi.org/10.3310/hta12300
11. Bayona NA, Bitensky J, Salter K, Teasell R. *The role of task-specific training in rehabilitation therapies*. Topics in stroke rehabilitation 2005; 12(3), 58–65. https://doi.org/10.1310/BQM5-6YGB-MVJ5-WVCR
12. Iosa M, Morone G, Fusco A, Bragoni M, Coiro P, Multari M, Venturiero V, De Angelis D, Pratesi L, Paolucci S. *Seven capital devices for the future of stroke rehabilitation*. Stroke research and treatment 2012, 187965. https://doi.org/10.1155/2012/187965
13. Kavanagh JJ, Menz HB. *Accelerometry: A technique for quantifying movement patterns during walking*. Gait Posture 2008; 28, 1–15
14. Tamburella F, Lorusso M, Tramontano M, Fadlun S, Masciullo M, Scivoletto G. *Overground robotic training effects on walking and secondary health conditions in individuals with spinal cord injury: systematic review*. Journal of neuroengineering and rehabilitation 2022; 19(1), 27. https://doi.org/10.1186/s12984-022-01003-9
15. Wolpaw JR, Birbaumer N, McFarland DJ, Pfurtscheller G, Vaughan TM. *Brain-computer interfaces for communication and control*. Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology 2002; 113(6), 767–791. https://doi.org/10.1016/s1388-2457(02)00057-3.
16. Daly JJ, Wolpaw JR. *Brain-computer interfaces in neurological rehabilitation*. The Lancet. Neurology 2008; 7(11): 1032–1043. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70223-0.
17. Soekadar SR, Birbaumer N, Slutzky MW, Cohen LG. *Brain-machine interfaces in neurorehabilitation of stroke*. Neurobiology of disease 2015; 83: 172–179. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.11.025.
18. Riccio A, Pichiorri F, Schettini F, Toppi J, Risetti M, Formisano R, Molinari M, Astolfi L, Cincotti F, Mattia D. *Interfacing brain with computer to improve communication and rehabilitation after brain damage*. Progress in brain research 2016; 228, 357–387. https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2016.04.018.
19. Cincotti F, Pichiorri F, Aricò P, Aloise F, Leotta F, de Vico Fallani F, Millán J, Molinari M, Mattia D. *EEG-based Brain-Computer Interface to support post-stroke motor rehabilitation of the upper limb*. Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference, 2012, 4112–4115. https://doi.org/10.1109/EMBC.2012.6346871.
20. Morone G, Pisotta I, Pichiorri F, Kleih S, Paolucci S, Molinari M, Cincotti F, Kübler A, Mattia D. *Proof of principle of a brain-computer interface approach to support poststroke arm rehabilitation in hospitalized patients: design, acceptability, and usability*. Archives of physical medicine and rehabilitation 2015; 96(3 Suppl), S71–S78. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2014.05.026.
21. Mattia D, Pichiorri F, Colamarino E, Masciullo M, Morone G, Toppi J, Pisotta I, Tamburella F, Lorusso M, Paolucci S, Puopolo M, Cincotti F, Molinari M. *The Promotoer, a brain-computer interface-assisted intervention to promote upper limb functional motor recovery after stroke: a study protocol for a randomized controlled trial to test early and long-term efficacy and to identify determinants of response*. BMC neurology 2020; 20(1), 254. https://doi.org/10.1186/s12883-020-01826-w
22. Graimann B, Pfurtsheller G, Allison B. *Brain-Computer Interfaces: Revolutionizing Human-Computer Interaction*. Springer, Dordrecht, e Netherlands, 2010.
23. Everaert DG, Thompson AK, Su Ling Chong, Stein RB. *Does functional electrical stimulation for foot drop strengthen corticospinal connections?* Neurorehabilitation and Neural Repair 2010; 24(2): 168–177.
24. Morone G, Fusco A, Di Capua P, Coiro P, Pratesi L. *Walking training with foot drop stimulator controlled by a tilt sensor to improve walking outcomes: a randomized controlled pilot study in patients with stroke in subacute phase*. Stroke Res Treat, 2012: 523564. doi:10.1155/2012/523564.
25. Tieri G, Morone G, Paolucci S et al. *Virtual reality in cognitive and motor rehabilitation: facts, ction and fallacies*. Expert review of medical devices 2018; 15(2), 107–117, 29313388.
26. Burdea GC, Coiet P. *Virtual Reality Technology, 2nd edition*. John Wiley & Sons, 2003; Hoboken, NJ, USA
27. Holden MK. *Virtual environments for motor rehabilitation: review*. Cyberpsychology & behavior: the impact of the Internet, multimedia and virtual reality on behavior and society 2005; 8(3), 187–219. https://doi.org/10.1089/cpb.2005.8.187
28. Rose FD, Brooks BM, Rizzo AA. *Virtual reality in brain damage rehabilitation: review*. Cyberpsychology & behavior: the impact of the Internet, multimedia and virtual reality on behavior and society 2005; 8(3), 241–271. https://doi.org/10.1089/cpb.2005.8.241
29. Morone G, Paolucci S, Mattia D, Pichiorri F, Tramontano M, Iosa M. *The 3Ts of the new millennium neurorehabilitation gym: therapy, technology, translationality*. Expert review of medical devices 2016; 13(9), 785–787. https://doi.org/10.1080/17434440.2016.1218275

30. Tramontano M, Morone G, De Angelis S, Casagrande Conti L, Galeoto G, Grasso MG. *Sensor-based technology for upper limb rehabilitation in patients with multiple sclerosis: A randomized controlled trial*. Restorative neurology and neuroscience 2020; 38(4), 333–341. https://doi.org/10.3233/RNN-201033
31. Ghanbari Ghoshchi S, De Angelis S, Morone G, Panigazzi M, Persechino B, Tramontano M, Capodaglio E, Zoccolotti P, Paolucci S, Iosa M. *Return to Work and Quality of Life after Stroke in Italy: A Study on the Efficacy of Technologically Assisted Neurorehabilitation*. International journal of environmental research and public health 2020; 17(14), 5233. https://doi.org/10.3390/ijerph17145233
32. Anghel I, Cioara T, Moldovan D, Antal M, Pop CD, Salomie I, Pop CB, Chifu VR. *Smart Environments and Social Robots for Age-Friendly Integrated Care Services*. International journal of environmental research and public health 2020; 17(11), 3801. https://doi.org/10.3390/ijerph17113801
33. Bethoux F, Bennett S. *Evaluating walking in patients with multiple sclerosis: which assessment tools are useful in clinical practice?* International journal of MS care 2011; 13(1), 4–14. https://doi.org/10.7224/1537-2073-13.1.4
34. Belluscio V, Bergamini E, Tramontano M, Orejel Bustos A, Allevi G, Formisano R, Vannozzi G, Buzzi MG. *Gait Quality Assessment in Survivors from Severe Traumatic Brain Injury: An Instrumented Approach Based on Inertial Sensors*. Sensors 2019; 19(23), 5315. https://doi.org/10.3390/s19235315
35. Kavanagh JJ, Menz HB. *Accelerometry: a technique for quantifying movement patterns during walking*. Gait & posture 2008; 28(1), 1–15. https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2007.10.010
36. Visser JE, Carpenter MG, van der Kooij H, Bloem BR. *The clinical utility of posturography*. Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology 2008; 119(11): 2424–2436. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.07.220
37. Chiari L, Dozza M, Cappello A, Horak FB, Macellari V, Giansanti D. *Audio-biofeedback for balance improvement: an accelerometry-based system*. IEEE transactions on bio-medical engineering 2005; 52(12), 2108–2111. https://doi.org/10.1109/TBME.2005.857673
38. Raglio A, Panigazzi M, Colombo R, Tramontano M, Iosa M, Mastrogiacomo S, Baiardi P, Molteni D, Baldissarro E, Imbriani C, Imarisio C, Eretti L, Hamedani M, Pistarini C, Imbriani M, Mancardi GL, Caltagirone C. *Hand rehabilitation with sonification techniques in the subacute stage of stroke*. Scientific reports 2021; 11(1), 7237. https://doi.org/10.1038/s41598-021-86627-y
39. Truijen S, Abdullahi A, Bijsterbosch D, van Zoest E, Conijn M, Wang Y, Struyf N, Saeys W. *Effect of home-based virtual reality training and telerehabilitation on balance in individuals with Parkinson disease, multiple sclerosis, and stroke: a systematic review and meta-analysis*. Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology 2022; 10.1007/s10072-021-05855-2. Advance online publication. https://doi.org/10.1007/s10072-021-05855-2
40. Agostini M, Moja L, Banzi R, Pistotti V, Tonin P, Venneri A, Turolla A. *Telerehabilitation and recovery of motor function: a systematic review and meta-analysis*. Journal of telemedicine and telecare 2015; 21(4), 202–213. https://doi.org/10.1177/1357633X15572201
41. Calabrò RS, Bramanti A, Garzon M, Celesti A, Russo M, Portaro S, Naro A, Manuli A, Tonin P, Bramanti P. *Telerehabilitation in individuals with severe acquired brain injury: Rationale, study design, and methodology*. Medicine 2018; 97(50), e13292. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000013292
42. Tramontano M, Polo N, Orejel Bustos A, Lisi D, Galeoto G, Farsetti P. *Changes in neurorehabilitation management during the COVID-19 pandemic: A scoping review*. NeuroRehabilitation 2022; 10.3233/NRE-220014. Advance online publication. https://doi.org/10.3233/NRE-220014
43. Zannino GD, Zabberoni S, Murolo R, Caltagirone C, Carlesimo GA. *Picture and spoken word presentation in repetition training for anomia: does stimulus order matter? Evidence obtained from 12 individuals with chronic aphasia using a computer-based telemedicine approach*. Aphasiology 2020; 34:3, 275-299, DOI: 10.1080/02687038.2018.1563876.

DISPONIBILE IN VERSIONE CARTACEA E DIGITALE

Fondazione Santa Lucia

Handbook of Neurorehabilitation and Principles of Neurology

di Carlo Caltagirone, Fabrizio Piras, Paola Imbriani

800 pp. - 90,00 € / ebook - 60,99 €

Le patologie neurologiche, a diffusione crescente, richiedono protocolli riabilitativi sempre più raffinati che siano fondati su evidenze scientifiche. La neuroriabilitazione, basata su tali protocolli, prevede anche l'impiego di sofisticate tecniche diagnostiche, nell'obiettivo di un ridimensionamento di specifiche disabilità.

Nell'affrontare tutto ciò, *Handbook of Neurorehabilitation and Principles of Neurology* – scritto in inglese – si articola in quattro parti. La prima e la seconda, di carattere più propedeutico, sono rispettivamente dedicate alle basi neurobiologiche della neuroriabilitazione e ai principi generali della neuroriabilitazione motoria e cognitiva. La terza parte è dedicata alle complesse questioni attinenti all'organizzazione dei servizi erogati ai pazienti. La quarta parte, la più ampia, contempla tutte le patologie neurologiche che meritano un trattamento riabilitativo. Ogni singola categoria nosologica è presentata dapprima considerando i criteri diagnostici e poi illustrando i protocolli più indicati per ottenere la riduzione dei deficit e delle disabilità.

Il volume, scritto da specialisti e dedicato a tutti gli operatori impegnati in istituzioni biomediche che svolgono servizi dedicati alla riabilitazione neurologica, ha il pregio di delineare lo "stato dell'arte" e di offrire protocolli supportati dalle evidenze scientifiche prodotte dalle più recenti ricerche in ambito clinico e neuroscientifico.

***Carlo Caltagirone**, MD (Neurologia, Psichiatria), è direttore scientifico della Fondazione Santa Lucia IRCCS, ed è stato professore ordinario di Neurologia presso l'Università di Roma Tor Vergata. È autore di oltre 900 pubblicazioni peer-reviewed, oltre che di diversi volumi e contributi a volumi nell'ambito della neurologia clinica, della neuropsicologia e della neuroriabilitazione.*

***Fabrizio Piras**, BSc (Psicologia sperimentale), PhD, è ricercatore senior presso la Fondazione Santa Lucia IRCCS. I suoi principali ambiti di ricerca riguardano la cognizione umana, i disturbi mentali e neurodegenerativi, e la neuroriabilitazione. È autore di oltre 120 pubblicazioni peer-reviewed, di un volume e di diversi contributi a volumi.*

***Paola Imbriani**, MD (Neurologia), PhD, attualmente conduce attività clinica e di ricerca presso la Fondazione Santa Lucia IRCCS. I suoi interessi di ricerca riguardano gli aspetti di base e clinici delle disfunzioni dei gangli basali, con particolare attenzione per la malattia di Parkinson e la distonia. Ha pubblicato numerosi articoli peer-reviewed.*

GIUNTI PSYCHOMETRICS

ACQUISTALO SU **WWW.GIUNTIPSY.IT**

IN BREVE

La stimolazione magnetica transcranica (TMS) e la stimolazione transcranica a corrente diretta (tDCS) sono tecniche in grado di modulare l'attività cerebrale in modo non invasivo. Da qualche anno l'impiego della TMS ripetitiva (rTMS) viene preso in considerazione nell'ambito di una strategia terapeutica e neuroriabilitativa per il recupero dell'ictus. La stimolazione è utilizzata allo scopo di correggere la plasticità cerebrale disadattiva indotta dall'episodio ictale e di migliorare quella adattiva in corso di riabilitazione

GLI AUTORI

Francesco Di Lorenzo[1]
Giacomo Koch[1,2]

1. Fondazione Santa Lucia IRCCS, Roma
2. Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione, Università di Ferrara

SYNOPSIS NEURORIABILITAZIONE

Le tecniche di NEUROMODULAZIONE

La stimolazione cerebrale non invasiva nel recupero post-ictus

Negli ultimi anni la stimolazione magnetica transcranica (TMS) e la stimolazione transcranica a corrente diretta (tDCS) hanno dimostrato la loro capacità di modulare l'attività cerebrale in modo non invasivo. Cambiando i parametri di stimolazione è possibile aumentare o ridurre l'attività cerebrale con effetti comportamentali variabili. La TMS utilizza correnti elettriche di breve durata rilasciate attraverso una bobina per generare un campo magnetico ad alta intensità. Tenendo la bobina sopra il cranio del soggetto, il campo magnetico induce correnti elettriche perpendicolari nel cervello che riescono a depolarizzare e influenzare l'eccitabilità corticale (come rappresentato in **FIGURA 1**).

La TMS ripetitiva (rTMS) può aumentare (5-20 Hz, stimolazione ad alta frequenza [HF]) o ridurre (circa 0,2-1 Hz, stimolazione a bassa frequenza [LF]) l'attività corticale e modulare l'eccitabilità oltre la durata dei treni applicati (1). Più recentemente, è stata introdotta la "stimolazione theta-burst" (TBS) in cui vengono usati brevi treni di rTMS ad alta frequenza (50-100 Hz) in theta-frequenza (5 Hz). Il modello di stimolazione può essere sintonizzato per migliorare (con la TBS intermittente, iTBS) o sopprimere l'attività cerebrale (con la continua TBS, cTBS) (2).

Mentre la rTMS può creare correnti in grado di depolarizzare i neuroni, la tDCS è in grado di modulare l'attività corticale con correnti elettriche più deboli influenzando i canali ionici e quindi il potenziale di membrana a riposo. In breve, prolungate correnti deboli (1-2 mA) sono rilasciate nel tessuto cerebrale attraverso due grandi elettrodi (anodo e catodo) come rappresentato in **FIGURA 2**.

La lunghezza, la forza e la polarità della stimolazione determinano la durata e la direzione del cambiamento di eccitabilità. La tDCS anodica porta alla depolarizzazione del cervello (facilitazione), mentre la tDCS catodica risulta in un'iperpolarizzazione dei neuroni (inibizione) (3). Come per la TMS, gli effetti della tDCS sembrano essere principalmente mediati dai cambiamenti di eccitabilità dei circuiti interneuronali inibitori o facilitatori. La tDCS ha diversi aspetti positivi: prezzo basso, trasferibile da laboratori a casa e facile applicabilità nella routine clinica in particolare quando combinata con compiti comportamentali multimodali. Gli effetti avversi più comunemente riportati in tDCS sono stati formicolio, prurito, mal di testa e sensazione di bruciore, mentre le complicazioni gravi possono essere lesioni cutanee indotte dal calore. Gli effetti collaterali della TMS sono generalmente lievi (mal di testa e dolore al collo), mentre un effetto avverso molto raro (4) è l'induzione di crisi epilettiche. Gli effetti neurofisiologici della stimolazione cerebrale non invasiva (NIBS) non sono ancora chiaramente compresi; si pensa che la promozione della plasticità sinaptica avvenga tramite un miglioramento dell'accoppiamento temporale input-output dei tassi di frequenza di scarica neuronale (5): indotto dal glutammato, potrebbe essere considerato corrispondente al potenziamento/depressione a lungo termine (LTP/LTD) come visto nell'ippocampo di modelli murini dopo l'attivazione ripetuta delle vie sinaptiche (6). Infatti gli effetti post-tDCS della stimolazione anodica e catodica potrebbero essere diminuiti da un NMDA-antagonista (7).

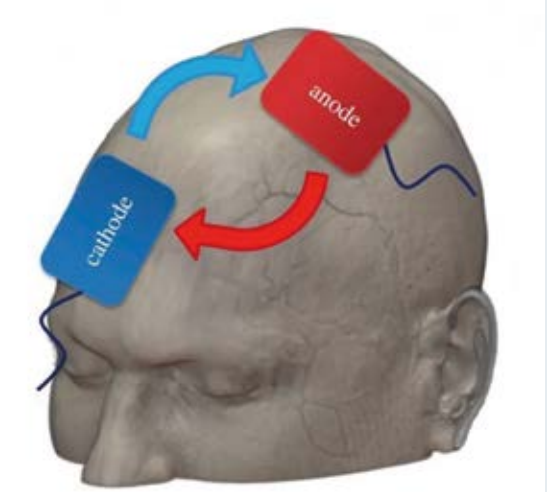
FIGURA 1 Applicazione del coil sullo scalpo del soggetto

Di conseguenza, un agonista parziale NMDA (N-metil-D-aspartato) è in grado di potenziare selettivamente la durata della modulazione dell'eccitabilità corticale motoria indotta da tDCS anodica (8) suggerendo una notevole influenza della neurotrasmissione glutamatergica in tDCS. Recentemente, studi di RM spettroscopica hanno mostrato che tDCS anodica diminuisce la trasmissione GABAergica mentre la tDCS catodica mostra effetti simili sulle concentrazioni di glutammato (9). Quindi le tecniche di NIBS non solo attivano direttamente le regioni corticali stimolate, ma modulano anche la neurotrasmissione all'interno o verso aree cerebrali remote (10).
La NIBS è anche in grado di influenzare l'espressione genica neuronale. Per esempio, protocolli rTMS più lunghi hanno aumentato significativamente l'mRNA del BDNF (brain-derived neurotrophic factor) ippocampale, nelle cortecce parietale e piriforme (11).

RECUPERO POST-ICTUS

Negli ultimi anni è stato proposto l'uso della rTMS per scopi terapeutici o come parte di una strategia di neuroriabilitazione per il recupero dell'ictus (12). La stimolazione corticale nell'ictus ha lo scopo di correggere la plasticità cerebrale disadattiva indotta dall'incidente cerebrovascolare e di migliorare la plasticità cerebrale adattiva durante la riabilitazione. Questo obiettivo può essere realizzato modificando localmente l'eccitabilità corticale o cambiando la connettività nelle reti neuronali. Il valore terapeutico e i meccanismi d'azione sottostanti dipendono dalle dimensioni della lesione, dal sito e dal tempo tra l'insorgenza dell'ictus e l'applicazione del trattamento. Pertanto, le raccomandazioni possono dipendere dal fatto che la rTMS venga applicata durante il periodo acuto, subacuto o cronico del recupero dell'ictus. Nella fase acuta si verifica una perdita di funzione all'interno delle regioni danneggiate e delle aree collegate, alterando il controllo modulatorio, soprattutto attraverso proiezioni transcallosali su regioni omologhe dell'emisfero controlesionale (13), mentre la fase cronica è caratterizzata da un marcato rallentamento del tasso di recupero funzionale naturale. L'ipereccitabilità post-ictus dell'emisfero controlesionale può diminuire l'eccitabilità dell'emisfero ipsilesionale, sempre attraverso proiezioni transcallosali, rappresentando un fattore prognostico negativo per l'esito clinico (14). Tuttavia, c'è una crescente letteratura che suggerisce che, almeno in alcuni pazienti, l'aumento di attività all'interno dell'emisfero controlesionale può essere adattativo e promuovere il recupero funzionale (15). I processi di equilibrio interemisferico non sono solo limitati a M1 (corteccia motoria primaria): è stato dimostrato che il grado di interazione inibitoria tra gli emisferi era altamente sbilanciato nelle regioni parietali coinvolte nel controllo visuospaziale (16). Tre tipi di disturbi post-ictus sembrano beneficiare delle tecniche di stimolazione corticale: deficit motorio, afasia ed eminegligenza. Gli studi terapeutici in queste tre condizioni mirano ad aumentare direttamente l'eccitabilità dell'emisfero ipsilesionale o a diminuire l'eccitabilità dell'emisfero controlesionale, che si traduce in una riduzione della sua influenza inibitoria sull'emisfero lesionato. Gli studi qui rivisti includono sia protocolli rTMS ''convenzionali'' (HF o LF) che protocolli TBS, considerando che LF rTMS e cTBS sono protocolli di diminuzione dell'eccitabilità e HF rTMS e iTBS sono protocolli di aumento dell'eccitabilità.

FIGURA 2 Applicazione di elettrodi sullo scalpo del soggetto



Funzione motoria

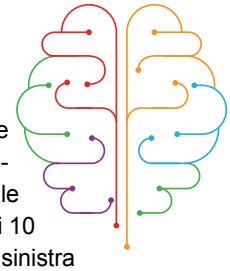
Dopo uno studio pionieristico che ha dimostrato che la stimolazione elettrica all' M1 ipsilesionale ha avuto benefici in modelli animali (17), sono seguiti diversi studi in pazienti con ictus. Sia l'attivazione di rTMS/iTBS ad alta frequenza (18) che la tDCS anodica somministrata all'emisfero colpito (1) hanno dimostrato il loro potenziale per promuovere il recupero motorio. Anche rTMS/cTBS a bassa frequenza (19) e tDCS catodica (20) riescono a sopprimere l'iperattività contralesionale, riequilibrando le dinamiche interemisferiche e quindi migliorando le prestazioni motorie soprattutto nella fase cronica del recupero da ictus. L'HF rTMS sull'emisfero interessato ha mostrato un miglioramento funzionale che dura almeno 10 giorni dopo la stimolazione (21) nella fase iniziale dopo l'ictus. Più recentemente, gli effetti a lungo termine che durano fino a tre mesi sono stati segnalati sia attivando (22) che inibendo (23) quando l'rTMS viene combinata con la fisioterapia nelle fasi iniziali e anche tardive di recupero. Recentemente anche la stimolazione bilaterale è stata indagata: la tDCS anodica e catodica simultanea in combinazione con la terapia occupazionale (24) ha portato a ulteriori guadagni terapeutici rispetto alla sola terapia motoria. Anche la rTMS bilaterale ha mostrato effetti benefici rispetto alla stimolazione contralesionale (25). Questi risultati sono importanti in quanto consentono di aumentare il livello di autonomia nella deambulazione e di ridurre il rischio di cadute. Combinando la tDCS e l'addestramento del braccio assistito da robot, Hesse et al. (26) non hanno trovato ulteriori miglioramenti in pazienti con paresi grave e ampie lesioni corticali nella fase subacuta dopo l'ictus. Più recentemente, la tDCS anodica applicata all'emisfero lesionato in pazienti gravemente colpiti non ha mostrato effetti positivi nella fase acuta dopo l'ictus (27). Inoltre recenti evidenze hanno mostrato che la TBS del cervelletto è in grado di migliorare l'outcome motorio in pazienti con ictus nel territorio dell'arteria cerebrale media controlaterale (28). Koch e collaboratori (28) hanno testato l'efficacia e la sicurezza di un trattamento di 3 settimane di TBS cerebellare accoppiato con fisioterapia nel promuovere l'andatura e il recupero dell'equilibrio nei pazienti con ictus ischemico. La stimolazione cerebellare con TBS ha migliorato il cammino e l'equilibrio nei pazienti con ictus agendo sulla plasticità cerebello-corticale.

Questi risultati nel complesso evidenziano due questioni principali: 1) le metodiche di NIBS devono essere applicate simultaneamente con un allenamento riabilitativo specifico per migliorare gli effetti e il successivo recupero funzionale e 2) ulteriori studi sono necessari per comprendere quale sia il sito di stimolazione più efficace nel contesto delle diverse condizioni di deficit funzionali legati all'ictus ischemico. In quest'ottica, l'analisi fMRI ha rivelato una correlazione positiva dell'attività ipsilesionale M1 con la risposta rTMS, indicando che la plasticità corticale in M1 ipsilesionale può essere un marcatore dell'efficacia della rTMS facilitatoria e dovrebbe essere considerata quando si mira a creare un protocollo di trattamento personalizzato (29).

> **"Il valore terapeutico della rTMS dipende dalle dimensioni della lesione, dal sito e dal tempo tra insorgenza dell'ictus e applicazione del trattamento"**

Afasia

Il recupero del deterioramento del linguaggio è spesso incompleto nonostante l'intensiva terapia logopedica (30). Due diverse strategie di neurostimolazione per il recupero potrebbero essere progettate per migliorare le funzioni linguistiche dopo l'ictus. In primo luogo, nei pazienti con piccole lesioni emisferiche sinistre, il reclutamento avviene prevalentemente nelle aree cerebrali perilesionali con il coinvolgimento in misura variabile delle strutture linguistiche emisferiche destre. Poiché parti delle regioni linguistiche perilesionali sono risparmiate, l'attivazione indotta dalla neurostimolazione emisferica sinistra potrebbe migliorare il loro reclutamento per il recupero del linguaggio. Infatti, una maggiore attivazione perilesionale è stata associata a migliori prestazioni di denominazione (31). In secondo luogo, le regioni linguistiche omologhe del lato destro potrebbero essere potenziali obiettivi terapeutici. Sulla base del modello sopra menzionato della competizione interemisferica, una downregulation potrebbe aiutare a sopprimere una forte inibizione interemisferica anormale dalle regioni del lato destro alle aree linguistiche perilesionali del lato sinistro. Nei pazienti con grandi lesioni frontotemporali sinistre vengono reclutate prevalentemente reti linguistiche omologhe nell'emisfero destro e un'attivazione delle regioni controlaterali potrebbe sostenere il loro reclutamento e migliorare il recupero dopo l'ictus (32). In questa prospettiva, sia le reti linguistiche colpite che quelle non colpite potrebbero servire come obiettivi per la stimolazione cerebrale. L'applicazione di tDCS anodica all'emisfero colpito ha riportato effetti positivi che persistono fino a tre settimane dopo la stimolazione (33). Un altro studio non ha trovato alcun beneficio per la stimolazione anodica applicata all'area sinistra Broca, ma solo per la tDCS catodica (34). La rTMS e tDCS inibitoria (35) somministrate all'emisfero non colpito hanno mostrato una migliore comprensione verbale uditiva nella



fase subacuta dopo l'ictus (36). L'obiettivo di riequilibrare le dinamiche interemisferiche dopo l'ictus dovrebbe essere limitato a estese lesioni dell'emisfero sinistro, dove le aree linguistiche controlaterali sono suggerite per svolgere un ruolo cruciale nel recupero del linguaggio e non dovrebbe essere downregolato tramite i protocolli di NIBS. Infatti la tDCS anodica applicata all'emisfero non colpito dominante non linguistico ha portato a un miglioramento del linguaggio variabile che persiste fino a due settimane dopo la stimolazione (13).

Neglect

L'emineglìgenza spaziale (neglect) è una sindrome comune e disabilitante a seguito di un danno cerebrale unilaterale, in particolare all'emisfero destro. In molti casi il neglect è associato a un ictus emorragico o ischemico alle regioni perisilviane destre, spesso includendo il lobo parietale inferiore destro e/o la vicina giunzione temporo-parietale. Il neglect è definito come l'incapacità di rispondere o muoversi verso nuovi stimoli presentati nello spazio controlaterale al danno cerebrale. (37). Anche se un recupero soddisfacente avviene spontaneamente nella maggior parte dei casi, un terzo dei pazienti mostra segni clinici di neglect anche un anno dopo la lesione cerebrovascolare (38). Dopo le pubblicazioni pionieristiche di Oliveri et al. (39,40), la maggior parte dei lavori pubblicati che studiano la rTMS come intervento terapeutico putativo nel neglect finora si è concentrata su paradigmi di diminuzione dell'eccitabilità (LF rTMS o cTBS) applicati all'emisfero sinistro. Gli effetti dei paradigmi che aumentano l'eccitabilità (HF rTMS o iTBS) sulle regioni corticali lesionate non sono ancora stati realmente valutati. In un primo studio utilizzando brevi treni rTMS HF in 7 pazienti con negligenza, è stata dimostrata una riduzione degli errori sul test della linea di bisezione durante una ''lesione virtuale'' della corteccia parietale posteriore controlaterale (40). Utilizzando un approccio twin-coil per misurare l'eccitabilità all'interno dell'emisfero sinistro intatto di pazienti con neglect, è stato osservato che una singola sessione di 1 Hz rTMS all'emisfero controlesionale potrebbe migliorare il neglect visivo e ridurre l'iperattività cerebrale controlesionale (41). Altri studi hanno valutato gli effetti di 10 giorni di rTMS LF della corteccia parietale sinistra controlaterale (42,43), riportando varie caratteristiche di miglioramento clinico. L'unico studio sham-controlled ha confrontato l'effetto terapeutico di 10 sessioni di rTMS LF della corteccia parietale sinistra controlaterale con quello di 10 sessioni di rTMS HF della corteccia parietale destra ipsilesionale eseguita in 27 pazienti con neglect visuospaziale nel periodo acuto dell'ictus (44). Questo studio ha mostrato un miglioramento migliore nel gruppo destro HF rTMS rispetto al gruppo sinistro LF rTMS e sham.
Per quanto riguarda la TBS, ci sono tre studi che hanno valutato gli effetti di un paradigma di diminuzione dell'eccitabilità (cTBS) applicato all'emisfero controlaterale. In un primo studio (45), un miglioramento significativo in un compito di attenzione visiva è stato osservato per più di 24 ore dopo 4 treni di cTBS applicati alla corteccia parietale posteriore sinistra in 11 pazienti con neglect post-ictus. Lo stesso gruppo ha applicato 8 treni di cTBS per 2 giorni consecutivi in 24 pazienti con ictus subacuto emisferico destro in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con sham (46): solo la cTBS ha indotto un miglioramento significativo nelle attività della vita quotidiana e una migliore performance neuropsicologica, durata per almeno 3 settimane dopo la cTBS. Infine, in un altro studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con sham, un altro gruppo ha eseguito dieci sessioni in 2 settimane di 2 treni cTBS erogati quotidianamente alla corteccia parietale posteriore sinistra in 20 pazienti con ictus subacuto dell'emisfero destro, mostrando che la cTBS riduce la gravità del neglect spaziale con effetti postumi che durano fino a 2 settimane dopo il trattamento (16). Dati i risultati convergenti di diversi studi condotti da diversi team, possiamo considerare come efficace l'applicazione del paradigma cTBS alla corteccia parietale posteriore dell'emisfero sinistro controlaterale nel trattamento del neglect post-ictus nella fase post-acuta. ◢

Bibliografia

1. Hummel FC, Cohen LG. *Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? Lancet Neurology 2006; 58: 708-712.*
2. Huang Y-Z, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. *Theta burst stimulation of the human motor cortex*. Neuron 2005; 452: 201-206.
3. Nitsche MA, Paulus W. *Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation*. The Journal of Physiology 2000; 527: 633-639.
4. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. *Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research*. Clinical Neurophysiology 2009; 12012: 2008-39.
5. Nowak DA, Grefkes C, Dafotakis M, Eickhoff S, Küst J, Karbe H, Fink GR. *Effects of low-frequency repetitive transcranial*

magnetic stimulation of the contralesional primary motor cortex on movement kinematics and neural activity in subcortical stroke. Arch Neurol 2008 Jun; 65(6): 741-7. doi: 10.1001/archneur.65.6.741. PMID: 18541794.
6. Hallett M. *Transcranial magnetic stimulation: a primer*. Neuron 2007; 552, 187-199.
7. Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W. *Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability*. Brain 2002; 125Pt (10): 2238-2247.
8. Nitsche MA, Jaussi W, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W.*Consolidation of human motor cortical neuroplasticity by D-cycloserine*. Neuropsychopharmacology 2004; 298: 1573-1578.
9. Stagg CJ, Best JG, Stephenson MC, O'Shea J, Wylezinska M, Kincses ZT, Morris PG, Matthews PM, Johansen-Berg H. *Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation*. J Neurosci 2009 Apr 22; 29(16): 5202-6. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4432-08.2009. PMID: 19386916.
10. Stagg CJ, Nitsche MA. *Physiological basis of transcranial direct current stimulation*. Neuroscientist 2011 Feb;17(1):37-53. doi: 10.1177/1073858410386614. PMID: 21343407.
11. Müller MB, Toschi N, Kresse AE, Post AKM. *Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain*. Neuropsychopharmacology 2000; 232: 205-215.
12. Hummel FC, Celnik P, Pascual-Leone A, Fregni F, Byblow WD, Buetefisch CM, Rothwell J, Cohen LG, Gerloff C. *Controversy: noninvasive and invasive cortical stimulation show efficacy in treating stroke patients*. Brain Stimulation 2008; 14; 370-382.
13. Flöel A, Meinzer M, Kirstein R, Nijhof S, Deppe M, Knecht S, Breitenstein C. *Short-term anomia training and electrical brain stimulation*. Stroke 2011; 427: 2065-2067.
14. Traversa R, Cicinelli P, Pasqualetti P, Filippi M, Rossini PM. *Follow-up of interhemispheric differences of motor evoked potentials from the 'affected' and 'unaffected' hemispheres in human stroke*. Brain Res 1998 Aug 24; 803(1-2):1-8. doi: 10.1016/s0006-8993(98)00505-8. PMID: 9729235.
15. Lotze M, Markert J, Sauseng P, Hoppe J, Plewnia C, Gerloff C. *The role of multiple contralesional motor areas for complex hand movements after internal capsular lesion*. The Journal of Neuroscience 2006; 2622: 6096-6102.
16. Koch G, Bonnì S, Giacobbe V, Bucchi G, Basile B, Lupo F, Versace V, Bozzali M, Caltagirone C. *Theta-Burst stimulation of the left hemisphere accelerates recovery of hemispatial neglect*. Neurology 2012; 78: 24—30.
17. Plautz EJ, Barbay S, Frost SB, Friel KM, Dancause N, Zoubina EV, Stowe AM, Quaney BM, Nudo RJ. *Post-infarct cortical plasticity and behavioral recovery using concurrent cortical stimulation and rehabilitative training: a feasibility study in primates*. Neurological Research 2003; 258: 801-810.
18. Kim Y-H, You SH, Ko M-H, Park J-W, Lee KH, Jang SH, Yoo W-K, Hallett M. *Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke*. Stroke 2006; 376: 1471-1476.
19. Fregni F, Boggio PS, Valle AC, Rocha RR, Duarte J, Ferreira MJ, Wagner T, Fecteau S, Rigonatti SP, Riberto M, Freedman SD, Pascual-Leone A. *A sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients*. Stroke 2006; 378: 2115-2122.
20. Kim D-Y, Lim J-Y, Kang EK, You DS, Oh M-K, Oh B-M, Paik N-J. *Effect of transcranial direct current stimulation on motor recovery in patients with subacute stroke*. American Journal of Physical Medicine Rehabilitation 2010; 8911: 879-886.
21. Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, Rothwell JC. *2005*. Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. Neurology 2005; 653: 466-468.
22. Chang WH, Kim Y-H, Bang OY, Kim ST, Park YH, Lee PKW. *Long-term effects of rTMS on motor recovery in patients after subacute stroke*. Journal of Rehabilitation Medicine 2010; 428, 758-764.
23. Conforto AB, Anjos, SM.*, Saposnik G, Mello EA, Nagaya EM, Santos W, Ferreiro KN, Melo ES, Reis FI, Scaff M, Cohen LG*. Transcranial magnetic stimulation in mild to severe hemiparesis early after stroke: a proof of principle and novel approach to improve motor function. Journal of Neurology 2011; 259(7): 1399-405.
24. Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, Nair D, Schlaug G. *Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients*. Neurology 2010; 7524: 2176-2184.
25. Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, Watanabe I, Ikoma K. *Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke*. Stroke 2005; 3612: 2681-2686.
26. Hesse S, Waldner A, Mehrholz J, Tomelleri C, Pohl M, Werner C. *Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: an exploratory, randomized multicenter trial*. Neurorehabilitation and Neural Repair 2011; 25: 838-846.
27. Rossi C, Sallustio F, Di Legge S, Stanzione P, Koch G. *Transcranial direct current stimulation of the affected hemisphere does not accelerate recovery of acute stroke patients*. European Journal of Neurology 2013; 20(1): 202-4.

28. Koch G, Bonnì S, Casula EP, Iosa M, Paolucci S, Pellicciari MC, Cinnera AM, Ponzo V, Maiella M, Picazio S, Sallustio F, Caltagirone C. *Effect of Cerebellar Stimulation on Gait and Balance Recovery in Patients With Hemiparetic Stroke: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Neurol. 2019 Feb 1;76(2):170-178.
29. Ameli M, Grefkes C, Kemper F, Riegg FP, Rehme AK, Karbe H, Fink GR, Nowak DA. *Differential effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over ipsilesional primary motor cortex in cortical and subcortical middle cerebral artery stroke*. Annals of Neurology 2009; 66, 298 -309.
30. Pedersen PM, Vinter K, Olsen TS. *Aphasia after stroke: type, severity and prognosis. The Copenhagen aphasia study*. Cerebrovascular Diseases 2004; 171: 35-43.
31. Fridriksson J, Bonilha L, Baker JM, Moser D, Rorden C. *Activity in preserved left hemisphere regions predicts anomia severity in aphasia*. Cerebral Cortex 2010; 205, 1013-1019.
32. Schlaug G, Marchina S, Wan CY. *The use of non-invasive brain stimulation techniques to facilitate recovery from post-stroke aphasia*. Neuropsychology Review 2011; 213: 288-301.
33. Fridriksson J, Richardson JD, Baker JM, Rorden C. *Transcranial direct current stimulation improves naming reaction time in fluent aphasia: a doubleblind, sham-controlled study*. Stroke 2011; 423: 819-821.
34. Monti A, Cogiamanian F, Marceglia S, Ferrucci R, Mameli F, Mrakic-Sposta S, Vergari M, Zago S, Priori A. *Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia*. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 2008; 794: 451-453.
35. Weiduschat N, Thiel A, Rubi-Fessen I, Hartmann A, Kessler J, Merl P, Kracht L, Rommel T, Heiss WD. *Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in aphasic stroke: a randomized controlled pilot study*. Stroke 2011; 422: 409-415
36. You DS, Kim DY, Chun MH, Jung SE, Park SJ. *Cathodal transcranial direct current stimulation of the right Wernicke's area improves comprehension in subacute stroke patients*. Brain Lang 2011 Oct; 119(1): 1-5. doi: 10.1016/j.bandl.2011.05.002. PMID: 21641021.
37. Ellison A, Schindler I, Pattison LL, Milner AD. *An exploration of the role of the superior temporal gyrus in visual search and spatial perception using TMS*. Brain 2004; 127: 2307–15.
38. Karnath HO, Rennig J, Johannsen L, Rorden C. *The anatomy underlying acute versus chronic spatial neglect: a longitudinal study*. Brain 2011; 134: 903–12.
39. Oliveri M, Rossini PM, Traversa R, Cicinelli P, Filippi MM, Pasqualetti P, Tomaiuolo F, Caltagirone C. *Left frontal transcranial magnetic stimulation reduces contralesional extinction in patients with unilateral right brain damage*. Brain 1999; 122: 1731-1739.
40. Oliveri M, Bisiach E, Brighina F, Piazza A, La Bua V, Buffa D, Fierro B .*rTMS of the unaffected hemisphere transiently reduces contralesional visuo-spatial hemineglect*. Neurology 2001; 577: 1338-1340.
41. Koch G, Oliveri M, Cheeran B, Ruge D, Lo Gerfo E, Salerno S, Torriero S, Marconi B, Mori F, Driver J, Rothwell JC, Caltagirone C. *Hyperexcitability of parietal-motor functional connections in the intact left-hemisphere of patients with neglect*. Brain 2008; 131: 3147-3155.
42. Song W, Du B, Xu Q, Hu J, Wang M, Luo Y. *Low-frequency transcranial magnetic stimulation for visual spatial neglect: a pilot study*. J Rehabil Med 2009 Feb; 41(3): 162-5. doi: 10.2340/16501977-0302. PMID: 19229449.
43. Lim JY, Kang EK, Paik NJ. *Repetitive transcranial magnetic stimulation to hemispatial neglect in patients after stroke: an open-label pilot study*. J Rehabil Med 2010 May; 42(5): 447-52. doi: 10.2340/16501977-0553. PMID: 20544155.
44. Kim BR, Chun MH, Kim DY, Lee SJ. *Effect of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on visuospatial neglect in patients with acute stroke: a double-blind, sham-controlled trial*. Arch Phys Med Rehabil 2013; 94: 803–7.
45. Nyffeler T, Cazzoli D, Hess CW, Müri RM. *One session of repeated parietal theta burst stimulation trains induces long-lasting improvement of visual neglect*. Stroke 2009; 408: 2791-2796.
46. Cazzoli D, Müri RM, Schumacher R, von Arx S, Chaves S, Gutbrod K et al. *Theta burst stimulation reduces disability during the activities of daily living in spatial neglect*. Brain 2012; 135: 3426–39.

IN BREVE

Gli interventi riabilitativi sono parte integrante dell'approccio al paziente affetto da demenza, soprattutto alla luce del fatto che allo stato attuale non esistono ancora trattamenti farmacologici in grado di modificare il decorso della malattia.
Gli interventi riabilitativi possono essere impiegati sia in prevenzione primaria al fine di contenere il rischio di andare incontro a deterioramento cognitivo, sia in prevenzione secondaria nell'ottica di limitare la conversione dell'MCI in demenza conclamata

GLI AUTORI

Fabrizio Piras,
Federica Natalizi

Fondazione Santa Lucia IRCCS, Roma

SYNOPSIS NEURORIABILITAZIONE

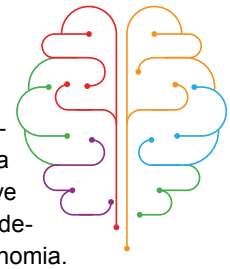
Interventi non farmacologici nei pazienti affetti da DEMENZA

Il training cognitivo e la stimolazione multimodale

Il termine generico demenza indica un declino delle capacità cognitive sufficientemente grave da interferire, in modo significativo, sulle attività della vita quotidiana della persona che ne è affetta e risulta, in ultima istanza, in una perdita totale o parziale dell'indipendenza (1).
L'aumento dell'aspettativa di vita e il conseguente progressivo invecchiamento della popolazione a livello mondiale -il principale e non modificabile fattore di sviluppo della demenza- hanno determinato, negli ultimi quindici anni, un drammatico aumento dei tassi di prevalenza della demenza nelle fasce di età superiori ai 65 anni. Da ciò deriva che la prevalenza e l'incidenza delle demenze costituiscono una vera e propria emergenza, come risulta del rapporto mondiale 2015 di *Alzheimer Disease International* (2). I dati riportano che la prevalenza di demenza, per le persone di 60 e più anni, va dal 4,6% nell'Europa centrale all'8,7% nel Nord Africa e nel Medio Oriente, mentre nelle altre zone il range è fra 5,6% e 7,6%: ciò significa che quasi 47 milioni di persone nel mondo oggi vivono con la demenza. Considerate le implicazioni economiche dell'imminente espansione della demenza, conseguente anche all'invecchiamento della generazione del boom demografico degli anni '60, è evidente come gli sforzi della ricerca si siano sempre più concentrati nell'individuazione di indicatori biologici (o biomarcatori) di quei processi patologici che caratterizzano la malattia. Le evidenze scientifiche dimostrano che, sebbene il declino clinico si manifesti gradualmente, la demenza rappresenta lo stadio finale e il risultato di modificazioni patologiche che si sviluppano decadi prima dell'occorrenza dei sintomi (3). In tal senso, riuscire a identificare i marcatori biologici propri di tali modificazioni risulta determinante per l'individuazione di una eventuale cura. D'altro canto, alcuni studi incoraggianti (4) dimostrano come l'interazione tra fattori genetici, biologici e ambientali (quali il miglioramento della qualità e degli stili di vita) determini, nelle decadi più recenti, effetti significativi sia sullo sviluppo della demenza che sulla resilienza del cervello ai processi degenerativi che la sottendono. L'evoluzione del concetto di demenza, una più precisa caratterizzazione dei diversi stadi della malattia e la comprensione della relazione tra l'evoluzione nel tempo dei biomarcatori e i sintomi clinici risultano quindi determinanti per un eventuale progresso nella prevenzione primaria e secondaria della demenza.

DEFINIZIONE, DIAGNOSI E DECORSO DELLA DEMENZA

La diagnosi di demenza presuppone la perdita delle capacità cognitive e funzionali, e compromette quasi sempre la memoria e almeno un'altra capacità cognitiva, in assenza di alterazione dello stato di coscienza. Le funzioni cognitive che possono progressivamente essere compromesse nella demenza comprendono: l'efficienza intellettiva globale, la rapidità del processo informativo, l'attenzione e la concentrazione, le capacità prassiche e di riconoscimento, l'apprendimento e la memoria, il linguaggio, l'orientamento (spaziale e temporale), la capacità di programmazione e di risoluzione di problemi, il pensiero astratto e la capacità di critica. La gravità di questi disturbi è tale da provocare una compromissione sostanziale del funzionamento lavorativo



e sociale e, rappresenta un peggioramento rispetto al livello di adattamento psico-sociale precedente l'insorgenza della condizione.
A livello clinico i criteri più utilizzati per la diagnosi di demenza sono quelli dell'*International Classification of Diseases* (ICD-10, Organizzazione Mondiale della Sanità, utilizzato in Italia a partire dal 1992) (5) e del *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali* (DSM) (6) pubblicato dall'*American Psychiatric Association* (APA), ormai giunto alla quinta edizione, nella quale le diverse entità attualmente note come demenza sono state inglobate nella più ampia categoria dei Disordini Neurocognitivi Maggiori. Il sistema di classificazione delle demenze si basa sulla natura del processo eziologico, in base al quale si distinguono le demenze degenerative (o idiopatiche o primarie) e le demenze non degenerative (o da cause note o secondarie) alcune delle quali potenzialmente reversibili, come mostrato nella **TABELLA 1**.
Quella di Alzheimer (DA) è la forma più frequente di demenza, rappresenta circa il 65% di tutti i casi di demenza e si distingue, in funzione dell'età di esordio, in una forma precoce (i sintomi insorgono prima dei 65 anni) e tardiva (i sintomi insorgono dopo i 65 anni). La durata media della DA è di circa 7-10 anni con un decorso clinico lentamente progressivo, misurabile con 3-4 punti di riduzione all'anno della scala di valutazione *Mini-Mental State Examination* (7) (MMSE; punteggio che va da 0: gravissimo a 30: asintomatico; breve test psicometrico somministrato dal clinico che valuta lo stato cognitivo del paziente, inclusi memoria, orientamento, linguaggio e prassia). La progressione clinica della DA può essere suddivisa in diversi stadi in funzione della tipologia e del livello dei disturbi presentati e della compromissione che ne deriva: dalle prime fasi in cui i deficit cognitivi (solitamente a carico dei processi mnesici) non sono tali da determinare una compromissione funzionale, alle fasi finali in cui la compromissione è tale per cui il paziente necessita di assistenza continua. Le capacità cognitive si deteriorano quindi progressivamente, determinando una graduale perdita di autonomia.
Inoltre, l'insorgenza della DA è in genere subdola: i primi sintomi sono a carico della memoria e dell'attenzione e dopo un numero variabile di anni iniziano a manifestarsi disturbi del linguaggio (afasia), della pianificazione, dell'esecuzione di movimenti finalizzati a uno scopo (aprassia) e della capacità di riconoscimento (agnosia). Non di rado alcuni pazienti, negli stadi iniziali della malattia, presentano alterazioni della personalità con comparsa di irritabilità e aggressività, mentre negli stadi più avanzati possono manifestare gravi deficienze neurologiche, quali sintomi simil-parkinsoniani e mutismo.
Nell'ambito degli studi descrittivi delle sindromi demenziali, una delle sfide più importanti è rappresentata dalla necessità di distinguere i correlati clinici della demenza dal normale processo di decadimento cognitivo dell'anziano, considerando che i confini tra invecchiamento sano e patologico non sono attualmente ben definiti, soprattutto rispetto alle capacità e all'efficienza cognitiva (8). Il tentativo di inquadramento più convincente e universalmente accettato è quello proposto dai ricercatori della Mayo Clinic (USA) che hanno coniato l'espressione *Mild Cognitive Impairment* (9) (Deterioramento Cognitivo Lieve, MCI) per indicare un modesto declino cognitivo (1-2 deviazioni standard dalla media di soggetti di controllo di pari età e scolarità) in una (MCI singolo dominio, amnestico o non-amnestico) o più (MCI multi-dominio) capacità cognitive, che non interferisce con il funzionamento psico-sociale del soggetto. Il concetto di MCI ha permesso l'identificazione di pazienti a elevato rischio di sviluppare demenza, soprattutto di tipo Alzheimer: i disturbi cognitivi lievi possono infatti rappresentare una tappa intermedia verso un quadro di demenza conclamata con tassi di conversione differenti a seconda dei vari studi in letteratura. La conferma viene da una metanalisi effettuata su 15 studi che dimostra come il tasso di conversione da MCI a DA, registrato in studi di durata inferiore a 5 anni, fosse del 27,4%, mentre negli studi di durata decennale, il tasso raggiungeva il 31,4% (10). Gli autori, tuttavia, hanno messo in luce una grande variabilità tra gli studi, sostanzialmente derivante dall'eterogeneità con cui vengono classificati clinicamente i pazienti MCI. Una classificazione del disturbo basata sul profilo neuropsicologico permetterebbe quindi di fare previsioni affidabili sull'eventuale progressione. Gli studi più recenti dimostrano infatti che l'MCI amnestico singolo dominio -rispetto al singolo dominio non amnestico- rappresenta una tappa più probabile dell'evoluzione verso la demenza di tipo Alzheimer, mentre l'MCI caratterizzato da un lieve declino in più capacità cognitive potrebbe evolvere verso altri tipi di demenza, come la demenza vascolare, o addirittura rappresentare l'esito dell'invecchiamento cognitivo normale (10).

TABELLA 1 Classificazione delle demenze in base all'eziologia

Demenze degenerative (idiopatiche, primarie)
Demenza di tipo Alzheimer

Degenerative non Alzheimer
• Demenze fronto-temporali
• Demenze con corpi di Lewy
• Disturbi del movimento con demenza:
  • Parkinson
  • Paralisi sopranucleare progressiva
  • Degenerazione cortico-basale
  • Corea di Huntington

Demenze non degenerative (da cause note, secondarie)
Demenza vascolare
Demenza da idrocefalo normoteso
Pseudodemenza e demenze secondarie a depressione
Demenze secondarie a malattie infettive
Demenze da encefalopatie metaboliche e tossiche

I DISTURBI COGNITIVI NELLE DEMENZE

I pazienti con decadimento cognitivo possono mostrare uno spettro molto ampio di deficit che sono funzione dell'eziologia del disturbo e della fase di malattia. Le funzioni cognitive più comunemente compromesse, i relativi deficit e le aree cerebrali principalmente coinvolte sono riassunte nella **TABELLA 2**.

Sebbene le difficoltà mnesiche siano maggiormente evidenti e a esordio più precoce, clinicamente è possibile rilevare, già nelle fasi iniziali della malattia, deficit a carico di altre funzioni cognitive. Ad esempio le capacità attentive e le funzioni esecutive possono risultare compromesse anche in pazienti con scarsi deficit funzionali. All'osservazione clinica e durante il colloquio con i caregiver è possibile notare pazienti che, pur mostrando pochi deficit mnestici, riportano marcate difficoltà nell'esecuzione di task quotidiani, risultando facilmente distraibili, con evidenti problemi nel mantenere la concentrazione (12) ed elaborare strategie per la risoluzione dei problemi. Nelle prove standardizzate, questi pazienti possono manifestare scarse capacità di attenzione selettiva (distinguere gli stimoli rilevanti dal rumore di fondo) e attenzione divisa (svolgere due compiti contemporaneamente), di inibizione delle risposte automatiche e dell'abilità a programmare sequenze di operazioni che consentono di portare a termine attività complesse. A queste problematiche, possono associarsi una scarsa flessibilità cognitiva (riuscire a utilizzare strategie e regole adattandole in funzione del contesto) e deficit di working memory (un sistema per l'immagazzinamento temporaneo e la prima gestione/manipolazione dell'informazione per un successivo utilizzo). Diversi studi dimostrano che i pazienti caratterizzati da questo profilo neuropsicologico presentano un decorso di malattia peggiore (13).

GLI INTERVENTI MULTIDIMENSIONALI

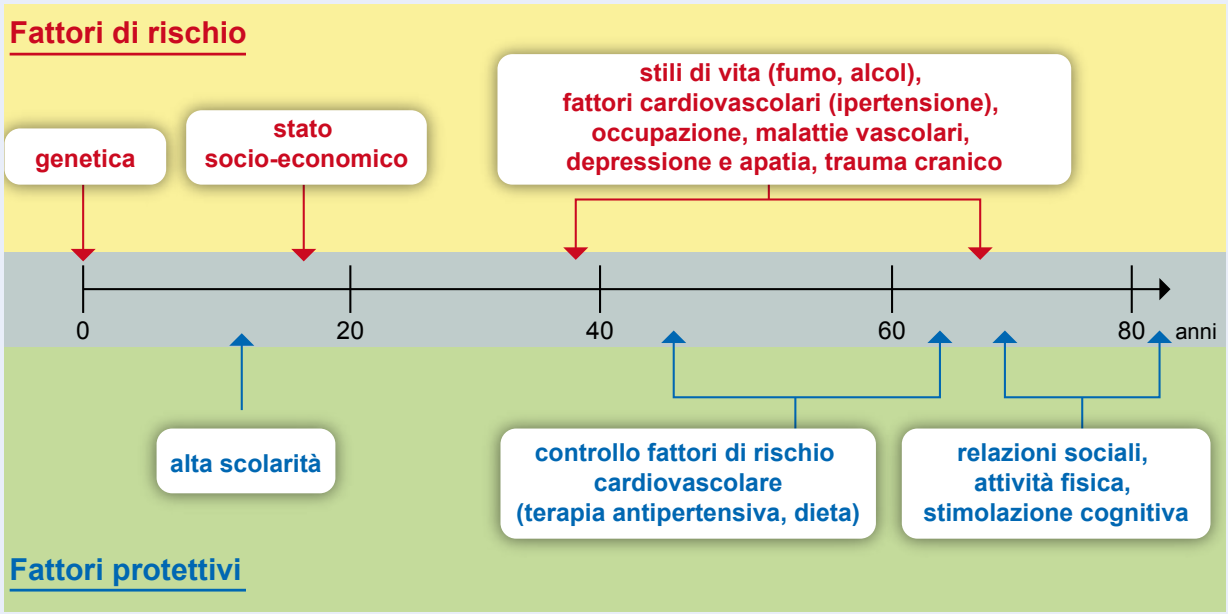
L'assenza attuale di farmaci in grado di modificare il decorso della malattia porta in primo piano l'importanza degli interventi di tipo non farmacologico sia di tipo preventivo primario (interventi per anziani sani per evitare che sviluppino deterioramento cognitivo) sia di tipo secondario (interventi per evitare che pazienti con deterioramento cognitivo iniziale evolvano in uno stadio di demenza). Tali interventi vengono quindi programmati tenendo in considerazione quei fattori che possono aumentare il rischio di sviluppare una forma di deterioramento cognitivo e quelli che, al contrario, possono evitarne o ritardarne l'insorgenza. Nella **FIGURA 1** sono illustrati i fattori protettivi e quelli di rischio e la loro distribuzione nell'arco della vita.

Per quanto riguarda il primo gruppo di interventi, è noto che il cambiamento di alcune abitudini di vita ha un impatto precoce nella prevenzione primaria della demenza, mentre nell'età adulta e anziana l'effetto protettivo maggiore è rappresentato non tanto dall'eliminazione dei tradizionali fattori di rischio come obesità, ipertensione, ipercolesterolemia, quanto dall'attività fisica e mentale praticate. Da un lavoro pubblicato sulla prestigiosa rivista *Lancet Neurology* nel 2011 (14) è infatti emerso che fino al 50% dei casi di DA è potenzialmente attribuibile a fattori di rischio modificabili, tra i quali l'attività fisica. In quest'ottica, una metanalisi pubblicata nello stesso anno (15) e condotta su 33.816 soggetti senza diagnosi di demenza seguiti fino a 12 anni, ha stabilito come alti livelli di attività fisica siano

TABELLA 2 Domini cognitivi con relativi deficit e regioni cerebrali coinvolti nelle demenze

DOMINIO COGNITIVO	DEFICIT	REGIONE CEREBRALE
Attenzione	Lentezza di elaborazione, difficoltà a mantenere la concentrazione, difficoltà a eseguire più compiti simultaneamente	Fronto-parietale
Funzioni esecutive	Difficoltà di pianificazione, deficit di working memory, scarsa flessibilità, deficit nel selezionare una risposta tra diverse alternative	Frontale
Apprendimento e memoria	Difficoltà a ricordare eventi recenti e ad apprendere nuovi stimoli	Temporale mediale
Linguaggio	Problemi di accesso al lessico, utilizzo di termini non specifici o semanticamente non corretti, difficoltà di comprensione	Frontale e temporale sinistra
Capacità visuo-spaziali e prassiche	Difficoltà a elaborare informazioni sensoriali, problemi di orientamento spaziale, deficit nell'utilizzo di oggetti comuni	Parieto-occipitale
Cognizione sociale	Disinibizione, apatia, perdita di empatia	Frontale

FIGURA 1 Fattori di rischio e fattori protettivi per lo sviluppo della demenza nell'arco di vita



in grado di ridurre del 38% il declino cognitivo.
Più recentemente, in letteratura sono stati proposti interventi multidimensionali, ossia mirati alla riduzione di diversi fattori di rischio attraverso azioni a più livelli. Il più interessante è senz'altro il FINGER Study, un progetto finlandese finanziato allo scopo di prevenire la demenza e la disabilità nell'anziano. Lo studio ha coinvolto un numero molto alto di pazienti anziani con un rischio elevato di sviluppare demenza e ha previsto un intervento multimodale di 2 anni, basato sul controllo della dieta e dei fattori di rischio metabolici, sull'esercizio fisico e sulla stimolazione cognitiva, con risultati positivi pubblicati in diversi articoli. Dai risultati è emerso un effetto positivo dell'intervento multidimensionale sia in termini di riduzione del decadimento cognitivo sia in termini di miglioramento delle prestazioni globali e delle prove in cui venivano valutate la memoria di lavoro e la velocità dell'elaborazione delle informazioni (16). Successive pubblicazioni hanno inoltre dimostrato come l'intervento sia efficace anche nel ridurre il rischio di sviluppare nuove patologie croniche (17) e deficit funzionali (18).

GLI INTERVENTI COGNITIVI

Come già accennato, la ricerca ha dimostrato come la partecipazione assidua ad attività in grado di stimolare le capacità cognitive e fisiche sia significativamente associata a una diminuzione del rischio di sviluppare la demenza (19). Tali attività, infatti, stimolano i meccanismi cerebrali in grado di compensare i processi neurodegenerativi. Il principio teorico alla base di tale evidenza è quello definito come "riserva cognitiva", termine coniato da Yaakov Stern a partire dagli anni Duemila. Nel modello di riserva cognitiva (20) si assume che il cervello adotti modalità attive per contrastare o per compensare un processo patologico attraverso l'utilizzo dei processi cognitivi (o strategie) e delle reti di connessione funzionale fra neuroni. Uno dei primi studi (21) ha dimostrato che una riserva più alta è associata a pattern di attività mentale maggiormente complessi e a un'incidenza più bassa di demenza. Dal punto di vista neurobiologico, il concetto di riserva è sostenuto da quello della neuroplasticità, ossia la capacità del sistema nervoso di riorganizzarsi a fronte di un danno, mediante la formazione di nuove connessioni cerebrali, l'attivazione di aree potenzialmente in grado di assumere funzione vicaria e/o l'assunzione di funzioni suppletive da parte di strutture indenni. Diversi processi sono in grado di mediare la riserva cognitiva, alcuni dei quali precoci (il livello di scolarità) e altri tardivi. Tra questi, particolarmente importanti sono gli interventi che stimolano le abilità cognitive della persona con deficit anche lievi o con demenza e aiutano i caregiver ad affrontare le difficoltà quotidiane che la malattia porta con sé. Qui di seguito verranno descritti alcuni interventi di stimolazione utilizzati per migliorare il funzionamento cognitivo e generale del paziente affetto da DA.
Tra questi interventi, la Reality Orientation Therapy (ROT) è una tecnica psicosociale di orientamento alla realtà inizialmente ideata per i veterani di guerra in stato confusionale e successivamente applicata su pazienti con deterioramento cognitivo (22). Lo scopo è riorientare il paziente rispetto a sé stesso e all'ambiente circostante attraverso una serie di attività multimodali (sensoriali, scrittura, lettura ecc.) che stimolano l'elaborazione delle informazioni di base del paziente rispetto all'orientamento spazio-temporale

e alla sua storia personale. In particolare, per stimolare l'orientamento rispetto al tempo si propongono attività per il recupero dei giorni, dei mesi e delle festività; per l'orientamento rispetto allo spazio il recupero dei luoghi in cui si trova o degli incontri. Altrettanto importante è il recupero dei ricordi relativi alla vita del paziente per orientarlo rispetto al sé e alla sua storia. Il livello di stimolazione deve essere modulato rispetto alle risorse del paziente per ottenere la maggiore efficacia possibile. La ROT è consigliata per il trattamento di demenze di tipo lieve o lieve-moderato e può essere formale (sedute giornaliere di durata fissa con piccoli gruppi omogenei di pazienti) e informale (stimolazione continua e ripetitiva effettuata da operatori sanitari e familiari che vivono quotidianamente con il paziente).

La terapia della Reminiscenza è indicata per pazienti affetti da demenza di grado lieve e moderato ed è una tecnica di stimolazione che viene principalmente utilizzata per intervenire sulle memorie positive del paziente. Grazie ai processi di narrazione, l'operatore utilizza spunti presi da eventi più remoti per aiutare il paziente a rivivere il proprio passato. Questo stimola la memoria autobiografica e favorisce il recupero del senso di sé e del valore nella propria vita. La terapia della Reminiscenza può svolgersi in modo informale (spontaneamente durante gli incontri giornalieri) o inserita nell'ambito di un'attività strutturata, individuale o di gruppo. L'utilizzo di questa metodica sembra contribuire significativamente a prevenire il processo di disintegrazione della personalità, garantendo l'allenamento mentale necessario per l'attività introspettiva, arricchendo i propri ricordi e facilitando gli aspetti relazionali (23).

> **"Nell'impostazione del percorso riabilitativo è importante individuare interventi mirati che possano fornire benefici al paziente, ai familiari e al caregiver"**

La Cognitive Stimulation Therapy (CST) è una terapia psicosociale per il trattamento di persone colpite dal processo neurodegenerativo e si può applicare nelle fasi iniziali della malattia. Raccomandata dalla letteratura grazie alle sue evidenze di efficacia in campo scientifico (evidence-based), la CST è un intervento cognitivo ben strutturato che permette di lavorare globalmente sulle funzioni residue, stimolando il paziente con attività ed esercizi gratificanti e con un approccio di cura centrato sulla persona (24). Nello specifico, la CST consiste in una stimolazione cognitiva globale attraverso la combinazione di alcune tecniche per il trattamento della demenza ed è consigliata per il trattamento di demenze di tipo live o lieve-moderato.

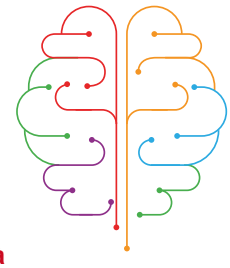
L'intervento si articola in 14 sessioni di stimolazione cognitiva da svolgere in piccoli gruppi con cadenza di due volte a settimana. Gli esercizi vengono proposti con lo scopo di ri-attivare le funzioni cognitive residue e stimolare la socializzazione e il coinvolgimento dei pazienti all'interno di un contesto che rispetti le difficoltà di ciascuno. È importante mantenere continuità e coerenza tra le varie sessioni al fine di facilitare l'apprendimento implicito; inoltre, bisogna stimolare i pazienti al dialogo reciproco così da promuovere nuove idee e associazioni, nuovi pensieri e riflessioni.

Il training cognitivo, infine, si applica proponendo al paziente esercizi ripetitivi con lo scopo di rallentare il decorso della malattia e di stimolare le abilità cognitive ancora preservate. Si possono utilizzare sia esercizi standard per stimolare globalmente le funzioni cognitive della persona utilizzando facilitazioni e strategie di generalizzazione, sia esercizi più ecologici per stimolare le abilità sociali e le attività quotidiane.

Per questo tipo di intervento è importante considerare la fase di malattia del paziente: negli stadi inziali infatti, alcune funzioni risultano risparmiate o poco compromesse e di conseguenza è imperativo provare a stimolare queste abilità per cercare di rallentare il più possibile il momento di compromissione di grado più severo. Il training utilizza un approccio prevalentemente di tipo riparativo/restorativo sia top-down, "dal generale al particolare", sia bottom-up, "dal particolare al generale", e si avvale di tecniche di apprendimento basate sull'elaborazione di strategie (ri-apprendimento) e sulla ripetizione di compiti (ri-allenamento). Nello specifico, un intervento di training cognitivo di tipo top-down stimola le capacità di problem solving basate sull'elaborazione e sull'utilizzo di strategie, applicabili poi nella vita quotidiana. Questo approccio influenza positivamente le capacità cognitive di base, migliorando l'attenzione sostenuta, la memoria e la fluenza verbale.

Nella modalità bottom-up, invece, i pazienti svolgono esercizi che consistono nella stimolazione di specifiche abilità cognitive, attraverso il *drill and practice* (istruzione e pratica). In questa modalità, vengono proposti compiti ripetitivi che coinvolgono diverse funzioni la cui attivazione intensiva può indurre miglioramenti generalizzati e durevoli. Nonostante una review della Cochraine non abbia evidenziato effetti sufficienti per supportare l'utilizzo di questo trattamento per persone con DA lieve-moderata (25), successive review (26) e metanalisi (27) hanno dimostrato che il training cognitivo rallenta il deterioramento agendo sulle singole funzioni quali attenzione, memoria, apprendimento e funzioni esecutive.

Inoltre, una review sistematica pubblicata recentemente ha messo in luce come il training proposto a pazienti con danni cognitivi lievi (MCI) non abbia un effetto soltanto sulle funzioni cognitive, ma anche sull'autonomia nelle attività strumentali quotidiane, indagate tramite la scala IADL (28).



CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Gli interventi descritti evidenziano la necessità di disporre di alternative all'intervento farmacologico che, nella maggior parte dei casi, ha limitata efficacia e può solo agire nel rallentamento del processo neurodegenerativo. Ciò pone l'attenzione sull'individuazione di interventi mirati e replicabili in grado di fornire qualche beneficio rilevante al paziente, al caregiver e alla famiglia, in termini non solo di vero e proprio recupero delle varie abilità compromesse, ma, più generalmente, un mantenimento della funzione, del ruolo e dell'autonomia del paziente affetto da demenza.

Bibliografia

1. Alzheimer's Association. *What Is Dementia? Symptoms, Types, and Diagnosis*. National Institute on Aging 1, 2017.
2. Prince M et al. *World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia - An analysis of prevalence, incidence, cost and trends*. Alzheimer's Dis. Int. 2015. doi:10.1111/j.0963-7214.2004.00293.x
3. Deture MA, Dickson DW. *The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease*. Mol. Neurodegener 2019; 14, 1–18.
4. Schrijvers EM C et al. *Is dementia incidence declining? Trends in dementia incidence since 1990 in the Rotterdam Study.* Neurology 2012; 78, 1456–63.
5. World Health Organization. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders.* Int. Classif 1992; 10, 1–267.
6. American Psychiatric Association. *DSM-5 Diagnostic Classification.* In Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 2013. doi:10.1176/appi.books.9780890425596.x00diagnosticclassification
7. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. *'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.* J Psychiatr Res 1975; 12, 189–98.
8. Ritchie K, Touchon J. *Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status.* Lancet 2000; 355, 225–228.
9. Petersen RC et al. *Aging, memory, and mild cognitive impairment.* Int. Psychogeriatrics 1997; 9, 65–69.
10. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. *Temporal trends in the long term risk of progression of mild cognitive impairment: A pooled analysis.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79, 1386–1391.
11. Göthlin M, Eckerström M, Rolstad S, Wallin A, Nordlund A. *Prognostic Accuracy of Mild Cognitive Impairment Subtypes at Different Cut-Off Levels.* Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2017; 43, 330–341.
12. Perry RJ, Hodges JR. *Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review.* Brain 1999; 122 (Pt 3), 383–404.
13. Hessen E et al. *The Combination of Dysexecutive and Amnestic Deficits Strongly Predicts Conversion to Dementia in Young Mild Cognitive Impairment Patients: A Report from the Gothenburg-Oslo MCI Study.* Dement. Geriatr. Cogn. Dis. Extra 2014; 4, 76–85.
14. Barnes DE, Yaffe K. *The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence.* The Lancet Neurology 2011; 10, 819–828.
15. Sofi F et al. *Physical activity and risk of cognitive decline: A meta-analysis of prospective studies.* J. Intern. Med. 2011; 269, 107–117.
16. Ngandu T et al. *A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): A randomised controlled trial.* Lancet 2015; 385, 2255–2263.
17. Marengoni A et al. *The Effect of a 2-Year Intervention Consisting of Diet, Physical Exercise, Cognitive Training, and Monitoring of Vascular Risk on Chronic Morbidity—the FINGER Randomized Controlled Trial.* J. Am. Med. Dir. Assoc.2018; 19, 355-360.e1.
18. Kulmala J et al. *The Effect of Multidomain Lifestyle Intervention on Daily Functioning in Older People.* J. Am. Geriatr. Soc. 2019; 67, 1138–1144.
19. Wilson R S et al. *Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease.* J. Am. Med. Assoc. 2002; 287, 742–748.
20. Stern Y. *Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease.* Lancet Neurol.2012; 11, 1006–1012.
21. Valenzuela M J, Sachdev P. *Brain reserve and dementia: A systematic review*. Psychol. Med. 2006; 36, 441–454.
22. Baines S, Saxby P, Ehlert K. *Reality orientation and reminescence therapy. A controlled cross-over study of elderly confused people.* Br. J. Psychiatry 1987; 151, 222–231.
23. Dempsey L et al. *Reminiscence in dementia: A concept analysis.* Dementia 2014; 13, 176–192 .
24. Gibbor L et al. *Cognitive stimulation therapy (CST) for dementia: a systematic review of qualitative research.* Aging Ment. Heal. 2021; 25, 980–990.
25. Clare L, Woods B. *Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia.* In Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Database Syst Rev, 2003). doi:10.1002/14651858.cd003260
26. Mimura M, Komatsu SI. *Cognitive rehabilitation and cognitive training for mild dementia.* Psychogeriatrics 2007; 7, 137–143.
27. Sitzer DI et al. *Cognitive training in Alzheimer's disease: a meta-analysis of the literature.* Acta Psychiatr. Scand. 2006; 114, 75–90.
28. Fan BJY, Wong RYM. *Effect of cognitive training on daily function in older people without major neurocognitive disorder: A systematic review.* Geriatr. 2019; 4(3), 44.

Trentinaglia M, Lippi G, Mariotto S et al.

Neuropatie periferiche e COVID-19: l'infezione da SARS-CoV-2 come possibile fattore scatenante per disturbi del **sistema nervoso periferico**

Immunologic Research 2022 Mar 3;1-6.

Nei soggetti ricoverati per COVID-19, la prevalenza di complicanze neurologiche, tra cui disturbi del sistema nervoso centrale e periferico (PNS) e miopatie, ha raggiunto il 36,4%, secondo alcune stime. Questo studio riporta le caratteristiche cliniche/paracliniche di pazienti con nuova insorgenza/recidiva di disturbi del PNS di sospetta origine autoimmune verificatisi durante la pandemia di COVID-19 al fine di determinare una possibile correlazione con l'infezione antecedente da SARS-CoV-2 attraverso un'analisi sierologica approfondita.
Sono stati identificati retrospettivamente pazienti consecutivi ricoverati, e non, con insorgenza acuta/recidiva di disturbi del PNS di sospetta origine autoimmune indirizzati al laboratorio di Neuropatologia dell'Azienda ospedaliera universitaria di Verona, per l'esecuzione di test sierologici volti a rilevare autoanticorpi contro la glicoproteina associata alla mielina (MAG, N =19), contro gli antigeni intracellulari/sinaptici (N =15) e/o contro i gangliosidi (N =41), tra il 1 gennaio e il 31 dicembre 2020.
Sono stati inoltre raccolti i dati demografici, clinici, neurofisiologici e di laboratorio, nonché i dati del trattamento e del relativo esito, classificati in base al punteggio Overall Neuropathy Limitations Scale di tutti i casi inclusi con una scheda di segnalazione standardizzata. Sono stati coinvolti 47 pazienti provenienti da 8 diversi ospedali italiani: l'età mediana era di 56 anni con una predominanza maschile (62%). La maggior parte dei casi aveva manifestato un'insorgenza acuta durante il periodo di inclusione e solo due pazienti presentavano una ricaduta di polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP) precedentemente diagnosticata. Dall'analisi statistica, le diagnosi neurologiche erano così distribuite: sindrome di Guillain-Barré (GBS, N =15), CIDP (N =7), neuropatia da anticorpi anti-MAG (N =3), neuropatia motoria multifocale (N =1), neuropatia associata a disturbi sistemici (cancro = 4, artrite reumatoide N =2) e neuropatia idiopatica (N =15). In sette dei 47 (14,9%) pazienti sono stati identificati anticorpi IgA e IgG anti-SARS-CoV-2; a cinque di essi era stata diagnosticata precedentemente un'infezione da SARS-CoV-2 mediante PCR positiva su tampone nasofaringeo; in due pazienti infine si è reso necessario il ricovero. Tutti i pazienti con infezione nota da SARS-CoV-2 hanno sviluppato sintomi neurologici dopo COVID-19, con un lasso di tempo mediano tra l'insorgenza di questi e la comparsa dei sintomi sistemici da SARS CoV-2 di 34 giorni. I restanti due pazienti non hanno mai riferito sintomi/segni di infezione da SARS CoV-2. In sintesi, i risultati si possono così riassumere: un numero significativo di pazienti con disturbi del PNS di sospetta origine autoimmune verificatisi durante la pandemia aveva un'infezione precedente da SARS-CoV-2; le neuropatie periferiche non sono sempre associate a COVID-19 grave, ma possono verificarsi anche in casi privi di sintomi sistemici; la neuropatia periferica idiopatica è il sottotipo più comune che si verifica dopo l'infezione da SARS-CoV-2 (ma può verificarsi anche la GBS, che è un'infezione autoimmune). Sebbene lo studio sia di piccole dimensioni e siano necessari follow up più lunghi, gli Autori suggeriscono di includere l'infezione da SARS-CoV-2 come possibile "trigger" delle neuropatie periferiche, anche nei pazienti asintomatici.

La Morgia C, Romagnoli M, Antelmi E et al.

Analisi della **pupillometria cromatica** nel **disturbo comportamentale del sonno REM**: i risultati di uno studio esplorativo

Movement Disorders 2022; 37(1): 205-10

In diversi disturbi neurodegenerativi, tra cui il Parkinson, sono state documentate anomalie del riflesso pupillare alla luce (PLR) mediate dalle cellule gangliari retiniche che esprimono la melanopsina (mRGC). Un comportamento pupillare alterato è stato descritto recentemente anche nel disturbo comportamentale del sonno REM isolato/idiopatico (iRBD) che, nel complesso, rappresenta il più forte fattore di rischio prodromico per imminenti α-sinucleinopatie.
In questo studio sono stati valutati i PLR nelle iRBD e il contributo relativo dei PLR mediati da mRGC. Sono stati coinvolti 16 soggetti con iRBD e 16 controlli sani, tutti sottoposti a un'approfondita analisi neuro-oftalmologica e a pupillometria cromatica, con condizionamento dei bastoncelli, delle mRGC e dei coni. Nei soggetti iRBD, le misure di PLR sono state correlate con le variabili cliniche e con ulteriori biomarcatori, tra cui l'indice di atonia REM (RAI), il DaTscan e la presenza di depositi di sinucleina fosforilata-α (p-α-syn) nella biopsia cutanea. Dall'analisi dei risultati è emerso che nel condizionamento dei bastoncelli e dei coni, il PLR è caratterizzato da una rapida contrazione transitoria seguita da un ritorno relativamente rapido alla situazione iniziale.

Nel condizionamento di mRGC, il PLR è caratterizzato da una contrazione transitoria iniziale seguita da una contrazione sostenuta (PIPR).
La dimensione della pupilla normalizzata al basale era significativamente più grande nei pazienti con iRBD rispetto ai controlli nel condizionamento dei bastoncelli (p =0,027) e delle mRGC (p =0,01).
L'ampiezza del PLR transitorio è risultata significativamente ridotta (p =0,024) nei pazienti con iRBD rispetto ai controlli, mentre la PIPR mediata dalle mRGC non differiva tra i gruppi.
Nei pazienti con iRBD non sono state riscontrate differenze significative nell'ampiezza del PLR transitorio e nella PIPR tra i sottogruppi con/senza sintomi autonomici, iposmia e anomalie DaTscan.
Inoltre, è emersa una correlazione significativa tra il RAI e l'ampiezza del PLR transitorio (r =0,55, p =0,03).
Infine, solo i pazienti con iRBD con assenza di deposizione di p-α-syn alla biopsia cutanea hanno mostrato un'ampiezza di PLR ridotta rispetto ai controlli.
Secondo le conclusioni degli autori, le anomalie PLR osservate nella iRBD potrebbero essere considerate come potenziali biomarcatori per la stratificazione del rischio di fenoconversione della malattia.

Altamura C, Cascio Rizzo A, Vernieri F et al.

Un'aura visiva più breve caratterizza i pazienti giovani e di mezza età affetti da emicrania con aura e reduci da stroke

Journal of Neurology 2022; 269(2): 897-906

● Un'aura visiva di più breve durata e un ictus ischemico di tipo criptogenico (CIS) sono le caratteristiche che si evidenziano nei pazienti affetti da emicrania con aura (MwA) colpiti da un'ischemia cerebrale acuta. È quanto risulta da una ricerca condotta da Claudia Altamura dell'UOS di Cefalee e Neurosonologia dell'Università Campus bio-medico di Roma e colleghi di altri istituti italiani.
Si tratta di uno studio retrospettivo multicentrico caso-controllo, in cui sono stati esaminati i fenotipi dell'ictus e i fattori di rischio vascolare nei pazienti con pregresso ictus con (S+MwA+) o senza (S+MwA-) emicrania con aura, nonché le caratteristiche dell'aura in soggetti che soffrivano di emicrania con aura colpiti (S+MwA+) o non colpiti da ictus (S-MwA+). Sono stati arruolati 539 pazienti con ictus (di cui il 7,7% erano S+MwA+) e 94 senza ictus (S-MwA +). I pazienti S+MwA+ erano più giovani (p =0,004) e presentavano più frequentemente forame ovale pervio (PFO, OR 4,89), aneurisma del setto interatriale (OR 2,69) e ictus ischemico criptogenetico (OR 6,80) rispetto ai soggetti S+MwA-. Nei pazienti S+MwA+ non è stata rilevata un'aterosclerosi significativa. Rispetto ai soggetti S-MwA+, i pazienti S+MwA+ erano caratterizzati da aura visiva (OR 3,82) e di più breve durata (20,0 min Iqr 13,1 vs. 30,0 min IQr 25,0; p <0,001) e PFO (OR 1,26). L'analisi di regressione ha evidenziato che solo la durata dell'aura più breve era associata all'ictus (p =0,001). Il PFO era ugualmente rappresentato nei gruppi S+MwA-, S+MwA+, S-MwA+. Gli Autori concludono che nonostante l'alta prevalenza, il PFO non dovrebbe essere considerato come principale causa dell'aumentato rischio di stroke negli emicranici con aura, quanto piuttosto parte integrante di una condizione complessa multifattoriale.

Rudà R, Bruno F, Soffietti R et al.

Astrocitomi di grado 2 con IDH wild-type: fattori prognostici e impatto dei trattamenti sulla sopravvivenza dei pazienti in relazione a diversi sottogruppi molecolari

Neuro-Oncology 2022; 24(5): 809–20

● Negli astrocitomi con isocitrato deidrogenasi (IDH) wild-type (wt) di grado 2 non sono ancora ben noti i fattori prognostici e il ruolo che hanno i trattamenti nell'evoluzione della patologia.
Gli autori di questo lavoro hanno cercato di definire le caratteristiche cliniche, molecolari e i fattori prognostici di questi tumori, con particolare attenzione ai sottogruppi molecolari come definiti dal terzo aggiornamento del cIMPACT-NOW (Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy-not official WHO). Sono stati coinvolti 120 pazienti con astrocitoma IDHwt di grado 2 secondo la classificazione OMS 2016. L'analisi ha mostrato che i valori mediani della sopravvivenza libera da progressione (PFS) e della sopravvivenza complessiva (OS) nella coorte erano di 18,9 e 32,6 mesi, rispettivamente. I pazienti >40 anni e quelli con modesto aumento del contrasto alla RMN avevano una PFS e una OS più brevi. La resezione totale del tumore ha prodotto una PFS e un'OS superiori rispetto alla resezione sub-totale. La PFS e la OS dei pazienti con mutazione pTERT o amplificazione EGFR erano significativamente più brevi.
Il valore prognostico dell'età, dell'aumento di contrasto alla RMN e dell'estensione della chirurgia era diverso all'interno dei sottogruppi molecolari considerati. La resezione totale era associata a un aumento della PFS (p =0,23) e dell'OS (p =0,023) nei pazienti senza amplificazione EGFR e a un aumento della OS in quelli senza mutazione pTERT (p =0,05). Al contrario, per i pazienti con amplificazione EGFR o mutazione pTERT, la resezione totale non ha prodotto un beneficio significativo in termini di sopravvivenza.

IN BREVE

Colchicina: protezione del cervello oltre il cuore? è il titolo emblematico di un editoriale apparso recentemente su Expert Review of Clinical Immunology (*Expert Rev Clin Immunol* 2022; 18(2):101-103) a cura di Huet F e coll. Sulla base delle evidenze finora disponibili circa gli effetti della colchicina in pazienti con coronaropatia acuta o cronica, gli Autori si chiedono se è realistico e possibile ipotizzare un ruolo protettivo della molecola anche nella prevenzione dell'ictus.

In questo spazio pubblichiamo una sintesi tradotta dell'editoriale, seguita dal commento del professor **Aldo Pietro Maggioni**, direttore del Centro Studi ANMCO.

Prevenzione cerebrovascolare

Le potenzialità della colchicina a basse dosi

COLCHICINA E PREVENZIONE SECONDARIA: CHE COSA SAPPIAMO

Gli studi COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcome Trial) e LoDoCo2 (Low-Dose Colchicine 2) hanno mostrato un beneficio del trattamento con colchicina a basso dosaggio (0,5 mg al giorno) iniziato rispettivamente nel mese successivo all'infarto miocardico o in pazienti con malattia coronarica cronica dopo almeno 6 mesi di condizioni clinicamente stabili. Nello studio COLCOT, l'endpoint primario era composto da arresto cardiaco con rianimazione, infarto miocardico (IM), ictus o ricovero urgente per angina con necessità di rivascolarizzazione coronarica. Tra gli effetti più importanti osservati vi è stata la significativa riduzione del rischio per l'ictus (HR =0,26; IC 95%: 0,10-0,70), mentre per l'IM non sono stati riscontrati effetti incisivi in termini di diminuzione del rischio (HR = 0,91; IC 95%: 0,68-1,21). Analogamente, lo studio LoDoCo2 ha dimostrato una riduzione del rischio di ictus di 0,66 (0,35-1,25; p =0,20), ma senza una differenza statisticamente significativa. Tale sospetta grande riduzione dell'ictus che si è osservata era inaspettata e i meccanismi sottostanti rimangono tuttora poco chiari.

COLCHICINA E ICTUS: QUALE POTREBBE ESSERE IL LEGAME?

La colchicina ha dimostrato di ridurre il rischio di aterotrombosi dei grandi vasi (compresi quelli intra- o extracranici) e di fibrillazione atriale (FA) in diverse condizioni. In primo luogo, in studi preclinici, la colchicina ha dimostrato di ridurre l'inflammasoma NLRP-3, che a sua volta ha dimostrato di avere un ruolo nella patogenesi della FA. Nei trial clinici, il periodo post-operatorio è stato studiato principalmente nella chirurgia cardiaca. Ecco in breve che cosa è emerso:

a) il periodo post-operatorio è associato ad alti livelli di citochine infiammatorie (IL-1β, IL-6, CRP);
b) l'infiammazione è statisticamente associata all'insorgenza di FA in chirurgia cardiaca;
c) quanto più alto era il tasso di marcatori infiammatori, tanto più elevato era il rischio di FA.

In un sottostudio del trial COPPS, la colchicina ha ridotto l'incidenza di FA postoperatoria a 30 giorni rispetto al placebo (12% vs 22%, p =0,021).
Dopo un IM acuto, la FA (sia essa recente o presistente) è associata a una prognosi peggiore e a un aumento della mortalità. La FA post-IMA è frequente (fino all'11%) dopo sindrome coronarica acuta (SCA). È importante notare che la FA di recente insorgenza (anche in caso di FA transitoria) è associata all'ictus ischemico. Spiegare i meccanismi di FA di recente insorgenza dopo un IMA è complesso, a causa delle eziologie multifattoriali. L'ischemia acuta, il sovraccarico di volume atriale, l'incontinenza della valvola mitrale, l'infiammazione acuta sono sovrapposti e profondamente coinvolti nella FA. I pazienti più gravi con frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) più compromessa e tassi più elevati di proteina C-reattiva a causa di un vasto infarto sono quelli maggiormente esposti ad andare incontro a FA dopo IMA. Prendendo tutte queste osservazioni insieme, possiamo ipotizzare che la colchicina sia in grado di diminuire il processo infiammatorio, ridurre il rimodellamento atriale e prevenire la FA post-IMA in questi pazienti, riducendo quindi il rischio embolico.
Inoltre, la colchicina potrebbe anche interferire con i processi di coagulazione. In concentrazioni sovraterapeutiche, è stato dimostrato che la colchicina trasforma le normali piastrine discoidali in rotonde, inibendo la loro attivazione e riducendo l'aggregazione piastrinica in vitro. In concentrazioni terapeutiche, anche se non è stata associata alla ridu-

zione dell'aggregazione delle piastrine tra loro, la colchicina inibisce la formazione di NET (neutrophil extracellular traps) dopo l'IMA e in conseguenza riduce l'ostruzione microvascolare attraverso vie proinfiammatorie e protrombotiche.
Complessivamente, tutte queste considerazioni aprono la strada alla colchicina nella prevenzione dell'ictus in pazienti ad alto rischio. Finora, i trial sono pochi: ci sono solo tre studi registrati sul sito web clinicaltrials.gov con i criteri di ricerca "colchicina e ictus" (2 settembre 2021). Tra questi, due sono indagini preliminari e il terzo è il trial Colchicine for Prevention of Vascular Inflammation in Non-cardio Embolic Stroke CONVINCE (NCT02898610). Questo studio valuterà l'uso della colchicina in adulti di età superiore ai 40 anni che hanno subito un ictus ischemico non causato da embolia cardiaca e confronterà la colchicina a basse dosi con il placebo.
Un'altra ipotesi era una possibile prevenzione del carico di grandi trombi riducendo la dimensione dell'infarto del miocardio e migliorando la LVEF, non osservata nel recentissimo trial COVERT-MI.

CONCLUSIONI

"Proteggere il cuore è il primo passo per mantenere in vita i nostri pazienti. Proteggere il cervello è l'ultimo passo per condurli al recupero", concludono Huet e colleghi. È interessante notare che la colchicina appare come uno strumento promettente per entrambi gli obiettivi, come suggerito dai grandi studi precedenti. Il passo finale sarebbe quello di dimostrare l'impatto della colchicina in una popolazione ad alto rischio prima di qualsiasi evento cardiovascolare.

IL COMMENTO dello SPECIALISTA

A cura di Aldo Pietro Maggioni - Centro Studi ANMCO-Heart Care Foundation, Firenze

Infiammazione: un meccanismo fisiopatologico comune per tutti gli eventi cardiovascolari

I meccanismi infiammatori sono implicati in numerosi e diversi aspetti delle malattie cardiovascolari tanto da avere un potenziale ruolo fisiopatologico in diverse espressioni cliniche di queste malattie, dalle sindromi coronariche acute e croniche, alla fibrillazione atriale, allo scompenso cardiaco, agli eventi cerebrovascolari.
Una risposta infiammatoria in situazioni acute è stata evidenziata nell'infarto miocardico, con implicazioni anche di tipo prognostico in dipendenza dell'entità dell'infiammazione stessa (1). Uno stato infiammatorio cronico predispone alla ricorrenza di eventi cardiovascolari aterotrombotici (2, 3). In sostanza, l'aterosclerosi stessa può essere definita una malattia infiammatoria cronica, indipendentemente dalle sue localizzazioni (4).
Questi solidi presupposti fisiopatologici sono ben dimostrati e noti da oltre 20 anni. Fino a pochi anni orsono è però mancata la dimostrazione chiave della rilevanza dell'infiammazione nel determinismo delle patologie aterosclerotiche: l'evidenza che un trattamento antinfiammatorio sia in grado di ridurre gli eventi cardiovascolari. Negli ultimi 5 anni, tre studi hanno permesso di avere questa evidenza: l'infiammazione non è solo un fattore di accompagnamento, ma un reale fattore causale di eventi aterotrombotici dal momento che trattamenti antinfiammatori specifici si sono dimostrati in grado di ridurre l'occorrenza di eventi cardiovascolari non solo coronarici, ma anche cerebrovascolari (5-7).

La riduzione degli eventi cerebrovascolari ottenuta con un trattamento antinfiammatorio nei pazienti con coronaropatia acuta e cronica

Gli studi citati (5-7) sono stati tutti condotti in soggetti con coronaropatia documentata acuta o cronica, ma l'obiettivo del trattamento antinfiammatorio non è stato solo quello di ridurre gli eventi coronarici, ma un evento composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico e ictus non fatali. Lo studio CANTOS (5) ha utilizzato un anticorpo monoclonale, il canakinumab, diretto all'interleuchina 1β (IL-1β), in soggetti con coronaropatia cronica e livelli elevati di proteina C reattiva. Il trattamento testato, pur ottenendo un risultato significativo sull'endpoint combinato complessivo di morte cardiovascolare, infarto miocardico e ictus non fatali, non ha evidenziato un beneficio in termini di riduzione di ictus sia fatale che non fatale. Sebbene canakinumab non entrerà mai nell'arena terapeutica cardiovascolare, principalmente per il suo costo elevato e il potenziale rischio di sepsi (in alcuni casi fatale), lo studio è stato estremamente rilevante nel definire il ruolo chiave della cascata infiammatoria nella genesi di eventi aterotrombotici.
Molto più incoraggianti sono stati invece gli studi che hanno utilizzato la colchicina in soggetti con recente infarto miocardico acuto, il COLCOT (6), o con coronaropatia cronica, il LoDoCo 2 (7).
La colchicina è un alcaloide di origine vegetale che riduce la sintesi di IL-1β, IL-2 e IL-6 (8, 9), l'adesione e il reclutamento dei neutrofili, nonché l'aggregazione piastrinica (10, 11). In un modello animale, la colchicina ha protetto anche contro l'ischemia cerebrale acuta inibendo l'esocitosi e la chemiotassi (12).
Nei due trial clinici di grande dimensione che hanno valutato gli effetti della colchicina (6, 7), l'attesa principale era legata all'eventuale effetto favorevole sulla ricorrenza di eventi coronarici. Sorprendentemente, l'effetto più evidente della colchicina all'interno dell'endpoint composito tradizionale di morte cardiovascolare, eventi coronarici e cerebrovascolari non fatali è stato proprio quello sulla riduzione dell'ictus. Nello studio COLCOT (6), la riduzione del rischio relativo di ictus nel gruppo colchicina rispetto al placebo è stata del 74% (riduzione statisticamente significativa), nel LoDoCo 2 (7) del 34% (trend favorevole che non raggiunge il convenzionale livello di significatività statistica).
Questi risultati sono sostanzialmente coerenti con le ipotesi fisiopatologiche descritte precedentemente e che cioè l'aterosclerosi, indipendentemente dalla sua localizzazione, è in sostanza una malattia infiammatoria e che quindi un trattamento, come la colchi-

cina, mirato a questo meccanismo patogenetico, può evidenziare benefici in ogni distretto vascolare interessato dall'aterosclerosi. Questi risultati, estremamente incoraggianti, ma ottenuti in soggetti coronaropatici, aprono ovviamente la strada a ricerche focalizzate più direttamente ai pazienti con malattie cerebrovascolari di base. Lo studio CONVINCE (COlchicine for preventioN of Vascular Inflammation in Non- CardioEmbolic Stroke - a Randomised Clinical Trial of Low-dose Colchicine for Secondary Prevention After Stroke) sta valutando l'effetto della colchicina sulla prevenzione della ricorrenza di ictus in soggetti già affetti da patologia cerebrovascolare (13).
La domanda che si pongono Huet et al. nell'editoriale (14) risulta quindi estremamente attuale: la colchicina può avere un effetto protettivo anche sul cervello non solo sul cuore?

Un problema totalmente irrisolto: una corretta e completa strategia di prevenzione secondaria nei soggetti affetti da eventi cerebrovascolari

In generale, in tutti i soggetti che hanno sofferto di un evento aterotrombotico, sia coronarico, che cerebrovascolare che periferico, molto di più può essere fatto in termini di aderenza alle linee guida attuali che prevedono un miglioramento degli stili di vita e l'uso di trattamenti farmacologici focalizzati ai target trombosi, metabolismo lipidico, pressione arteriosa, metabolismo glucidico. A questi obiettivi tradizionali va aggiunto oggi il target antinfiammatorio con l'utilizzo della colchicina a bassa dose, unico farmaco dimostratosi efficace nel ridurre eventi aterotrombotici sia coronarici che cerebrovascolari (15).
Se iniziative di miglioramento delle strategie di prevenzione secondaria devono essere estese a tutti i pazienti con pregressi eventi aterotrombotici, uno sforzo particolare deve essere pianificato per i pazienti con pregressi eventi cerebrovascolari che risultano essere quelli più lontani da una appropriata aderenza a quanto viene generalmente raccomandato dalle linee guida internazionali esistenti (16).
Le future attività di ricerca clinica dovrebbero quindi focalizzarsi: (a) su studi che mettano al centro un trattamento antinfiammatorio con colchicina in pazienti con pregressi eventi cerebrovascolari al fine di confermare quanto di favorevole è già stato evidenziato in soggetti con coronaropatia; (b) su studi che utilizzino colchicina in soggetti a rischio di recidive di fibrillazione atriale (altra condizione cardiovascolare sulla quale i meccanismi infiammatori sembrano svolgere un ruolo rilevante) al fine di ridurre le ricorrenze aritmiche e di conseguenza i fenomeni ischemici cerebrali; (c) più in generale su studi definiti oggi di *implementation science* che abbiano come obiettivo un'applicazione, la più ampia e appropriata possibile, dei trattamenti dimostratisi utili in ambito preventivo, già disponibili e molto spesso a basso costo.

Bibliografia

1. Pepys MB, Baltz ML. *Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentraxins) and serum amyloid A protein.* Adv Immunol 1983;34:141-212. [PMID: 6356809 DOI: 10.1016/s0065-2776(08)60379-x.]
2. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, et al. *Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study*. Lancet 1986;2:533-7. [PMID: 2875280 DOI: 10.1016/s0140-6736(86)90111-x.]
3. Bermudez EA, Rifai N, Buring J, Manson JE, Ridker PM. *Interrelationships among circulating interleukin-6, C-reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22:1668-73. [PMID: 12377747 DOI: 10.1161/01.atv.0000029781.31325.66.]
4. Ross R. *Atherosclerosis — an inflammatory disease.* N Engl J Med 1999;340:115-26. [PMID: 9887164 DOI: 10.1056/NEJM199901143400207.]
5. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, et al.; CANTOS Trial Group. *Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease.* N Engl J Med 2017;377:1119-31. [PMID: 28845751 DOI: 10.1056/NEJMoa1707914.]
6. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, et al. *Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction.* N Engl J Med 2019;381:2497-505. [PMID: 31733140 DOI: 10.1056/NEJMoa1912388.]
7. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, et al.; LoDoCo2 Trial Investigators. *Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease.* N Engl J Med 2020;383:1838-47. [PMID: 32865380 DOI: 10.1056/NEJMoa2021372.]
8. Dalbeth N, Lauterio TJ, Wolfe HR. *Mechanism of action of colchicine in the treatment of gout.* Clin Ther 2014;36:1465-79. [PMID: 25151572 DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.07.017.]
9. El Hasbani G, Jawad A, Uthman I. *Colchicine: An ancient drug with multiple benefits.* Curr Pharm Des 2020; Epub ahead of print [PMID: 33100196 DOI: 10.2174/1381612826666201023144320.]
10. Cirillo P, Taglialatela V, Pellegrino G, Morello A, Conte S, et al. *Effects of colchicine on platelet aggregation in patients on dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel.* J Thromb Thrombolysis 2020;50:468-72. [PMID: 32335777 DOI: 10.1007/s11239-020-02121-8.]
11. Cimmino G, Conte S, Morello A, Pellegrino G, Marra L, et al. *Colchicine inhibits the prothrombotic effects of oxLDL in human endothelial cells.* Vascul Pharmacol 2020. Epub ahead of print [PMID: 33232770 DOI: 10.1016/j.vph.2020.106822.]
12. Pratt J, Roux M, Henneguelle E, Stutzmann JM, Laduron PM. *Neuroprotective effects of colchicine in the gerbil model of cerebral ischaemia.* Neurosci Lett 1994;169:114-8. [PMID: 8047263 DOI: 10.1016/0304-3940(94)90369-7.]
13. *COlchicine for preventioN of Vascular Inflammation in Non- CardioEmbolic Stroke - a Randomised Clinical Trial of Low-dose Colchicine for Secondary Prevention After Stroke* (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02898610)
14. Huet F, Delbaere Q, Fauconnier J, Lacampagne A, Delmas C, Roubille F. *Colchicine: protection of the brain beyond the heart?* Expert Rev Clin Immunol. 2022 Feb;18(2):101-103. doi: 10.1080/1744666X.2022.2035218. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35081317.
15. Maggioni AP, Iervolino A, Andreotti F. *Is it time to introduce anti-inflammatory drugs into secondary cardiovascular prevention: evidence from clinical trials?* Vessel Plus 2021; 5:14.
16. Maggioni AP, Calabria S, Rossi E, Martini N; on the behalf of the ARNO Observatory. *Use of lipid lowering drugs in patients at very high risk of cardiovascular events: An analysis on nearly 3,000,000 Italian subjects of the ARNO Observatory.* Int J Cardiol. 2017 Nov 1;246:62-67. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.02.108. Epub 2017 Feb 28. PMID: 282982

Si ricorda che a oggi l'impiego di colchicina in prevenzione cardiovascolare secondaria non è autorizzato dall'AIFA

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

La COLCHICINA per la prevenzione dell'ICTUS ISCHEMICO: mito o realtà?

Intervista al Dottor Massimo Imazio

La colchicina è un vecchio farmaco antireumatico utilizzato per secoli per il trattamento e la prevenzione degli attacchi gottosi e più recentemente per il trattamento e la prevenzione della pericardite
La migliorata comprensione del meccanismo d'azione del farmaco che opera come un inibitore non selettivo dell'inflammasoma e le evidenze della sua possibile azione come antinfiammatorio di placca nell'aterosclerosi ha aperto nuovi scenari di impiego nell'ambito della cardiopatia ischemica acuta e cronica. Proprio gli studi di utilizzo nella cardiopatia ischemica hanno messo in evidenza una sorprendente efficacia nella prevenzione dell'ictus ischemico con un dimezzamento del rischio nei pazienti trattati per la prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica. Approfondiamo insieme al dottor Massimo Imazio alcuni punti fondamentali per comprendere come la colchicina rappresenti un nuovo farmaco cardiovascolare che potrebbe affiancarsi presto agli antiaggreganti piastrinici e alle statine nella prevenzione cardiovascolare secondaria.

Massimo Imazio

Direttore della Cardiologia, Dipartimento Cardiotoracico, Azienda Sanitaria Universitaria del Friuli Centrale (ASUFC), Udine

Nei pazienti affetti da sindromi coronariche croniche, il rischio cardiovascolare nel tempo resta significativo nonostante una terapia medica ottimale. Ci può dare qualche dato al riguardo?

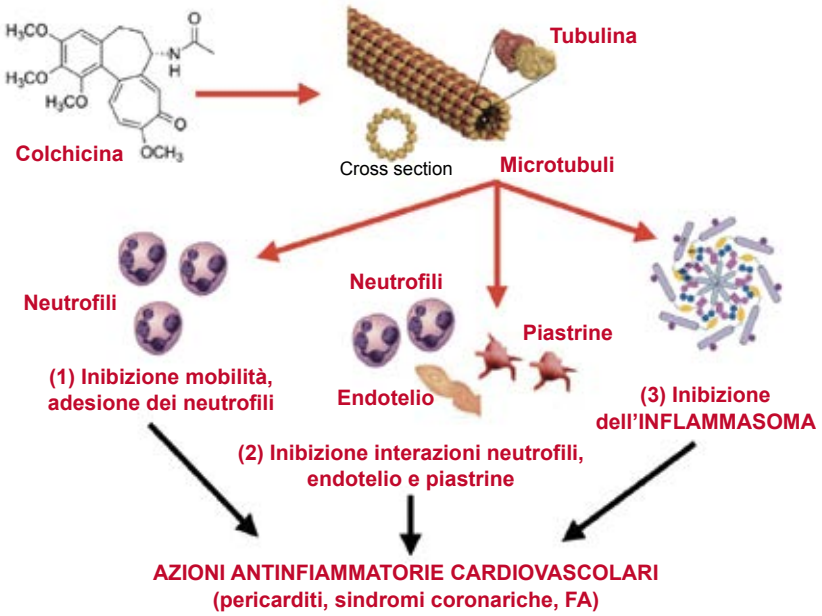
Nonostante i miglioramenti della terapia medica con farmaci antiaggreganti e ipolipemizzanti sempre più potenti, i pazienti affetti da cardiopatia ischemica continuano a presentare un significativo rischio residuo di ulteriori eventi nel follow-up che si mantiene nonostante la terapia medica ottimizzata. L'introduzione di nuovi farmaci che possano intervenire sulla patogenesi dell'aterosclerosi è importante per ridurre sempre di più questo rischio cardiovascolare residuo.

Nel corso degli ultimi anni, diversi lavori hanno portato a riconoscere un ruolo centrale dell'infiammazione nella genesi e nella progressione delle coronaropatie. Quali sono i principali e più recenti dati a sostegno di questa ipotesi?

L'ipotesi infiammatoria è stata proposta molti anni orsono per il trattamento dell'aterosclerosi tuttavia i trattamenti antinfiammatori proposti non si sono rivelati efficaci. La colchicina è il primo farmaco antinfiammatorio che si è dimostrato efficace e sicuro nella prevenzione degli eventi cardiovascolari.

Tra gli agenti antinfiammatori sperimentati, la colchicina, oggi

FIGURA. Meccanismo d'azione della colchicina: inibizione della polimerizzazione dei microtubuli con capacità di concentrazione nei neutrofili. Tre principali azioni antinfiammatorie: (1) inibizione delle funzioni dei neutrofili, (2) inibizione dell'interazione tra neutrofili, endotelio e piastrine (interferenza qualitativa e quantitativa sulle selectine), e (3) inibizione non selettiva dell'inflammasoma, che si assembla grazie ai microtubuli.
Note: FA, fibrillazione atriale. *Fonte:* Tratto da Imazio M, Brucato A; 2021 (open-access)



di uso comune nel trattamento della gotta e della pericardite, si sta rivelando un'opzione estremamente promettente. Qual è il meccanismo d'azione di questa molecola e quali sono gli effetti emergenti associati al suo impiego?

La colchicina è un farmaco lipofilo in grado di entrare liberamente nelle cellule e che viene eliminato attraverso la glicoproteina p. Tale glicoproteina non è presente sui neutrofili ove il farmaco si concentra anche se usato a basse dosi orali (0,5 mg/die) che migliorano la sua tollerabilità e sicurezza. La colchicina blocca la polimerizzazione dei microtubuli interferendo con diverse funzioni dei neutrofili (chemiotassi, fagocitosi, degranulazioni). Inoltre il farmaco inibisce in modo non selettivo l'assemblaggio dei componenti intracellulari dell'inflammasoma che si attivano nel corso dell'infiammazione promuovendo la genesi di citochine pro-infiammatorie, prima fra tutti l'interleuchina- 1 (IL-1; **figura**). La capacità della colchicina di concentrarsi nei granulociti neutrofili spiega come possa agire come antinfiammatorio di placca inibendo l'attivazione pro-infiammatoria di queste cellule che favorirebbe l'instabilizzazione delle placche aterosclerotiche e quindi la genesi di nuovi eventi cardiovascolari acuti.

Cosa dire della tollerabilità di colchicina? Quali effetti secondari dobbiamo aspettarci? Quali sono le eventuali preclusioni? Il basso dosaggio (0,5-1 mg) usato oggi in pressoché tutte le patologie dove colchicina è farmaco di elezione (artrite gottosa, pericardite, febbre mediterranea) e negli imponenti studi sulla sindrome coronarica, minimizza gli effetti indesiderati, soprattutto quelli gastrointestinali?

L'utilizzo di basse dosi di colchicina (0,5-1,0 mg/die) permette di migliorare la sua tollerabilità gastrointestinale e ridurre il rischio di altri effetti collaterali. In effetti la capacità del farmaco di concentrarsi nei granulociti neutrofili come precedentemente menzionato permette di utilizzare basse dosi senza comprometterne l'efficacia clinica.

Quali sono i risultati più rilevanti ottenuti nell'ambito dello studio LoDoCo2 in termini di prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari maggiori associati al trattamento con colchicina a basse dosi?

Indicazioni emergenti in ambito cardiovascolare sono rappresentate dall'impiego nelle sindromi coronariche acute e croniche per la prevenzione secondaria di eventi ischemici ricorrenti, basate principalmente sul risultato di 4 trial clinici maggiori.
Lo studio LoDoCo2 ha valutato in particolare l'efficacia e sicurezza della colchicina nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica mentre nello studio COLCOT sono state evidenziate un'efficacia e sicurezza analoghe anche nelle sindromi coronariche acute. Complessivamente questi studi hanno evidenziato come l'aggiunta della colchicina a bassa dose (0,5 mg/die) alla terapia convenzionale comprensiva di statine e antiaggreganti, riduce l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori di oltre il 30% (rischio relativo [RR] 0,65, IC 95% 0,52-0,82, 4 trial che hanno incluso 11.594 pazienti), principalmente per un effetto di riduzione dell'evenienza di nuovi infarti miocardici (RR 0,73, IC 95% 0,55-0,98), ictus (RR 0,47, IC 95% 0,28-0,81) e nuove rivascolarizzazioni miocardiche (RR 0,61, IC 95% 0,42-

0,89), ma senza impatto significativo sulla mortalità cardiovascolare.

Secondo alcuni Autori, lo studio LoDoCo2 suggerisce al cardiologo e al neurologo di perseguire un quarto target terapeutico, ovvero l'infiammazione, aggiungendo alla terapia standard colchicina con un costo praticamente risibile. È così, secondo lei?

Lo studio LoDoCo2, unitamente agli altri studi maggiori menzionati, in effetti ci permette di considerare la colchicina come un nuovo farmaco cardiovascolare per la prevenzione secondaria della malattia aterosclerotica. Tale farmaco è economico, sicuro alle basse dosi proposte ed efficace. L'efficacia è almeno pari a quella degli antiaggreganti e alle statine che utilizziamo comunemente nella pratica clinica per questi pazienti.

Tra gli end point secondari del trial vi è anche la riduzione del rischio di stroke. Che cosa ci può dire riguardo ai risultati ottenuti?

L'effetto di riduzione dell'evenienza dell'ictus ischemico è risultato particolarmente impressionante (RR 0,47, IC 95% 0,28-0,81). L'effetto è sicuramente in parte spiegabile con l'azione della colchicina come antinfiammatorio di placca, ma potrebbe essere altrettanto importante anche l'effetto di prevenzione della fibrillazione atriale messo in evidenza in alcuni studi clinici precedenti soprattutto nel post-operatorio dopo cardiochirurgia. L'effetto di riduzione dell'ictus ischemico è particolarmente significativo e meriterebbe studi specifici aggiuntivi mirati a questo endpoint.

Per concludere, quali sono le implicazioni pratiche dello studio LoDoCo2? Dosaggi, durata del trattamento, verifiche nel tempo?

Sulla base delle evidenze raccolte, la colchicina dovrebbe essere considerata come una nuova opzione terapeutica per la prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica, ma anche più in generale per la prevenzione secondaria di eventi cardiovascolari acuti che includono anche l'ictus ischemico. Alle basse dosi usate (0,5 mg/die) il farmaco è sicuro e generalmente ben tollerato e potrebbe essere utilizzato per terapie croniche di lunga durata proprio come avviene oggi per gli antiaggreganti e le statine. ◢

Si ricorda che a oggi l'impiego di colchicina in prevenzione cardiovascolare secondaria non è autorizzato dall'AIFA.

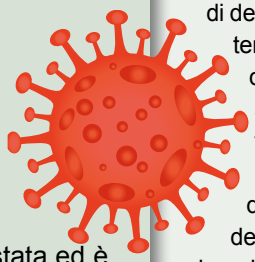
Bibliografia

1. Imazio M, Nidorf M. *Colchicine and the heart.* Eur Heart J. 2021 Jul 21;42(28):2745-2760. doi: 10.1093/eurheartj/ehab221. PMID: 33961006; PMCID: PMC8294843.
2. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, The SHK, Xu XF, Ireland MA, Lenderink T, Latchem D, Hoogslag P, Jerzewski A, Nierop P, Whelan A, Hendriks R, Swart H, Schaap J, Kuijper AFM, van Hessen MWJ, Saklani P, Tan I, Thompson AG, Morton A, Judkins C, Bax WA, Dirksen M, Alings M, Hankey GJ, Budgeon CA, Tijssen JGP, Cornel JH, Thompson PL; LoDoCo2 Trial Investigators. *Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease.* N Engl J Med. 2020 Nov 5;383(19):1838-1847. doi: 10.1056/NEJMoa2021372. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32865380.
3. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. *Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease.* J Am Coll Cardiol. 2013 Jan 29;61(4):404-410. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.027. Epub 2012 Dec 19. PMID: 23265346.
4. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, Pinto FJ, Ibrahim R, Gamra H, Kiwan GS, Berry C, López-Sendón J, Ostadal P, Koenig W, Angoulvant D, Grégoire JC, Lavoie MA, Dubé MP, Rhainds D, Provencher M, Blondeau L, Orfanos A, L'Allier PL, Guertin MC, Roubille F. *Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction.* N Engl J Med. 2019 Dec 26;381(26):2497-2505. doi: 10.1056/NEJMoa1912388. Epub 2019 Nov 16. PMID: 31733140.
5. Imazio M, Brucato A. *Dieci quesiti in tema di colchicina come "nuovo" farmaco cardiovascolare [Ten questions on colchicine as a "new" cardiovascular drug].* G Ital Cardiol (Rome). 2021 Jul;22(7):536-543. Italian. doi: 10.1714/3629.36104. PMID: 34175909.

Neuropatia peroneale in paziente con infezione da COVID-19

a cura di **Eleonora Cellura**

UOC Medicina Fisica e Riabilitativa, PO di Licata-ASP Agrigento



La **malattia da Coronavirus SARS-CoV-2** (COVID-19) è stata ed è tuttora la **pandemia più severa dell'ultimo secolo**. Analogamente ad altre epidemie occorse negli ultimi anni (SARS-CoV, MERS-CoV), **il quadro clinico è prevalentemente polmonare e respiratorio**. Tuttavia, diversamente da quanto accaduto per la SARS e la MERS nelle quali il tasso di complicanze neurologiche era relativamente basso, nel caso di COVID-19 ci sono evidenze crescenti circa la presenza di **complicanze neurologiche nel decorso della malattia**. Tale dato è emerso con forza fin dai primi mesi della pandemia: in aprile 2020, Mao et al. hanno descritto, su 214 pazienti ospedalizzati in Wuhan, 78 pazienti (36,4%) con manifestazioni neurologiche a carico del sistema nervoso centrale, del sistema nervoso periferico e del sistema muscolare. Complicanza neurologica più frequente è la Sindrome di Guillain-Barré e la neuropatia acuta motoria assonale (AMAN), ma altre complicanze neurologiche periferiche sono state descritte per meccanismi eziopatogenetici quali compressivo/ischemico o neuritico. **Lo studio è volto a descrivere il caso clinico di un paziente affetto da Covid-19 che ha presentato una complicanza neurologica periferica non descritta in letteratura scientifica fino alla trasmissione di questo lavoro.**

PRESENTAZIONE DEL CASO

Paziente di sesso maschile, 43 anni, affetto da ipertensione arteriosa e ipercolesterolemia, positivo al tampone naso-faringeo per analisi molecolare virus SARS-CoV-2, viene ricoverato presso Reparto di Medicina Interna dedicato ai pazienti affetti da COVID-19 per comparsa di febbre, tosse e dispnea; alla TAC torace evidenza di alcune aree di addensamento parenchimale a vetro smerigliato ai lobi superiori e inferiori; all'EGA lieve ipossiemia, agli esami ematochimici incremento degli indici di flogosi. Durante la degenza è stato sottoposto a ventilazione non invasiva in posizione prona. Dopo circa tre giorni dal ricovero il paziente ha presentato una sensazione di formicolio al piede destro con successivo deficit di flessione dorsale omolaterale. L'esame obiettivo neurologico era caratterizzato dalla presenza di andatura steppante a destra con deficit della dorsiflessione del piede destro e ipoestesia nella regione anteriore della gamba destra e del dorso del piede omolaterale.

DIMISSIONE E FOLLOW UP

Alla dimissione, il paziente è negativo al tampone naso-faringeo per analisi molecolare virus SARS-CoV-2 e in netto miglioramento per la sintomatologia respiratoria; persiste deficit stenico al piede destro per cui dopo circa un mese dalla dimissione, esegue esame elettromiografico con evidenza di intrappolamento del nervo peroneo comune destro a livello della testa del perone con riduzione della VCM (velocità di conduzione motoria) e caduta dell'ampiezza del potenziale motorio soprafibulare, assenza della componente sensitiva ed evidenza di attività di denervazione del muscolo tibiale anteriore destro ed estensore comune delle dita a destra. Il paziente in seguito a intensa terapia di riabilitazione e impiego di neurotrofici ha presentato un notevole recupero della sintomatologia parestesica e della dorsiflessione del piede dx con deambulazione autonoma.

CONCLUSIONI

La neuropatia peroneale può associarsi con l'infezione da COVID-19. Come dimostrato da altri studi, la posizione prona prolungata rappresenta un fattore di rischio, cosi come il sesso maschile. Altri fattori di rischio genetici e metabolici sono stati riportati quali obesità e diabete mellito. Fino all'avvento della pandemia odierna, il danno dei nervi periferici veniva considerato dalle Linee Guida Anestesiologiche e di Terapia Intensiva come una complicanza rara. Alcuni studi hanno dimostrato un meccanismo eziopatogenetico di tipo trombotico microvascolare, infiammatorio o come nel caso descritto, di tipo compressivo. Concludendo, la posizione prona insieme alla ventilazione non invasiva nei pazienti coscienti ha un importante ruolo nel miglioramento dell'ossigenazione, ma costituisce un fattore di rischio per il sistema nervoso periferico.

Bibliografia

• Han CY et al. *Brachial plexopathy as a complication of COVID-19*. BMJ Case Rep 2021; 14: e237459. doi:10.1136/bcr-2020-237459.

• Diprose WK et al. *Bilateral Upper Limb Neuropathies After Prone Ventilation for COVID-19 Pneumonia.* Neurology: Clinical Practice April 2021 vol. 11 no. 2 e211-e213 doi:10.1212/CPJ.0000000000000944.

• Brugliera L et al. *Nerve Compression Injuries After Prolonged Prone Position Ventilation in Patients With SARS-CoV-2: A Case Series*. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 2021;102: 359-62.

PEA, ALA e vitamina D3 nel trattamento delle NEUROPATIE PERIFERICHE

A cura di **Tommasina Russo, Carmine Marini**

Clinica Neurologica, PO S. Salvatore di L'Aquila;
Dipartimento di Medicina, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente,
Università degli Studi dell'Aquila

Le neuropatie sono malattie che colpiscono i nervi periferici determinando deficit sensitivi, motori o autonomici e spesso gravi disabilità. Sono malattie molto frequenti che interessano oltre il 10% dei soggetti anziani (1). Possono interessare prevalentemente la fibra nervosa (forme assonali) o il suo rivestimento mielinico (forme demielinizzanti) e determinare deficit sensitivi, motori o autonomici spesso distribuiti in modo sincrono e simmetrico alle estremità degli arti. L'interessamento delle piccole fibre sensitive determina parestesie, disestesie, iperalgesia, con dolore urente o trafittivo. Le cause possono essere molteplici: traumatiche, compressive, da infiltrazione neoplastica, carenziali, tossiche, dismetaboliche, immunologiche, paraneoplastiche e genetiche. La rimozione delle cause è fondamentale per la terapia. Antidepressivi e antiepilettici sono utili contro il dolore. La palmitoiletanolamide (PEA), l'acido alfa-lipoico (ALA) e la vitamina D3 sono validi presidi terapeutici.

PALMITOILETANOLAMIDE

La PEA è l'amide di un acido grasso endogeno in passato utilizzata per infezioni virali delle vie respiratorie e come antinfiammatorio (2). Svolge un effetto analgesico, antinfiammatorio e neuroprotettivo, agendo su diversi target del sistema nervoso centrale e del sistema immunitario [3]. Svolge un ruolo molto importante nel mantenimento della omeostasi della cellula e nel contrastare la reazione infiammatoria mediata da mastociti (4). L'azione neuroprotettiva riguarda l'ictus, traumi cranici e del midollo spinale, e malattie degenerative e dipende dalla riduzione dello stress ossidativo e del danno da radicali liberi agendo su recettori nucleari e in una certa misura su recettori degli endocannabinoidi (2,4). La PEA è scarsamente solubile in acqua e ciò ne rallenta l'assorbimento, ma sono disponibili prodotti in forma micronizzata o ultramicronizzata (PEA FM-Matrix) che permettono tempi di assorbimento minori e concentrazioni plasmatiche più elevate, con maggiore efficacia antinfiammatoria **(TABELLA 1)** (5).

ACIDO ALFA-LIPOICO

L'ALA (noto anche come acido tioctico) è un composto naturale e se ne conoscono 2 enantiomeri, uno levogiro e uno destrogiro. Funge da cofattore per diversi importanti complessi multienzimatici mitocondriali, migliora l'assorbimento del glucosio da parte delle cellule e modula l'attività di varie molecole e fattori di trascrizione. L'ALA e il suo derivato, l'acido diidrolipoico, hanno un effetto antiossidante diretto dovuto alla neutralizzazione dei radicali liberi che sono dannosi per il DNA, le proteine e i lipidi cellulari. L'acido diidrolipoico potenzia le proprietà antiossidanti dell'acido ascorbico, del glutatione e dell'ubichinone. Vi sono dati sull'efficacia dell'ALA nel ridurre i sintomi della neuropatia diabetica (6).

VITAMINA D3

La vitamina D3, metabolita attivo della vitamina D, conosciuta anche con il nome di calcitriolo, regola non solo l'omeostasi del calcio e fosforo, ma anche la proliferazione e differenziazione cellulare e gioca un ruolo chiave nella risposta del sistema immunitario e nella funzione del sistema nervoso. Il meccanismo d'azione è mediato dal suo recettore nucleare che agisce come un fattore di trascrizione. Tale recettore si trova praticamente in tutte le cellule e ciò spiega la molteplicità d'azione (7). Possiede un'azione di detossicazione del sistema xenobiotico, riduzione dello stress ossidativo, difesa antimicrobica, immunoregolazione, antinfiammatoria e antitumorale, prevenzione cardiovascolare. Recentemente è stato dimostrato in modelli animali che è in grado di ridurre la denervazione e di migliorare la funzione neurologica per cui può essere utile nelle malattie neurodegenerative (7,8). La vitamina D ha effetti positivi sulla secrezione e sensibilità all'insulina e sul controllo dell'emoglobina glicosilata e può essere utile in pazienti con diabete mellito per migliorare l'omeostasi del glucosio e prevenire la nefropatia, la retinopatia e le neuropatie (7).

COMBINAZIONE DI FARMACI

Recentemente è stato dimostrato un effetto di potenziamento della PEA-FM-Matrix se usata in associazione con ALA e vitamina D3 a scopo neuroprotettivo (9).
Studi clinici ne hanno dimostrato l'efficacia nella neuropatia diabetica, nella sindrome del tunnel carpale, nel dolore dell'articolazione temporo-mandibolare e nel dolore neuropatico artritico, post-erpetico e indotto dalla chemioterapia (9).

SINDROME DEL TUNNEL CARPALE

La sindrome del tunnel carpale (STC) è la causa più di comune di neuropatia da intrappolamento, con una prevalenza del 4%, maggiore nelle donne rispetto agli uomini (10). Dipende dalla compressione

del nervo mediano al canale del carpo. La diagnosi è effettuata sulla base di criteri clinici ed elettrofisiologici. La terapia è conservativa o chirurgica nei casi gravi, ma non è sempre chiaro quando porre l'indicazione per il trattamento chirurgico (10). In generale, il trattamento conservativo comprende la cura delle cause, come l'ipotiroidismo e il diabete, l'uso di tutori, la terapia fisica, farmaci antinfiammatori, vitamina B12, PEA e ALA (10). La PEA ha dimostrato un effetto antiedemigeno e analgesico utili nel trattamento conservativo della STC di grado lieve e moderato con un basso rischio di complicanze (10). È stata utilizzata efficacemente per STC nelle fasi iniziali e in altre neuropatie da compressione, alla dose giornaliera di 600 mg, ma secondo alcuni autori tale dose è insufficiente in casi più avanzati (11).

TABELLA 1 Il sistema FM-Matrix (Formula Modulazione-Matrice)

FM-Matrix è una miscela di oli vegetali aggiunti con specifici eccipienti che consentono una maggiore efficacia delle sostanze lipofile.
FM-Matrix è una tecnologia che fornisce maggiore solubilità e biodisponibilità di sostanze a bassa solubilità in acqua.
FM-Matrix assicura l'efficacia biologica dei componenti che sono preparati, sicuri e stabili.
FM Matrix è un eccellente sistema di rilascio.
FM Matrix è una soluzione ideale per evitare una produzione eccessiva di radicali mediati dai classici solventi e la principale causa di stress ossidativo.
FM Matrix è una tecnologia che ha raggiunto i risultati attesi in tutti i test in vitro e in vivo

Una dose giornaliera di 1.200 mg, protratta per due mesi si è dimostrata efficace nel trattamento di STC associata a diabete (12). Inoltre è riportato un miglioramento della sintomatologia clinica e una riduzione della latenza distale del nervo mediano all'elettroneurografia dopo 1 mese di trattamento sia con 600 che con 1.200 mg/die di PEA nei pazienti con STC di grado moderato (12).
In uno studio randomizzato controllato in aperto su 134 pazienti con STC di grado lieve–moderato, la somministrazione di ALA alla dose di 600 mg/die per 60 giorni ha ridotto significativamente il dolore notturno (12). In uno studio osservazionale multicentrico condotto in 34 centri italiani su 303 pazienti con STC, il trattamento con una combinazione di agenti neurotrofici contenenti ALA ha evidenziato al termine del follow-up un miglioramento generale dei sintomi e della compromissione funzionale, con una significativa riduzione del dolore sia notturno che diurno (13).

NEUROPATIA

Il diabete mellito rappresenta la causa di gran lunga più frequente di neuropatia. In uno studio osservazionale retrospettivo, 49 pazienti con diabete e segni clinici di neuropatia sono stati trattati con 600 mg/die di ALA orale associati a 600 mg/die di PEA. Lo studio ha dimostrato che la somministrazione orale di ALA e PEA consente di controllare i sintomi e gli indicatori biochimici di neuropatia diabetica dopo almeno 2 mesi di terapia. Inoltre, la terapia ha prodotto un rapido aumento dei livelli di HDL e un miglioramento della funzione renale tanto da suggerire il loro uso come biomarcatori di risposta alla terapia con ALA e PEA (14).
Secondo una recente metanalisi, le persone affette da diabete presentano benefici significativi in seguito a una regolare attività fisica. L'aggiunta di vitamina D produce una interazione positiva con l'esercizio fisico nel migliorare la neuropatia periferica e le ulcere cutanee (15). In pazienti diabetici, la vitamina D ha un impatto clinico positivo sui livelli di glucosio e di emoglobina glicosilata, sulla neuropatia diabetica, sulla retinopatia e sulla nefropatia. In uno studio randomizzato controllato su 67 pazienti, il trattamento con 5.000 UI di vitamina D nel primo gruppo e con 40.000 UI nel secondo, ha determinato dopo 24 settimane un miglioramento della neuropatia con le dosi più elevate (7).
La neuropatia periferica indotta da chemioterapia (CIPN) è un effetto collaterale comune di molti antineoplastici e spesso ne provoca una riduzione della dose, il passaggio a farmaci meno efficaci o addirittura l'interruzione della terapia. Uno studio osservazionale ha valutato l'efficacia dell'associazione di un integratore a base di acidi grassi e di PEA nel trattamento dei sintomi di CIPN in 146 pazienti con cancro al seno o al colon. Dopo 3 mesi di trattamento i pazienti con cancro al seno hanno avuto un miglioramento della neuropatia sensitiva nel 31,1% dei casi e di quella motoria nel 37,5% dei casi. Nei pazienti con cancro del colon gli stessi disturbi sono migliorati rispettivamente nel 16,9% e nel 20,0% dei casi (7).

DOLORE SCIATICO

La lombalgia è una condizione molto frequente che può provocare grave disabilità e alti costi sociali. Fino al 70% delle persone ha presentato lombalgia almeno una volta nella vita (16). In uno studio multicentrico, randomizzato, controllato, in doppio cieco, sono stati confrontati il trattamento con PEA micronizzata alla dose di 300 mg o 600 mg al giorno, oppure placebo, per 3 settimane su 636 pazienti con lombosciatalgia. La PEA è risultata efficace sia sul dolore che sulla disabilità (P <0,001), con un miglioramento nel gruppo con 300 mg/die rispetto al placebo e nel gruppo con 600 mg rispetto al dosaggio inferiore (17).
In un altro studio randomizzato, controllato, in doppio cieco, le stesse dosi di PEA (300 e 600 mg/die) sono state confrontate con placebo su 111 pazienti affetti da dolore sciatico trattato con terapia standard che in 58 pazienti era costituita da analgesici. Dopo 3 settimane di terapia si è osservata una significativa riduzione del dolore nei pazienti trattati con la dose più alta di PEA (P =0,03) rispetto al gruppo trattato con la dose bassa e al placebo. L'uso concomitante di analgesici non modificava il risultato. Non sono stati segnalati effetti

collaterali rilevanti o interazioni farmacologiche (17).
Una revisione sistematica ha valutato l'efficacia analgesica del trattamento con PEA in modelli animali, rispetto ad altre terapie farmacologiche o al placebo. Sono stati inclusi 38 studi, 21 con somministrazione orale di PEA e 17 con somministrazione locale. La PEA è risultata efficace nel ridurre il dolore nell'edema della zampa indotto dalla carragenina, nell'infiammazione vescicale e nella lesione del nervo sciatico, mentre solo pochi studi hanno valutato l'efficacia e la sicurezza della PEA sull'infiammazione indotta da chemioterapia (18).

FIBROMIALGIA

In uno studio è stata valutata l'efficacia terapeutica della duloxetina associata a pregabalin in pazienti affetti da fibromialgia e il possibile beneficio della PEA. In totale sono stati reclutati 80 pazienti in due fasi. Nella prima è stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo su 45 pazienti trattati con duloxetina e pregabalin per 6 mesi. La seconda fase ha riguardato 35 pazienti in cui veniva associata anche PEA micronizzata o PEA ultramicronizzata per 3 mesi. L'aggiunta della PEA a 3 mesi ha determinato un significativo miglioramento della dolorabilità e del numero di tender point e riduzione del dolore rispetto alla terapia basale (p <0,0001) (19).

CONCLUSIONE

Un sempre maggior numero di evidenze scientifiche dimostra che nella terapia delle neuropatie la PEA, l'ALA e oggi anche la vitamina D rappresentano valide risorse terapeutiche. I prodotti con PEA ultramicronizzata associata ad ALA e vitamina D3 costituiscono una notevole innovazione che garantisce migliori risultati grazie alla migliore farmacocinetica e ai fenomeni di potenziamento reciproco. ◢

Bibliografia

1. Cocito D. *Clinica e terapia delle neuropatie disimmuni.* Casa editrice SEEd srl. Torino, 2011
2. Petrosino S, Iuvone T, Di Marzo V. *N-palmitoyl-ethanolamine: Biochemistry and new therapeutic opportunities.* Biochimie. 2010; 92: 724-7.
3. Lo Verme J, Fu J, Astarita G et al. *The nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor-alpha mediates the anti-inflammatory actions of Palmitoylethanolamide*. Mol. Pharmacol 2005; 67: 15e19.
4.Skaper SD, Facci L, Barbierato M et al. *N-Palmitoylethanolamine and Neuroinflammation: a Novel Therapeutic Strategy of Resolution.* Mol Neurobiol. 2015; 52: 1034-42.
5.Gabrielsson L, Mattsson S, Fowler CJ. *Palmitoylethanolamide for the treatment of pain: pharmacokinetics, safety and efficacy*. Br J Clin Pharmacol. 2016; 82: 932-42.
6. Salehi B, Berkay Yılmaz Y, Antika G, Boyunegmez T, Mahomoodally MF, Lobine D, Akram M, Riaz M, Capanoglu E, Sharopov F, Martins F, Cho WC, Sharifi-RadJ. *Insights on the Use of Lipoic Acid for Therapeutic Purposes.* Biomolecules. 2019; 9: 356.
7. Gil Á, Plaza-Diaz J, Mesa MD. *Vitamin D: classic and novel actions.* Ann Nutr Metab. 2018; 72: 87-95.
8. Orme RP, Middleditch C, Waite L, Fricker RA. *The role of vitamin D3 in the development and neuroprotection of midbrain dopamine neurons.* Vitam Horm. 2016; 100: 273-97.
9. Morsanuto V, Galla R, Molinari C, Uberti F. *A new palmitoylethanolamide form combined with antioxidant molecules to improve its effectivess on neuronal aging.* Brain sciences 2020; 10: 457.
10. Conigliaro R, Drago V, Foster PS, Schievano C, Marzo VDI. *Use of palmitoylethanolamide in the entrapment neuropathy of the median in the wrist.* Minerva Med 2011; 102: 141–147.
11. Faig-Martì J, Martínez-Catassùs A. *Use of palmitoylethanolamide in carpal tunnel syndrome: a prospective randomized study.* J Orthop Traumatol 2017; 18: 451–5.
12. Assini A, Laricchia D, Pizzo R, Pandolfini L, Belletti M, Colucci M, Ratto S. *The carpal tunnel syndrome in diabetes: clinical and electrophysiological improvement after treatment with palmitoylethanolamide.* Eur J Neurol 2010; 17(Suppl. 3): 295.
13. Luchetti R, Tognon S, Cacciavillani M, Ronco S, Buzzelli N, Lanni G. *Observational multicentric survey on carpal tunnel syndrome: demographic and clinical data from 34 Italian centers.* Eur Rev Med Pharmacol Sci 2017; 21: 460-469.
14. Pieralice S, Vari R , Minutolo A, Maurizi AR, Fioriti E, Napoli N, Pozzilli P, Manfrini S, Maddaloni E. *Biomarkers of response to alpha-lipoic acid + palmitoiletanolamide treatment in patients with diabetes and symptoms of peripheral neuropathy*. Endocrine. 2019; 66: 178-84.
15. Jenkins DW, Jenks A. *Exercise and Diabetes: A Narrative Review*. J Foot Ankle Surg 2017; 56: 968-74.
16. Cruccu G, Di Stefano G, Marchettini P, Truini A. *Micronized Palmitoylethanolamide: A Post Hoc Analysis of a Controlled Study in Patients with Low Back Pain – Sciatica.* CNS & Neurological Disorders - Drug Targets 2019; 18: 491-5.
17. Guida G, de Martino M, de Fabiani A et al. *Palmitoylethanolamide (Normast) in chronic neuropathic pain caused by compressive-type lumbar sciatica: A multicenter clinical trial*. Dolor 2010; 25: 35-42.
18. Soliman N, Haroutounian S, Hohmann A G et al. *Systematic review and meta-analysis of cannabinoids, cannabis-based medicines, and endocannabinoid system modulators tested for antinociceptive effects in animal models of injuryrelated or pathological persistent pain*. Pain 2021;162: S26–S44.
19. Del Giorno R, Skaper S, Paladini A, Varrassi G, Coaccioli S. *Palmitoylethanolamide in Fibromyalgia: Results from Prospective and Retrospective Observational Studies.* Pain Ther 2015; 4: 169–78.

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.

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%. E' 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; • inibizione 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. E' 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 e' 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

ACARPIA FARMACEUTICI S.r.l. Viale L. Majno, 18 20129 – Milano (Italia)

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: 14 Marzo 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Gennaio 2022

IN BREVE

L'igienizzazione delle mani è di estrema attualità: costituisce infatti uno dei fondamentali strumenti di prevenzione della pandemia da COVID-19 (ma non solo) a cui sono stati dedicati, negli ultimi due anni, linee guida in ambito nazionale e internazionale.

Ma il lavaggio delle mani potrebbe "nascondere" significati (e sentimenti) che vanno ben oltre la prevenzione delle malattie trasmissibili. Lo spunto viene da uno studio multicentrico di recente pubblicazione che apre a riflessioni che spaziano dalla biologia evolutiva alla cultura, dalle neuroscienze alla religione

L'AUTORE

Cesare Peccarisi

Redazione;
Responsabile comunicazione scientifica Società Italiana di Neurologia

Il LAVAGGIO DELLE MANI non solo una misura di prevenzione

Che cosa si cela dietro questo comune atto quotidiano?

Secondo uno studio pubblicato su *Frontiers in Human Neurosciences* (1) dai ricercatori dell'Università francese di Grenoble, di quella belga di Lovanio, di quella olandese di Amsterdam e della Ohio State University di Columbus negli Stati Uniti, diretti da Hanyi Xu della Catholic University of Louvain, i cosiddetti NOVAX potrebbero essere condannati a vivere un grave senso di colpa perché, negando la pandemia, disattendono, oltre la necessità della vaccinazione, anche le misure di prevenzione universalmente riconosciute fra cui il frequente lavaggio delle mani (2).

L'igienizzazione delle mani è uno dei fondamenti della prevenzione della pandemia da SARS-CoV-2 a cui il Ministero della Salute ha dedicato fin dall'anno scorso specifiche linee guida indicandone la necessità prima e dopo le abituali azioni quotidiane (3). Lo stesso ha fatto la FDA che definisce il lavaggio delle mani con sapone per almeno 20 secondi una fondamentale misura di prevenzione soprattutto dopo l'uso del bagno, prima di mangiare o dopo averle usate per un colpo di tosse o per soffiarsi il naso (4). Le ha fatto eco la stessa OMS che ha ufficializzato in tutto il mondo l'importanza di tale norma igienica (5) la cui validità era peraltro già stata dimostrata da anni dall'University of Michigan-School of Public Health per malattie trasmissibili con benefici evidenti per quelle gastroenteriche e respiratorie nella misura rispettivamente del 31 e del 21% (6).

IL SENSO DI COLPA

Il 5 maggio dell'anno scorso è stata celebrata la Giornata mondiale dell'igiene delle mani (7), ma al di là della prevenzione pandemica lo studio policentrico da cui siamo partiti ha evidenziato un aspetto del tutto inedito dell'atto del lavaggio delle mani e cioè la sua correlazione con il senso di colpa, stato emotivo caratterizzato con chiarezza dal criminologo americano Robert D. Hare della British Columbia University nel suo libro *Without Conscience The Disturbing World of the Psychopaths Among Us* (8) che torna ora di struggente attualità con personaggi come Putin che nella classificazione stilata da Hare potrebbero rientrare benissimo fra gli psicopatici pienamente consci delle conseguenze delle proprie azioni e delle differenze fra il bene e il male, ma così terribilmente egocentrici e privi di remore da essere incapaci di empatia per il prossimo.

Poiché, come vedremo, i risultati dello studio da cui siamo partiti indicano che l'atto del lavarsi le mani riduce il senso di colpa (9) viene da chiedersi se la sempre più diffusa pratica del lavaggio delle mani indotta dalla pandemia indebolirà il senso di colpa nel mondo.

Il lavaggio delle mani è sempre stato un aspetto focale delle cerimonie religiose

Richard Westall
1765 - 1836
Lady Macbeth sleepwalking

Attribuito a
Gian Giacomo Manecchia
1597-1657
Ponzio Pilato si lava le mani

perché induce un'associazione psicologica fra purezza corporea e purezza morale.
Non è ancora chiaro se rientri nella teoria della cosiddetta mente incarnata (10), cioè dell'embodiment cognitivo, l'ipotesi che vede i comportamenti cognitivo-comportamentali come correlazione fra varie competenze cerebrali, il corpo e l'ambiente unite dalla percezione, dove la mente, che esiste sempre come entità fusa con il corpo, integra la situazione estemporanea dell'organismo in funzione dell'interazione di questo con l'ambiente.
Uno studio del gruppo della North Dakota State University diretto da Laura E. Thomas (11) ha già indicato da una decina d'anni la possibilità che i movimenti esercitino un'influenza inconscia sulla cognitività e secondo la loro teoria dell'embodied cognition guidando i pazienti a compiere determinati movimenti è possibile guidare il loro insight. Lo studio dimostrava ad esempio che gli studenti che gesticolano durante l'apprendimento "afferrano" meglio i concetti. Tutti noi parlando gesticoliamo, allargando le braccia, indicando, tagliando l'aria con la mano per dare più enfasi a un'affermazione, indicando per puntualizzare aspetti salienti del discorso: tutti questi gesti non solo aiutano a comunicare idee agli altri, ma aiutano a parlare anche gli stessi relatori perché stimolano la loro cognitività ed emotività.

MACBETH EFFECT

In quest'ottica la percezione sensoriale del lavarsi le mani rientrerebbe nella formazione cognitiva della mente e ciò spiegherebbe perché per secoli lavarsi le mani è stato simbolo del pulirsi la coscienza dalle colpe.
Ponzio Pilato è il prototipo di questo concetto a cui gli autori dello studio accostano Lady Macbeth che nella tragedia di Shakespeare continua a lavarsi compulsivamente le mani per liberarsi dalla colpa di aver complottato all'omicidio del Re Duncan di Scozia, tant'è che si parla di "Macbeth effect" ad indicare la necessità di purificarsi attraverso il lavaggio delle mani quando si percepisce che la propria integrità morale vacilla.
Inoltre l'effetto Macbeth si associa da un lato a una maggiore necessità di pensieri astratti di pulizia e dall'altra a un maggior desiderio di prodotti di pulizia e di salviette antisettiche.
La necessità di puri pensieri di pulizia correla con quanto osservato nello studio in cui ad alcuni studenti veniva chiesto di pensare a una malefatta commessa nei confronti di qualcuno a loro affettivamente vicino di cui si vergognavano e poi erano sottoposti a questionari neuropsicologici che valutavano il loro senso di colpa e la loro prosocialità che notoriamente aumenta in chi si sente in colpa (1).
I soggetti erano divisi in vari gruppi: nel primo si lavavano le mani prima dei test, nel secondo non se le lavavano, nel terzo dovevano osservare filmati in cui qualcuno scriveva sulla tastiera di un computer e nel quarto, filmati in cui qualcuno si lavava le mani.
I punteggi relativi al senso di colpa del primo gruppo e dell'ultimo sono risultati inferiori a quelli degli altri due indicando che sia l'effettivo lavaggio, sia la sola osservazione di tale atto riducono il senso di colpa, ma in chi si lavava davvero l'effetto era ancora più marcato.
L'atto del lavarsi è la punta di un iceberg che affonda le sue radici nell'esperienza sensitivo-motoria che attiva il concetto di pulizia e purezza, mentre il semplice osservarlo rimanda a un processo di tipo empatico dei neuroni specchio (12) che induce un effetto simile, ma meno marcato (13).

VACCINATION HESITANCY

Resta un'ultima considerazione sul fenomeno NOVAX di cui il lavaggio delle mani è solo un aspetto marginale: il timore e il rifiuto della vaccinazione a cui un'apposita Task Force europea (EAN NeuroCOVID-19 Task Force) che conta anche 7 centri italiani (3 a Milano, 2 a Pavia e 1 a Torino e a Reggio Emilia) ha dedicato un articolato position paper focalizzato sulle patologie neurologiche croniche (14) indicando come i principali timori per la vaccinazione siano in primis peggioramento della propria condizione e poi insorgenza di effetti collaterali e interazioni farmacologiche con i trattamenti in corso. Si tratta soprattutto di soggetti con SM e patologie autoimmuni, mentre i meno scettici sono quelli con SLA, lesioni midollari, traumi

cranici e patologie neuroncologiche. Il ruolo dei neurologi nel superamento di tali scetticismi è cruciale e una mancata sorveglianza degli studi di post-marketing e di sicurezza sarebbe un po' come lavarsi le mani davanti alle preoccupazioni di un'elevata percentuale di pazienti (84%).

Referenze bibliografiche

1. Xu H et al. *Washing the guilt away: effects of personal versus vicarious cleansing on guilty feelings and prosocial behavior.* Front Hum Neurosci 28 February 2014. https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00097
2. https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/ public-health/stay-healthy-practical-information_en
3. https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?area=nuovoCoronavirus&id=5570&lingua=italiano&menu=vuoto
4. https://www.fda.gov/news-events/fda-insight/fda-insight-hand-hygiene-during-covid-19
5. https://www.who.int/southeastasia/news/detail/15-10-2020-handwashing-an-effective-tool-to-prevent-covid-19-other-diseases#:~:text=With COVID-19 transmission,others around us safe
6. Aiello AE et al. *Effect of hand hygiene on infectious disease risk in the community setting: a meta-analysis.* Am J Public Health 2008 Aug; 98(8):1372-81, doi: 10.2105/AJPH.2007.124610. Epub 2008 Jun 12
7. https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_5_1.jsp?lingua=italiano&id=501
8. https://www.guilford.com/books/Without-Conscience /Robert-Hare/9781572304512
9. Zhong C-B, Liljenquist K. Washing Away Your Sins: Threatened Morality and Physical Cleansing. Science 2006; 313 (5792): 1451-1452; DOI: 10.1126/science.1130726, Erratum: DOI: 10.1126/science.aaa2510
10. Fuchs T. The *Circularity of the Embodied Mind.* Front Psychol 2020; https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.01707
11. Thomas LE, Lleras A. *Swinging into thought: Directed movement guides insight in problem solving.* Psychonomic Bulletin & Review 2009; 16: 719–723.https://doi.org/10.3758/PBR.16.4.719
12. Gallese V, Lakoff G. *The brain's concepts: the role of the sensory-motor system in conceptual knowledge.* Cogn Neuropsychol 2005; 22: 455–479. doi: 10.1080/02643290442000310
13. https://www.frontiearsin.org/research-to-pics/29891/what-can-we-make-of-theories-of-embodiment-and-the-role-of-the-human-mirror-neuron-system-an-endurin
14. Rakusa M et al. *COVID-19 vaccination hesitancy among people with chronic neurological disorders: A position paper.* Eur J Neurol 2022; 00:1–10, DOI: 10.1111/ene.15368

Mani e cervello

Una lunga e comune storia evolutiva

Commento all'articolo di Cesare Peccarisi

Giorgio Sandrini

Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Università di Pavia

L'interessante articolo di Peccarisi solleva alcuni interrogativi sul legame tra cervello, linguaggio e mani, dato che troppo spesso, queste ultime sono state considerate una semplice quanto fondamentale appendice motoria. Il fatto che le specie animali più evolute, ovvero i primati, siano in possesso di un uso delle mani, sconosciuto ad altre specie e che implica, ad esempio, la capacità di utilizzo di oggetti, può far pensare a una discontinuità evolutiva. Si potrebbe ritenere che, come per il cervello, anche per le mani vi sia stato un salto evolutivo, vedendo l'uso straordinario che sa farne un pianista virtuoso. **Sappiamo come, in realtà, per la scienza il processo evolutivo vada sempre letto come un continuum e in tal caso la differenza la farebbe, da una parte l'evoluzione del cervello, dall'altra la sua straordinaria plasticità che consente rilevanti modificazioni nei network cerebrali a seguito di processi di apprendimento e culturalizzazione.**

Ci si è spesso domandati quali siano i punti di completa differenziazione tra l'uomo e i primati non umani, viste le numerosissime analogie che contraddistinguono in entrambi varie funzioni anche complesse. La risposta potrebbe apparire piuttosto scontata dato che il linguaggio, nelle sue articolazioni estremamente complesse che conosciamo, caratterizza esclusivamente l'uomo. Che il linguaggio abbia poi consentito di sviluppare altre importanti e complesse funzioni cerebrali potrebbe apparire altrettanto scontato. Vi sono, tuttavia, alcuni punti in particolare che meritano una riflessione. Il primo punto riguarda, come si diceva, il fatto che si possa parlare o meno di "salto ontologico", dato che i processi evolutivi avvengono per gradi. In tal senso, se noi consideriamo che il linguaggio è ritenuto il più alto esempio dei processi di lateralizzazione emisferica, appare interessante osservare che tali processi, anche se in forma embrionale, sono presenti anche nelle specie che si collocano ai gradini più bassi della scala filogenetica. Il secondo punto riguarda l'interconnessione tra processi evolutivi. Sappiamo, per quanto riguarda alcuni sensi, che essi hanno avuto in certe specie un'evoluzione molto più avanzata di quanto sia avvenuto nell'uomo, come nella classica esemplificazione della vista dell'aquila. Il limite di questo approccio è rappresentato dal fatto che esiste una stretta interdipendenza, in particolare per certe funzioni, che spesso vanno ben al di là di quello che comunemente si immagina. **Il linguaggio nasce si ritiene, dall'esigenza di migliorare il livello di comunicazione, fondamentale nello sviluppo della socialità, ma anche nei meccanismi di difesa e protezione dell'individuo e della specie.**

I processi di lateralizzazione emisferica rispondono a un'esigenza di un migliore utilizzo del tessuto cerebrale, perché consentono lo sviluppo di più funzioni specializzate. Essi rispondono, sin dalle prime tappe evolutive nei vertebrati, a esigenze legate alla socialità (comportamenti di fuga, ricerca di cibo, eccetera). Curiosamente vi è una concordanza assoluta di prevalenza di dominanza emisferica dallo stesso lato nelle specie in cui il comportamento sociale

sincrono e omogeneo è molto importante, come si verifica nei pesci che vivono in banco e che devono sfuggire al predatore con movimenti omogenei e sincroni di tutto il gruppo (1), mentre nelle specie solitarie di pesci la prevalenza di un emisfero sull'altro pare avvenire in forma più casuale. Chiarito perché l'asimmetria emisferica sia utile anche nelle specie non dotate di arti, quali appunto i pesci, **ci si può domandare quali principi evolutivi abbiano favorito la prevalenza d'uso di una mano rispetto l'altra e come poi tale prevalenza sia stata culturalizzata.** Gli studi paleoneurologici condotti sugli ominidi a partire dalle specie più antiche (l'*Homo antecessor* è vissuto oltre 800.000 anni fa) evidenziano che **un ruolo cruciale avrebbe avuto il passaggio al bipodalismo, coinciso con profonde modificazioni vertebrali e verosimilmente spinali che avrebbero poi favorito lo sviluppo del linguaggio** (2). Parallelamente si sono innestate modificazioni profonde a livello osteo-articolare e dei tessuti molli, ma verosimilmente nel contempo anche del controllo neurale, a livello delle mani, e tale processo avrebbe avuto inizio comune in antenati dello scimpanzé e degli ominidi diversi milioni di anni fa (3). Questi processi hanno poi riguardato in misura diversa le due specie, in particolare per quanto riguarda l'allungamento delle dita e il ruolo del pollice che ha fatto della mano umana un unicum in natura (4). È evidente che tale evoluzione ha portato vantaggi enormi nella manipolazione e creazione di oggetti, a iniziare da quelli primitivi usati per la caccia e il combattimento e che la lateralizzazione ha reso estremamente più efficienti tali attività (5) e il pollice è l'elemento che più influisce sull'identificazione della lateralità della mano (6). Ci si potrebbe domandare perché l'uomo sia nel 90% dei casi destrimane dato che a differenza dei pesci che vivono in un banco non deve avere un comportamento sincronizzato con i suoi simili. Corballis (7) ha ipotizzato che, dati i rapporti esistenti tra linguaggio e gestualità, sia proprio la spiccata lateralizzazione di questa funzione che abbia favorito lo sviluppo di questo pattern e del resto è noto l'uso prevalente della mano dominante nella gestualità. Qualcuno ha rovesciato il quesito domandandosi perché esistano i mancini (8). **Un'ipotesi potrebbe essere che questo polimorfismo sia da un punto di vista evolutivo in ogni caso vantaggioso, dato che i mancini sarebbero stati favoriti nei comportamenti di combattimento, come in fondo indirettamente confermano le migliori performance dei mancini in molte attività sportive** (9). Perché allora avercela con i mancini? Fino a pochi decenni or sono era comune la prassi di cercare di correggere il mancinismo, ad esempio nella scrittura, e non si può escludere che vi possa essere un legame con quanto appena detto. Probabilmente incontrare un mancino accresceva le possibilità di soccombere in combattimento e questo, in parte, potrebbe spiegare perché il lato sinistro è da sempre demonizzato tanto da permeare il linguaggio comune (si parla ad esempio di luogo sinistro, tiro mancino, eccetera), ma soprattutto la cultura. Più probabilmente giocano e hanno giocato un ruolo rilevanti fattori di lateralizzazione emisferica dei processi emotivi per cui tendiamo, come gli antichi aruspici romani, a giudicare più negativamente stimoli visivi, ma anche di altro tipo, che provengano dal lato sinistro (10). Il problema riguarda in quale misura la "demonizzazione" del lato sinistro sia frutto di una culturalizzazione dei fattori neuropsicologici che sono alla base dei processi di lateralizzazione, dato che la quasi totalità delle religioni identifica il lato destro come quello del sacro e il sinistro come quello del profano, se non del demonio (11). Tale lettura si trova anche nelle religioni/filosofie orientali, ad esempio nell'induismo, dove la mano sinistra della divinità simboleggia la distruzione. È interessante notare che i pazienti tibetani di una delle poche, forse l'unica, religione che privilegia il lato sinistro rispondono tuttavia ai test di valenza affettiva spaziale come quelli delle altre religioni (12) a indicare che la lateralizzazione emisferica in termini di "embodied cognition" è in qualche maniera transculturale, anche se è verosimile che essa abbia fortemente condizionato i processi di culturalizzazione.

In conclusione, mani e cervello interagiscono tra di loro da milioni di anni in un dialogo dove i rapporti tra biologia e cultura sono spesso non ben definibili, ma alla cui comprensione le neuroscienze stanno dando degli apporti di grande interesse.

Bibliografia

1. Miletto Petrazzini ME et al. *Brain and Behavioral Asymmetry: A Lesson From Fish.* Frontiers in Neuroanatomy 2020; Vol.14; Article 11: 1-22.
2. Meyer MR, M. Haeusler M. *Spinal cord evolution in early Homo.* Journal of Human Evolution2015; 88: 43e53.
3. Tocheri MW et al. *The evolutionary history of the hominin hand since the last common ancestor of Pan and Homo.* J Anat 2008; 212, pp544–562 doi: 10.1111/j.1469-7580.2008.00865.x
4. Almécija S, Smaers JB, Jungers WL. *The evolution of human and ape hand proportions.* Nat Commun 2015 Jul 14; 6: 7717. doi: 10.1038/ncomms8717.
5.Bardo A et al. *The implications of thumb movements for Neanderthal and modern human manipulation.* Sci Rep 2020; Nov 26; 10(1): 19323. doi: 10.1038/s41598-020-75694-2.
6. Conson M et al. *"Mind the thumb": Judging hand laterality is anchored on the thumb position.* Acta Psychol (Amst). 2021 Sep; 219: 103388. doi: 10.1016/j.actpsy.2021.103388. Epub 2021 Aug 13.
7. Corballis MC. *Lateralization of the human brain.* Prog Brain Res. 2012; 195: 103-21. doi: 10.1016/B978-0-444-53860-4.00006-4.
8. Llaurens V, Raymond M, Faurie C. *Why are some people left-handed? An evolutionary perspective.* Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2009; Apr 12; 364(1519): 881-94. doi: 10.1098/rstb.2008.0235.
9. Connor JD et al. *Performance Advantages of Left-Handed Cricket Batting Talent.* Frontiers in Psychology 2020; Volume 11: Article 1654.
10. Demaree HA, Everhart DE, Youngstrom EA, Harrison DW. *Brain lateralization of emotional processing: historical roots and a future incorporating "dominance".* Behav Cogn Neurosci Rev. 2005 Mar; 4(1): 3-20. doi: 10.1177/1534582305276837.
11. Fabbro F, Fabbro A, Crescentini C. *Contributions of Neuropsychology to the Study of Ancient Literature.* Front Psychol 2018 Jun 28; 9: 1092. doi: 10.3389/fpsyg.2018.01092. eCollection 2018.
12. Li H, Cao Y. *The Body in Religion: The Spatial Mapping of Valence in Tibetan Practitioners of Bön.* Cogn Sci 2019 Apr; 43(4): e12728. doi: 10.1111/cogs.12728.

52° CONGRESSO SOCIETÀ ITALIANA DI NEUROLOGIA

Sin
SOCIETÀ ITALIANA DI NEUROLOGIA

FONDAZIONE SOCIETÀ ITALIANA DI NEUROLOGIA
Sin

Milano, 3-6 Dicembre 2022

MiCo Milano Congressi - GATE 14
Via Gattamelata, 5

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA SIN

SienaCongress
Via del Rastrello 7 - 53100 Siena
Tel. 0577 286003 - Fax 0577 282731
email: info@neuro.it - www.neuro.it

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