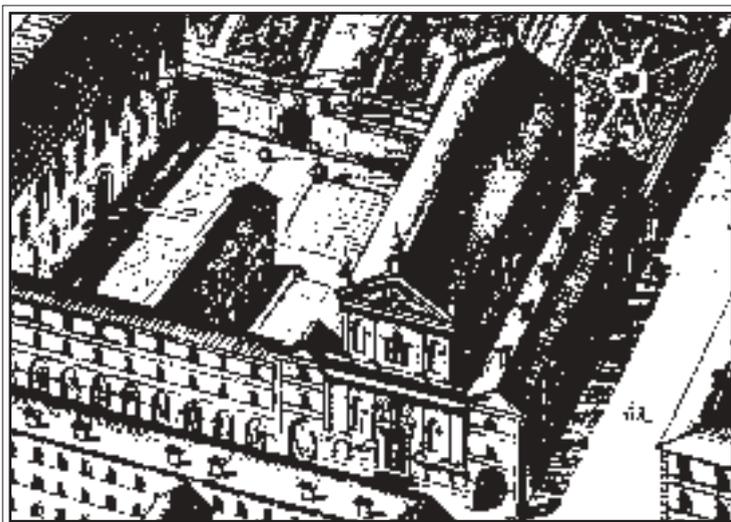




Giornale *della*
Accademia *di* Medicina
di Torino



Anno CLXXVI

2013

GIORNALE
DELLA
ACCADEMIA DI MEDICINA
DI TORINO

Comitato di Redazione

Giorgio Agati	Guido Filogamo
Alberto Angeli	Gian Franco Pagano
Paolo Arese	Alessandro Pileri
Alessandro Bargoni	Giuseppe Poli
Teresa Cammarota	Nicola Riccardino
Renato Cirillo	Gian Luca Sannazzari
Alessandro Comandone	Francesco Scaroina
Edmondo Comino	

Direttore Responsabile

Giancarlo Isaia

ACCADEMIA DI MEDICINA DI TORINO

Ufficio di Presidenza

<i>Presidente:</i>	Alessandro Comandone
<i>Vice Presidente:</i>	Giancarlo Isaia
<i>Segretario:</i>	Teresa Cammarota
<i>Amministratore:</i>	Francesco Scaroina
<i>Bibliotecario:</i>	Paolo Arese
<i>Consiglieri:</i>	Alessandro Bargoni Giuseppe Boccuzzi
<i>Consigliere delegato per i rapporti con l'Università:</i>	Giuseppe Poli
<i>Past President:</i>	Alberto Angeli

SommARIO

PARTE I

Elenco dei Presidenti della Società Medico-Chirurgica e dell'Accademia di Medicina di Torino	11
Elenco dei Soci	13

PARTE II

Sedute dell'Accademia di Medicina, anno 2013	29
---	-----------

PARTE III

Relazioni presentate nelle sedute ordinarie

Alberto Angeli

Relazione del Presidente alla seduta inaugurale dell'Accademia Anno 2013/2014	37
--	-----------

*Sebastiano Andò, Ines Barone, Cinzia Giordano,
Daniela Bonofiglio, Stefania Catalano*
Adipochine e carcinoma mammario: ruolo della leptina 45

Gianni Bona, Carla Guidi
**La nuova era delle vaccinazioni:
dall'immunizzazione individuale alla protezione collettiva** 62

Giovannella Baggio, mauro Bussolotto, Stefania Basili
**La medicina di genere:
una emergente realtà nel nuovo millennio** 71

*Fiorenzo Gaita, Natascia Cerrato, Carla Giustetto,
Chiara Scrocco, Elena Gribaudo*
Morte improvvisa in cuore “sano” 81

*Giancarlo Isaia, Giorgia Fornelli, margherita marchetti,
Lorenzo marchese, Paola Porrino, Elena Spertino*
Danni ossei ed extraossei dell'ipovitaminosi D 96

Luigi massimino Sena
Arte e tiroide 111

Renato Coda
Il significato delle raffigurazioni di gozzo nell'arte europea 123

Guido Bongioannini

Le tumefazioni cervicali: un approccio multidisciplinare 129

Andrea Nani, Andrea E. Cavanna

Neuropsichiatria e neurocultura 138

Patrizio Prati, Leonardo Scarzella, Ugo Riba

**L'ecografia cerebrale transcranica nella diagnosi precoce
della malattia di Parkinson** 171

Andrea Giuliano

Impronte digitali: passato e presente del metodo dattiloscopico 189

Paola Bonfante, Mara Novero

I microbiota e la salute: dall'uomo alle piante e viceversa 196

maria Lodovica Gullino

**Difesa delle colture e protezione dell'ambiente
e dei consumatori: problemi e soluzioni nei Paesi industrializzati
e in quelli in via di sviluppo** 207

Carlo Gulotta, Emiliano Gatti, Laura maugeri

Reattività bronchiale e condizioni atmosferiche 220

PARTE IV

Relazioni dei giovani colleghi che hanno conseguito i premi di Laurea

*Federica Pivaro, mario Bo, Gianfranco Fonte,
martina Bonetto, Chiara Comi, Veronica Giorgis,
Lorenzo marchese, Gianluca Isaia, Guido maggiani,
Elisabetta Furno, Yolanda Falcone, Giancarlo Isaia*

Premio “Gianpiero Gaidano” 2011/2012

Tesi di Laurea premiata dalla Fondazione Piera, Pietro e Giovanni Ferrero
in collaborazione con l’Accademia di Medicina di Torino

**Caratteristiche clinico-demografiche e variabili associate
alla degenza protratta in anziani ricoverati
in unità mediche ospedaliere** 237

*matteo Bianco, Paola Destefanis, Renato Carignola,
Umberto Barbero, Valeria Data, Roberto Pozzi,
Carlo Albera, Fiorenzo Gaita*

Premio “Italo Arneodo” 2011/2012

Tesi di Laurea premiata in collaborazione con l’Accademia di Medicina di Torino

**Echocardiographic assessment of cardiovascular response
to the effort in systemic sclerosis patients** 252

*Vittoria Basile, Silvia De Francia, Antonio D’Avolio,
Francesca De martino, Elisa Pirro, Arianna Ardito,
Barbara Zaggia, Francesca Piccione, Jessica Cusato,
massimo Terzolo*

Tesi di Laurea premiata con la Menzione d’Onore
del Consiglio di Presidenza dell’Accademia di Medicina di Torino

**Implicazioni cliniche di un approccio farmacogenetico
alla terapia con mitotane in pazienti
affetti da carcinoma surrenalico** 269

PARTE V

Relazioni del Convegno organizzato dalla Fondazione Ferrero “Invecchiamento di successo: un approccio multidisciplinare” Alba, 7-8 novembre 2013

Giuseppe Bellelli, Alessandra Anzuini, Giorgio Annoni

Il delirium come marcatore di vulnerabilità nell’anziano 291

Luca Bonfanti

Cellule staminali e malattie neurodegenerative: scienza ed etica 305

marcello Cesa-Bianchi, Carlo Cristini

L’anziano e le sue potenzialità creative 317

Alessandra Fabbri

Alimentazione e terza età 331

mario Fulcheri, Danilo Carrozzino

**Ambiguità e coraggio tra invecchiamento e successo:
una prospettiva scientifica complessa** 341

Giorgio Giaccone, Emanuela moderna, Veronica Redaelli

**Malattia di Alzheimer e invecchiamento cerebrale:
analogie e differenze del quadro neuropatologico** 350

*Giancarlo Isaia, Enrica Grisoglio, Luca Agosta,
Annalisa mastrapasqua, Paola Porrino, Roberto Gallina,
Elena menditto, maria Giordano, Vittoria Tibaldi*
Prevenzione delle cadute e delle fratture 364

Alessandra marengoni, Diana Bertoni, Debora Rizzuto
**Epidemiologia dell'invecchiamento:
fattori protettivi e di rischio associati alla longevità** 377

Alessandro Nobili, Luca Pasina, Pier mannuccio mannucci
**Il problema emergente della multimorbilità
e della politerapia nell'anziano** 388

Ettore Bologna, mario Strola
**Invecchiamento di successo:
l'esperienza della Fondazione Ferrero** 406

Jose Vina, Gloria olaso
**Ageing is normal: physiology of ageing
and its modulation by physical activity** 417

PARTE VI

Tesi di Laurea vincitrice del Premio Fondazione Ferrero Onlus in memoria del Prof. Gianpiero Gaidano Anno Accademico 2012/2013	427
Tesi di Laurea vincitrice del Premio in Memoria del Dott. Italo Arneodo Anno Accademico 2012/2013	428
Tesi di Laurea vincitrice della Menzione d’Onore del Consiglio di Presidenza dell’Accademia di Medicina Anno Accademico 2012/2013	429
Sito web dell’Accademia di Medicina di Torino	431
Norme redazionali per la pubblicazione sul “Giornale dell’Accademia di Medicina di Torino”	433
Indice degli Autori	435

*PRESIDENTI DELLA SoCIETÀ
mEDICO-CHIRURGICA DI TORINO*

1842-1844 Bernardino Bertini

1845-1846 Alessandro Riberi

*PRESIDENTI DELL'ACCADEMIA
DI mEDICINA DI TORINO*

1846	Alessandro Riberi	1883-1885	Carlo Reymond
1846-1849	Giovanni Giacomo Bonino	1885-1887	Domenico Tibone
1849-1851	Secondo Giovanni Berruti	1887-1889	Giacomo Gibello
1851-1853	Luigi Battalia	1889-1891	Maurizio Reviglio
1853-1855	Filippo Demichelis	1891-1892	Gaetano Arena
1855-1857	Paolo Andrea Carmagnola	1892-1893	Giulio Bizzozero
1857-1859	Lorenzo Girola	1893-1895	Angelo Mosso
1859-1860	Giovacchino Fiorito	1895-1897	Cesare Lombroso
1860-1863	Carlo Demaria	1897-1899	Gerolamo Mo
1863-1864	Benedetto Trompeo	1899-1901	Edoardo Perroncito
1864-1866	Giovanni Demarchi	1901-1903	Camillo Bozzolo
1866-1869	Francesco Telesforo Pasero	1903-1905	Icilio Guareschi
1869-1871	Giovanni Stefano Bonacossa	1905-1907	Luigi Pagliani
1871-1873	Gaetano Pertusio	1907-1909	Daniele Bajardi
1873-1875	Vincenzo Peyrani	1909-1911	Pietro Giacosa
1875-1877	Lorenzo Bruno	1911-1913	Bonaventura Graziadei
1877-1879	Luigi Olivetti	1913-1919	Valentino Oliva
1879-1881	Alberto Gamba	1919-1921	Antonio Carle
1881-1883	Michele Lessona	1921-1923	Ferdinando Battistini

1923-1926	Giuseppe Vicarelli	1967-1969	Pier Carlo Borsotti
1926-1928	Camillo Negro	1969-1971	Giulio Cesare Dogliotti
1928-1930	Ignazio Dionisio	1971-1976	Giorgio Cavallo
1930-1932	Stefano Balp	1976-1979	Alfredo Lucca
1932-1934	Ferruccio Vanzetti	1979-1986	Guido Filogamo
1934-1938	Vitige Tirelli	1986-1990	Rino Colombo
1938-1940	Luigi Bobbio	1990-1994	Angelo Carbonara
1940-1942	Ottorino Uffreduzzi	1994-1998	Adriano Vitelli
1942-1949	Carlo Gamna	1998-2002	Mario Umberto Dianzani
1949-1950	Luigi Ferrio	2002-2004	Renato Cirillo
1952-1956	Pio Bastai	2004-2008	Giuseppe Poli
1956	Stefano Perrier	2008-2010	Nicola Riccardino
1956-1957	Giacomo Mottura	2010-2014	Alberto Angeli
1957-1962	Carlo Chiaudano	2014-2015	Alessandro Comandone
1962-1967	Achille Mario Dogliotti		

ACCADEMIA DI MEDICINA DI TORINO

Via Po, 18 - 10123 Torino

Telefono 011.670.96.07- Fax 011.817.92.98

www.accademiadimedicina.unito.it

ELENCo SoCI (AL 31 o TToBRE 2014)

Soci Ordinari (in ordine di anzianità di nomina)

Alberto Sartoris

*Professore di otorinolaringoiatria
Università di Torino
(30 Giugno 1977)*

Paolo Gallinaro

*Professore Emerito
di ortopedia e Traumatologia
Università di Torino
(3 Luglio 1979)*

Giovanni Bussolati

*Professore Emerito di Anatomia
e Istologia Patologica
Università di Torino
(14 Dicembre 1977)*

Luigi Sena

*Professore Emerito di Patologia Clinica
Università di Torino
(3 Luglio 1979)*

Giuseppe Piccoli

*Professore di Nefrologia
Università di Torino
(14 Dicembre 1977)*

Giacomo Giacobini

*Professore di Anatomia Umana Normale
Università di Torino
(20 Maggio 1983)*

Onofrio Campobasso

*Primario Emerito di Anatomia Patologica
A.o. maria Vittoria di Torino
(3 Luglio 1979)*

Giorgio Palestro

*Professore Emerito di Anatomia
e Istologia Patologica
Università di Torino
(20 Maggio 1983)*

Giorgio Emanuelli

*Professore Emerito di medicina Interna
Università di Torino
(3 Luglio 1979)*

Benedetto Terracini

*Professore di Epidemiologia dei Tumori Umani
Università di Torino
(20 Maggio 1983)*

Mario Rizzetto
Professore di Gastroenterologia
Università di Torino
 (26 Maggio 1989)

Alessandro Calciati
Primario Emerito di oncologia medica
A.o. U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
 (26 Gennaio 1990)

Paolo Comoglio
Professore di Istologia
Università di Torino
 (26 Gennaio 1990)

Marco Massobrio
Professore Emerito di ostetricia e Ginecologia
Università di Torino
 (30 Novembre 1990)

Francesco Di Carlo
Professore Emerito di Farmacologia
Università di Torino
 (20 Dicembre 1991)

Federico Grignolo
Professore di oftalmologia
Università di Torino
 (20 Dicembre 1991)

Alberto Piazza
Professore di Genetica Umana
Università di Torino
 (18 Dicembre 1992)

Mario Pippione
Professore di Dermatologia
Università di Torino
 (18 Dicembre 1992)

Giuseppe Segoloni
Professore di Nefrologia
Università di Torino
 (18 Dicembre 1992)

Pier Giorgio Montarolo
Professore di Fisiologia Umana
Università di Torino
 (17 Dicembre 1993)

Emanuele Albano
Professore di Patologia Generale
Università del Piemonte orientale - Novara
 (16 Dicembre 1994)

Mario Boccardo
Professore di Ematologia
Università di Torino
 (16 Dicembre 1994)

Paolo Cavallo Perin
Professore di medicina Interna
Università di Torino
 (16 Dicembre 1994)

Antonio Mussa
Professore Emerito di Chirurgia Generale
Università di Torino
 (16 Dicembre 1994)

Giovanni Muto
Primario di Urologia
A.o. San Giovanni Bosco di Torino
 (16 Dicembre 1994)

Magda Passatore
Professore Emerito di Fisiologia Umana
Università di Torino
 (16 Dicembre 1994)

Alessandro Negro Ponzi
Professore di microbiologia
Università di Torino
 (15 Dicembre 1995)

Giovanni Baduini
medico Cardiologo
Torino
 (13 Dicembre 1996)

Cesare Bumma

Primario Emerito di oncologia
A.o.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
 (13 Dicembre 1996)

Giancarlo Isaia

Professore di medicina Interna e Geriatria
Università di Torino
 (13 Dicembre 1996)

Alessandro Tizzani

Professore di Urologia
Università di Torino
 (13 Dicembre 1996)

Ilario Viano

Professore di Farmacologia
Università del Piemonte orientale - Novara
 (13 Dicembre 1996)

Mario Campogrande

Primario Emerito di ostetricia e Ginecologia
A.o.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
 (12 Dicembre 1997)

Dario Fontana

Professore di Urologia
Università di Torino
 (12 Dicembre 1997)

Mario Nano

Professore di Chirurgia Generale
Università di Torino
 (11 Dicembre 1998)

Paolo Arese

Professore Emerito di Biochimica
Università di Torino
 (10 Dicembre 1999)

Mario Eandi

Professore di Farmacologia
Università di Torino
 (10 Dicembre 1999)

Gianruggero Fronda

Primario di Chirurgia Generale
A.o.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
 (10 Dicembre 1999)

Federico Ponzio

Primario Emerito di Chirurgia Vascolare
A.o.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
 (10 Dicembre 1999)

Paolo Rossi

Professore di ortopedia e Traumatologia
Università di Torino
 (10 Dicembre 1999)

Maria Grazia Bernengo

Professore di Dermatologia
Università di Torino
 (15 Dicembre 2000)

Dario Cantino

Professore di Anatomia Umana Normale
Università di Torino
 (15 Dicembre 2000)

Angelo Pera

Primario Emerito di Gastroenterologia
A.o. ordine mauriziano di Torino
 (15 Dicembre 2000)

Gabriele Fontana

Primario Emerito di Urologia
ospedale SS. Annunziata di Savigliano
 (14 Dicembre 2001)

Giovanni Gandini

*Professore di Radiologia
Università di Torino
(14 Dicembre 2001)*

Elsa Margaria

*Primario Emerito
di Anestesia e Rianimazione
A.o.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
(14 Dicembre 2001)*

Lorenzo Silengo

*Professore Emerito
di Biologia molecolare
Università di Torino
(14 Dicembre 2001)*

Amalia Bosia

*Professore Emerito di Biochimica
Università di Torino
(13 Dicembre 2002)*

Sergio Coverlizza

*Primario di Anatomia Patologica
A.o. San Giovanni Bosco di Torino
(13 Dicembre 2002)*

Vittorio Modena

*Primario Emerito di Reumatologia
A.o.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
(13 Dicembre 2002)*

Giuseppe Saglio

*Professore di medicina Interna
Università di Torino
(13 Dicembre 2002)*

Federico Bussolino

*Professore di Biochimica
Università di Torino
(12 Dicembre 2003)*

Carlo de Sanctis

*Primario Emerito di Endocrinologia
Pediatria
A.o.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
(12 Dicembre 2003)*

Roberto Fantozzi

*Professore di Farmacologia
Università di Torino
(12 Dicembre 2003)*

Cesare Fava

*Professore di Radiologia
Università di Torino
(12 Dicembre 2003)*

Marcello Nobili

*Primario Emerito di Neurologia
ospedale martini di Torino
(12 Dicembre 2003)*

Roberto Rigardetto

*Professore di Neuropsichiatria Infantile
Università di Torino
(12 Dicembre 2003)*

Mauro Salizzoni

*Professore di Chirurgia Generale
Università di Torino
(12 Dicembre 2003)*

Filippo Bogetto

*Professore di Psichiatria
Università di Torino
(17 Dicembre 2004)*

Piero Borasio

*Professore di Chirurgia Toracica
Università di Torino
(17 Dicembre 2004)*

Umberto Dianzani

*Professore di Immunologia
Università del Piemonte orientale - Novara
(17 Dicembre 2004)*

Pietro Greco Lucchina

*Primario Emerito di Cardiologia
A.o.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
(17 Dicembre 2004)*

Marco Vito Ranieri

*Professore di Anestesia e Rianimazione
Università di Torino
(17 Dicembre 2004)*

Maurizio Stella

*Primario di Chirurgia Plastica
e Ricostruttiva
A.o. Città della Salute e della Scienza
di Torino - Sede CTO
(17 Dicembre 2004)*

Teresa Cammarota

*Primario di Radiologia
A.o.U. San Giovanni Battista di Torino
(16 Dicembre 2005)*

Ezio Ghigo

*Professore di Endocrinologia
Università di Torino
(16 Dicembre 2005)*

Luigi Dogliotti

*Professore di oncologia
Università di Torino
(15 Dicembre 2006)*

Franco Merletti

*Professore di Statistica medica
Università di Torino
(15 Dicembre 2006)*

Mario Morino

*Professore di Chirurgia Generale
Università di Torino
(15 Dicembre 2006)*

Roberto Mutani

*Professore Emerito di Neurologia
Università di Torino
(15 Dicembre 2006)*

Patrizia Presbitero

*Primario di Cardiologia Interventistica
Istituto Clinico Humanitas di Rozzano (MI)
(15 Dicembre 2006)*

Mauro Rinaldi

*Professore di Chirurgia Cardiaca
Università di Torino
(15 Dicembre 2006)*

Alessandro Comandone

*Primario di oncologia
ospedale Gradenigo di Torino
(14 Dicembre 2007)*

Felicino Debernardi

*Primario di Anestesia, Rianimazione
e Terapia Antalgica
I.R.C.C. di Candiolo
(14 Dicembre 2007)*

Irma Dianzani

*Professore di Patologia Generale
Università del Piemonte orientale - Novara
(14 Dicembre 2007)*

Alessandro Maria Gaetini

*Professore di Chirurgia Generale
Università di Torino
(14 Dicembre 2007)*

Guido Monga

*Professore di Anatomia Patologica
Università del Piemonte orientale - Novara
(14 Dicembre 2007)*

Umberto Ricardi

*Professore di Radioterapia
Università di Torino
(14 Dicembre 2007)*

Dario Roccatello

*Professore di Patologia Clinica
Università di Torino
(14 Dicembre 2007)*

Mariella Trovati

*Professore di medicina Interna
Università di Torino
(14 Dicembre 2007)*

Maria Consuelo Valentini

*Primario di Neuroradiologia
A.o. U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
(14 Dicembre 2007)*

Antonio Bertolotto

*Primario di Neurologia
A.o. U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
(12 Dicembre 2008)*

Giovanni Camussi

*Professore di Nefrologia
Università di Torino
(12 Dicembre 2008)*

Stefano Carossa

*Professore di odontoiatria
e Protesi Dentaria
Università di Torino
(12 Dicembre 2008)*

Claudio Fabris

*Professore di Pediatria
Università di Torino
(12 Dicembre 2008)*

Giovanni Succo

*Professore di otorinolaringoiatria
Università di Torino
(12 Dicembre 2008)*

Alessandro Bargoni

*Professore di Storia della medicina
Università di Torino
(18 Dicembre 2009)*

Giuseppe Boccuzzi

*Professore di Endocrinologia
Università di Torino
(18 Dicembre 2009)*

Rossana Cavallo

*Professore di microbiologia
Università di Torino
(18 Dicembre 2009)*

Luca Cordero di Montezemolo

*Professore di Pediatria
Università di Torino
(18 Dicembre 2009)*

Martino Marangella

*Primario di Nefrologia
A.o. ordine mauriziano di Torino
(18 Dicembre 2009)*

Giorgio Vittorio Scagliotti

*Professore di oncologia medica
Università di Torino
(18 Dicembre 2009)*

Francesco Scaroina

*Primario Emerito di medicina Generale
A.o. San Giovanni Bosco di Torino
(18 Dicembre 2009)*

Umberto Vitolo

*Primario di Ematologia
A.o. U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
(18 Dicembre 2009)*

Chiara Benedetto

Professore di ostetricia e Ginecologia
Università di Torino
 (17 Dicembre 2010)

Giovanni Di Perri

Professore di malattie Infettive
Università di Torino
 (16 Dicembre 2011)

Sebastiano Marra

Primario di Cardiologia
A.o.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
 (17 Dicembre 2010)

Pier Paolo Donadio

Primario di Anestesia e Rianimazione
A.o.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
 (16 Dicembre 2011)

Massimo Porta

Professore di medicina Interna
Università di Torino
 (17 Dicembre 2010)

Carlo Faletti

Primario di Radiologia
A.o.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
 (16 Dicembre 2011)

Claudio Rabbia

Primario di Radiologia Vascolare e
Interventistica
A.o.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
 (17 Dicembre 2010)

Guido Gasparri

Professore di Chirurgia Generale
Università di Torino
 (16 Dicembre 2011)

Corrado Tarella

Professore di Ematologia
Università di Torino
 (17 Dicembre 2010)

Fiorenzo Gaita

Professore di Cardiologia
Università di Torino
 (16 Dicembre 2011)

Fiorella Altruda

Professore di Genetica molecolare
Università di Torino
 (16 Dicembre 2011)

Franco Nessi

Primario di Chirurgia Vascolare
A.o. ordine mauriziano di Torino
 (16 Dicembre 2011)

Gianni Bona

Professore di Pediatria
Università del Piemonte orientale - Novara
 (16 Dicembre 2011)

Maria Giuseppina Robecchi

Professore di Anatomia Umana Normale
Università di Torino
 (16 Dicembre 2011)

Guido Bongioannini

Primario di otorinolaringoiatria
A.o. ordine mauriziano di Torino
 (16 Dicembre 2011)

Antonio Amoroso

Professore di Genetica medica
Università di Torino
 (14 Dicembre 2012)

Caterina Casadio

Professore di Chirurgia Toracica

Università di Novara

(14 Dicembre 2012)

Santo Landolfo

Professore di microbiologia

Università di Torino

(14 Dicembre 2012)

Stefano Cirillo

Primario di Radiologia

A.o. ordine mauriziano di Torino

(14 Dicembre 2012)

Franco Veglio

Professore di medicina Interna

Università di Torino

(14 Dicembre 2012)

Soci Onorari Nazionali

Bruno Zanobio

Professore di Storia della medicina
Università di Pavia
 (13 Febbraio 1981)

Rinaldo Bertolino

Professore Emerito di Diritto Canonico
Università di Torino
 (13 Dicembre 2002)

Ernesto Quagliariello

Professore di Biochimica e Biologia molecolare
Università di Bari
 (20 Dicembre 1991)

Adelfio Elio Cardinale

Professore di Radiologia
Università di Palermo
 (13 Dicembre 2002)

Elio Guido Rondanelli

Professore di Clinica delle malattie Infettive
Università di Pavia
 (18 Dicembre 1992)

Lorenzo Moretta

Professore di Immunologia
Università di Genova
 (14 Dicembre 2007)

Francesco De Matteis

Professore di Tossicologia
Università di Torino
 (17 Dicembre 1993)

Aldo Fasolo

Professore di Biologia dello Sviluppo
Università di Torino
 (12 Dicembre 2008)

Lucio Di Guglielmo

Professore di Radiologia
Università di Pavia
 (16 Dicembre 1994)

Amedeo Bianco

Presidente ordine dei medici, Chirurghi e odontoiatri della Provincia di Torino
Presidente Federazione Nazionale medici, Chirurghi e odontoiatri
 (14 Dicembre 2012)

Ludovico Dalla Palma

Professore di Radiologia
Università di Trieste
 (12 Dicembre 1997)

Pietro Rossi

Professore Emerito Università di Torino
già Presidente dell'Accademia delle Scienze
 (20 Dicembre 2012)

Gian Gastone Neri Serneri

Professore di medicina Interna
Università di Firenze
 (11 Dicembre 1998)

Plinio Pinna Pintor

Direttore Casa di Cura Pinna Pintor
 (6 Febbraio 2013)

Umberto Marinari

Professore Emerito di Patologia Generale
Università di Genova
 (15 Dicembre 2000)

Soci Onorari Esteri

Gian Franco Bottazzo

Londra

(10 Febbraio 1984)

Alberto Boveris

Buenos Aires

(12 Dicembre 1997)

Ralph John M.C.H. Nicholls

Londra

(18 Marzo 1988)

Salvador Moncada

Londra

(11 Dicembre 1998)

Hans Konrad Müller Hermelink

Wurzburg

(26 Maggio 1989)

Luc Montagnier

Parigi

(16 Dicembre 2005)

Anatoly V. Pokrovsky

mosca

(26 Maggio 1989)

José Viña

Valencia

(14 Dicembre 2007)

Ronald J. Linden

Londra

(20 Dicembre 1991)

Ezio Giacobini

Springfield, Illinois

(12 Dicembre 2008)

Robert C. Gallo

Bethesda, Washington

(17 Dicembre 1993)

Soci Corrispondenti Nazionali

Giuseppe Maria Pontieri

*Professore Emerito di medicina
Sperimentale e Patologia Generale
Università La Sapienza di Roma
(14 Giugno 1974)*

Carlo Grassi

*Professore di malattie Respiratorie
Università di Pavia
(20 Maggio 1983)*

Ferruccio Mandler

*Primario Emerito di Laboratorio
Fondazione monzino di milano
(30 Novembre 1990)*

Marco Galloni

*Professore di Anatomia Veterinaria
Università di Torino
(18 Dicembre 1992)*

Fulvia Vignotto

*medico Anestesista
Torino
(18 Dicembre 1992)*

Giovanni Ceriotti

*Professore di Chimica Clinica
Università di Padova
(16 Dicembre 1994)*

Roberto Frairia

*Professore di medicina Interna
Università di Torino
(16 Dicembre 1994)*

Donatella Gattullo

*Professore di Fisiologia
Università di Torino
(16 Dicembre 1994)*

Oskar Schindler

*Professore di Audiologia e Foniatria
Università di Torino
(16 Dicembre 1994)*

Luigi Spandrio

*Professore di Biochimica Clinica
Università di Brescia
(16 Dicembre 1994)*

Andrea Ballabio

*Professore di Genetica medica
Università Federico II di Napoli
(15 Dicembre 1995)*

Marcello Garavoglia

*Professore di Chirurgia Generale
Università del Piemonte orientale - Novara
(15 Dicembre 1995)*

Ottavio Davini

*Primario di Radiologia
A.o.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
(10 Dicembre 1999)*

Oscar Bertetto

*Primario di oncologia
A.o.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
(13 Dicembre 2002)*

Alberto Biglino

*Professore di malattie Infettive
Università di Torino
(15 Dicembre 2006)*

Giancarlo Cortese

*Primario di Radiologia
A.o. maria Vittoria di Torino
(15 Dicembre 2006)*

Paolo Pera

*Professore di Protesi Dentaria
Università di Genova
(14 Dicembre 2007)*

Giuseppe Ottavio Armocida

*Professore di Storia della medicina
Università degli Studi dell'Insubria
(16 Dicembre 2011)*

Anna Sapino

*Professore di Anatomia e Istologia Patologica
Università di Torino
(12 Dicembre 2008)*

Sergio Duca

*Direttore di Neuroradiologia
ospedale Koelliker
(14 Dicembre 2012)*

Gianluca Gaidano

*Professore di Ematologia
Università del Piemonte orientale - Novara
(17 Dicembre 2010)*

Alessandro Levis

*Primario Emerito di Ematologia
ospedale di Alessandria
(14 Dicembre 2012)*

Paolo Piero Limone

*Primario di Endocrinologia
A.o. ordine mauriziano di Torino
(17 Dicembre 2010)*

Soci Corrispondenti Esteri

Jean Pierre Changeux

*Parigi
(14 Giugno 1974)*

Nicolas Westerhof

*Amsterdam
(18 Dicembre 1992)*

Danilo Baggiolini

*Basilea
(20 Maggio 1983)*

Giorgio Maria Innocenti

*Stoccolma
(15 Dicembre 1995)*

Soldano Ferrone

*New York
(20 Maggio 1983)*

Roberto Civitelli

*St. Louis
(17 Dicembre 2010)*

Neville A. Marsh

*Londra
(30 Novembre 1990)*

Soci Emeriti

Guido Filogamo

*Professore Emerito di Anatomia Umana
Università di Torino
(23 Maggio 2006)*

Giuliano Maggi

*Professore Emerito di Chirurgia Toracica
Università di Torino
(23 Maggio 2006)*

Gian Michele Molinatti

*Professore Emerito di medicina Interna
Università di Torino
(23 Maggio 2006)*

Felice Gavosto

*Professore Emerito di medicina Interna
Università di Torino
(30 Ottobre 2006)*

Paolo Calderini

*Primario Emerito di Chirurgia Generale
A.o.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
(23 Maggio 2007)*

Napoleone Massaioli

*Professore Emerito di Chirurgia Generale
Università di Torino
(23 Maggio 2007)*

Mario Portigliatti Barbos

*Professore Emerito di medicina Legale
Università di Torino
(23 Maggio 2007)*

Salvatore Rocca Rossetti

*Professore Emerito di Urologia
Università di Torino
(23 Maggio 2007)*

Gian Luca Sannazzari

*Professore Emerito di Radioterapia
Università di Torino
(23 Maggio 2007)*

Giorgio Verme

*Primario Emerito di Gastroenterologia
A.o.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
(23 Maggio 2007)*

Renato Cirillo

*Primario Emerito di Radiologia
A.o.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
(18 Giugno 2008)*

Edmondo Comino

*Primario Emerito di Radiologia
A.o. San Giovanni Bosco di Torino
(18 Giugno 2008)*

Alessandro Pileri

*Professore Emerito di Ematologia
Università di Torino
(18 Giugno 2008)*

Giorgio Agati

*Primario Emerito di Radiologia
A.o.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
(23 Gennaio 2009)*

Pier Giuseppe De Filippi

*Primario Emerito di medicina Nucleare
A.o.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
(23 Gennaio 2009)*

Pier Luigi Baima Bollone

*Professore Emerito di medicina Legale
Università di Torino
(23 Giugno 2009)*

Giuseppe Poli

*Professore di Patologia Generale
Università di Torino
(22 Febbraio 2010)*

Nicola Riccardino

*Primario Emerito di Laboratorio,
Analisi Chimiche e microbiologiche
A.o. ordine mauriziano di Torino
(22 Febbraio 2010)*

Italo Faraldi

*Primario Emerito di oculistica
ospedale oftalmico di Torino
(12 Settembre 2011)*

Luigi Ravizza

*Professore onorario di Clinica Psichiatrica
Università di Torino
(12 Settembre 2011)*

Davide Schiffer

*Professore Emerito di Neurologia
Università di Torino
(12 Settembre 2011)*

Francesco Morino

*Professore di Chirurgia Generale
Università di Torino
(14 Dicembre 2012)*

Remo Modica

*Professore Emerito
di Chirurgia maxillo-Facciale
Università di Torino
(14 Dicembre 2012)*

Gian Franco Pagano

*Professore Emerito di medicina Interna
Università di Torino
(14 Dicembre 2012)*

Alberto Angeli

*Professore Emerito di medicina Interna
Università di Torino
(12 Settembre 2014)*

Giulio Preti

*Professore onorario di odontostomatologia
Università di Torino
(12 Settembre 2014)*

Soci Benemeriti**Ing. Enzo Brusasco**

(16 Dicembre 2005)

Notaio Alberto Morano

(22 Febbraio 2010)

Ing. Walter Ceresa

(16 Dicembre 2005)

Sig. Alessio Giuseppe Lucca

(4 Ottobre 2010)

Dott. Piero Sola

(16 Dicembre 2005)

Dott. Ugo Riba

(11 Febbraio 2011)

**Dott. Inigo Lopez de la Osa
Escribano**

(14 Dicembre 2009)

Dott.ssa Severina Arneodo

(6 Febbraio 2013)

Soci già Ordinari

Franco Balzola

*Primario Emerito di Dietetica e Nutrizione
A.o.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino*

Pietro Bracco

*Professore di Clinica o dontostomatologica
Università di Torino*

Gian Paolo Busca

*Professore di Clinica otorinolaringoiatrica
Università di Torino*

Giorgio Cortesina

*Professore Emerito
di Clinica otorinolaringoiatrica
Università di Torino*

Massimo Crepet

*Professore di Clinica delle malattie
del Lavoro
Università di Padova*

Mario Dellepiane

*Primario di Chirurgia Generale
ospedale Koelliker di Torino*

Guido Forni

*Professore di Immunologia
Università di Torino*

Paolo Giovannini

*Professore Emerito
di Clinica delle malattie Infettive
Università di Torino*

Giovanni Losano

*Professore di Fisiologia Umana
Università di Torino*

Giorgio Mangiarotti

*Professore Emerito di Biologia molecolare
Università di Torino*

Mario Maritano

*Primario Emerito di Anestesia e Rianimazione
A.o.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino*

Angela Moiraghi Ruggenini

*Professore Emerito di Igiene
Università di Torino*

Mario Morea

*Professore di Cardiocirurgia
Università di Torino*

Walter Neri

*Già Sovrintendente Sanitario
A.o.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino*

Augusta Palmo

*Primario Emerito di Dietetica e Nutrizione
A.o.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino*

Giovanni Pisani

*Primario Emerito di Radiologia
ospedale maggiore di Novara*

Ernesto Pozzi

*Professore di Clinica delle malattie
dell'Apparato Respiratorio
Università di Pavia*

Luigi Resegotti

*Primario Emerito di Ematologia
A.o.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino*

Antonio Robecchi

*Professore Emerito di Chirurgia Generale
Università di Torino*

Piero Sismondi

*Professore Emerito di ostetricia
e Ginecologia
Università di Torino*

Antonio Solini

*Primario Emerito di ortopedia
A.o.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino*

Maria Luisa Soranzo

*Primario Emerito di malattie Infettive
ospedale Amedeo di Savoia di Torino*

Piergiorgio Strata

*Professore Emerito di Fisiologia Umana
Università di Torino*

Gianpaolo Trevi

*Professore di malattie dell'Apparato
Cardiovascolare
Università di Torino*

Regis Triolo

*Primario Emerito di medicina
ospedale martini di Torino*

Gian Carlo Ugazio

*Professore di Patologia Generale
Università di Torino*

Gian Carlo Vanini

*Professore di Igiene
Università Cattolica di Roma*

Pierino Zardini

*Professore di malattie
dell'Apparato Cardiovascolare
Università di Verona*

Sedute dell'Accademia di medicina – Anno 2013

11 Gennaio

La fibrosi polmonare

Relatore: Carlo ALBERA

Presentato dal Socio: Giorgio Vittorio SCAGLIO TTI

25 Gennaio

Adipochine e tumore mammario: ruolo della leptina

Relatore: Sebastiano ANDÒ

(Rende - Cosenza)

Presentato dal Socio: Giuseppe POLI

8 Febbraio

**La nuova era delle vaccinazioni:
dall'immunizzazione individuale
alla protezione collettiva**

Relatore: Gianni BoNA

22 Febbraio

**Tradizione ed innovazione
nella terapia delle grandi ustioni**

Relatore: maurizio STELLA

8 marzo

**La medicina di genere:
una emergente realtà del nuovo millennio**

Relatore: Giovannella BAGGIO
(Padova)

Presentata dal Socio: Teresa CAMMAROTA

22 marzo

Doping: ieri, oggi, domani

Relatore: Roberto VERNA
(Roma)

Presentato dal Socio: Luigi SENA

5 Aprile

PREMIO FONDAZIONE FERRER o 2012

**Deterioramento cognitivo e pattern di multimorbilità:
analisi di cluster**

Relatore: Annalisa MASTRAPASQUA

Morte improvvisa in un cuore “sano”

Relatore: Fiorenzo GAITA

19 Aprile

PREMIO ARNEODO 2012

**Ostruzione delle vie aeree da esercizio fisico
e deficit di vitamina D**

Relatore: Davide VARENNI

Danni ossei ed extraossei dell'ipovitaminosi D

Relatore: Giancarlo ISAIA

10 maggio

mENZIONE D'onORE 2012

**Approccio alle disfunzioni pelviperineali nel paziente
affetto da sclerosi multipla**

Relatore: Silvia MAROLA

La sclerosi laterale amiotrofica: dalla genetica all'etica

Relatore: Adriano CHIÒ

Presentato dal Socio: Roberto MUTANI

24 maggio

PREmio ARNEoDo 2012

Nuovi marcatori di flogosi nelle patologie sistemiche autoimmuni a confronto con le glomerulonefriti primitive: un ruolo per osteopontina e recettore solubile dell'attivatore del plasminogeno

Relatore: Sara moNTI

Arte e tiroide

Relatori: Luigi SENA

Renato CoDA

14 Giugno

mENZioNE D'oNoRE 2012

Il ruolo dell'ecografia intestinale nel predire il rischio di recidiva post-operatoria nella malattia di Crohn

Relatore: Davide Giuseppe RIBALDoNE

**Le tumefazioni cervicali:
un approccio multidisciplinare**

Relatore: Guido BoNGIo ANNINI

28 Giugno

Neuropsichiatria della coscienza

*Relatore: Andrea Eugenio CAVANNA
(Birmingham)*

Presentato dal Socio: Alberto ANGELI

11 ottobre

Ecografia cerebrale nella diagnosi precoce del Morbo di Parkinson

*Relatori: Patrizio PRATI
(Gorizia)*

Ugo RIBA

Presentati dal Socio: Teresa CammAR o TA

25 ottobre **Progressi scientifici nelle indagini criminologiche**

Relatori: Andrea GIULIANO

Carlo RoBINO

Presentati dal Socio: Pier Luigi BAImA BoLLoNE

7-8 Novembre *presso l'Auditorium Fondazione Ferrero*

Alba (CN)

CONVEGNO INTERNAZIONALE
IN COLLABORAZIONE CON LA
FONDAZIONE FERRERO

**Invecchiamento di successo:
un approccio multidisciplinare**

*Relatori e moderatori: A. Angeli, G. Bellelli,
E. Bologna, L. Bonfanti,
P. Cavallo Perin, m. Cesa-Bianchi,
m. Deaglio, A. Fabbri,
m. Fulcheri, G. Giaccone,
G. C. Isaia, A. marengoni,
A. Nobili, G. Poli,
P. Rossi, m. Rufo,
m. Strola, m. Trabucchi,
J. Viña*

19 Novembre **SEDUTA INAUGURALE**

ANNO ACCADEMICO 2013-2014

Relazione del Presidente: Alberto ANGELI

Il lisosoma e la pulizia delle cellule

Relatore: Andrea BALLABIO

(Napoli)

Presentato dal Socio: Giuseppe POLI

6 Dicembre presso l'Accademia delle Scienze di Torino

SEDUTA CONGIUNTA CON
L'ACCADEMIA DELLE SCIENZE
E L'ACCADEMIA DI AGRICOLTURA DI TORINO

Ambiente e salute

*Relatori: Paola BoNFANTE
m. Lodovica GULLINO
Carlo GULO TTA*

Sedute Private

22 Febbraio **Approvazione rendiconto consuntivo 2012
e bilancio di previsione 2013**

20 Dicembre **Elezione del Presidente e del Vice Presidente**



RELAZIONI PRESENTATE
NELLE SEDUTE ORDINARIE

**RELAZIONE DEL PRESIDENTE
ALLA SEDUTA INAUGURALE DELL'ACCADEMIA
ANNO 2013-2014**

Autorità, cari Soci, cari colleghi, signore e signori, come negli anni passati, iniziamo questa importante seduta con un cordialissimo benvenuto a voi tutti. Ringrazio anche coloro, Soci e Autorità, che impossibilitati a partecipare, hanno espresso il loro rammarico di non poter intervenire. Un particolare augurio di recuperare forza e qualità di vita a illustri Soci che non sono oggi presenti per malattie invalidanti. Com'è tradizione, sono al tavolo della Presidenza il Presidente Vicario dott. Alessandro Comandone e il Segretario Generale dott.ssa Teresa Cammarota.

È compito e privilegio, al tempo stesso, del Presidente dare inizio al nuovo Anno Accademico con una relazione sull'attività svolta e su quella programmata per i prossimi mesi. È questa la mia ultima relazione come Presidente, in quanto a fine anno scade il mio secondo consecutivo mandato. Passerò il testimone, come suol dirsi, al nuovo Presidente, al quale, ne sono certo, non mancheranno impegno e passione per la realizzazione e lo sviluppo dell'attività istituzionale. A lui auguro il massimo successo e garantisco la più ampia, amichevole collaborazione quale Past-President.

La seduta o, se volete, la cerimonia odierna si articolerà nel modo seguente. Dopo la relazione del Presidente, sarà invitato al podio l'illustre ospite che terrà la tradizionale lettura magistrale. Desidero ringraziare vivamente, a nome del Consiglio di Presidenza e di tutti i Soci, il prof. Andrea Ballabio, Professore di Genetica medica all'Università Federico II di Napoli e al Baylor College of medicine di Houston, Direttore del TIGEm (Telethon Institute of Genetics and medicine) di Napoli, per aver accettato il nostro invito. La personalità scientifica del prof. Ballabio verrà presentata dal Socio Giuseppe Poli, già Presidente dell'Accademia dal 2004 al 2008.

Al termine della lettura magistrale del prof. Ballabio vi sarà una breve pausa. Seguirà poi la consegna dei Diplomi ai nuovi Soci, nelle varie categorie,

e la consegna dei premi di laurea e della menzione d'onore ai giovani neo-dottori in medicina e Chirurgia. I premi testimoniano la generosità e la sensibilità nei confronti dell'Accademia della famiglia Arneodo e della Fondazione Piera, Pietro e Giovanni Ferrero d'Alba. Quest'anno abbiamo un valore aggiunto. Verrà dato un nuovo premio a un giovane chirurgo specialista in Chirurgia Generale. Il Comitato di Collaborazione medica, attivo in varie zone d'Africa, vuole onorare con questo premio la memoria di Pino meo, straordinario medico e chirurgo impegnato nelle aree più povere dell'Africa. Il premio servirà a coprire le spese per uno stage operativo in una struttura sanitaria del Corno d'Africa.

Prima di iniziare la relazione, desidero ricordare i Soci deceduti nel trascorso Anno Accademico. Ai familiari rinnovo a nome della nostra comunità i sentimenti di intensa partecipazione al loro lutto. Sono deceduti:

Soci Onorari

- Rita LEVI moNTALCINI – Premio Nobel per la medicina 1986;*
- Ludovico GIULIo – Prof. Emerito, già ordinario di Fisiologia, Università di Torino;*
- Beniamino TESAURo – Prof. Emerito, già ordinario di Chirurgia Generale, Università di Napoli Federico II.*

Soci Emeriti

- Bruno BoLES CARENINI – Prof. Emerito, già ordinario di Clinica oculistica, Università di Torino;*
- Giuseppe HEER – Primario Emerito, già Primario della Divisione di oculistica nell'ospedale maria Vittoria;*
- Eugenio mEDA – Prof. Emerito, già ordinario di Fisiologia Generale, Università di Torino.*

La loro commemorazione nella nostra Aula avverrà nel corso delle sedute scientifiche del prossimo Anno Accademico.

Per quanto attiene alla mia esposizione, non vi tedierò con l'elencazione analitica delle sedute e dei vari eventi promossi o partecipati dall'Accademia. Nell'Anno di attività 2012 – 2013 abbiamo avuto 18 sedute pubbliche e due sedute private, dedicate, rispettivamente, all'elezione di nuovi Soci ordinari e Corrispondenti e all'approvazione del Rendiconto Consuntivo 2012 e del Bilancio di Previsione 2013. Gli argomenti trattati e i relatori sono elencati

nelle slides che riportano i calendari trimestrali. Abbiamo iniziato, come ricorderete, con la lettura magistrale del prof. Ivan Cavicchi “Una filosofia per la medicina”. Ricordo la tradizionale seduta congiunta con le due altre Accademie Sabaude, l’Accademia delle Scienze e l’Accademia di Agricoltura, dedicata ad “Alcool e Alcool-dipendenze”, e l’impegnativo Convegno Internazionale, organizzato in collaborazione con la Fondazione Ferrero e svoltosi con grande successo appena dieci giorni fa nell’Auditorium Ferrero di Alba: “Invecchiamento di Successo: un Approccio multidisciplinare”. Debbo sottolineare l’impegno appassionato e la superlativa capacità organizzativa della Fondazione Ferrero, in particolare del Segretario Generale dott. mario Strola e del Direttore medico dott. Ettore Bologna presenti in sala. Grazie di cuore, cari amici.

E adesso, tre parole-chiave per richiamare alcune considerazioni personali sul ruolo e sulle scelte operative dell’Accademia. Sono considerazioni che ho già avuto modo di riprendere più volte nel corso dei miei mandati presidenziali.

1ª PAROLA – ComUNICAZIONE

Vedete alle mie spalle la copertina del 175° volume del Giornale dell’Accademia, fresco di stampa, in distribuzione ai Soci e agli studiosi interessati. oltre 400 pagine che raccolgono i contributi dei relatori alle nostre sedute e anche dei giovani che abbiamo premiato l’anno scorso. Siamo orgogliosi di questa pubblicazione. Il nostro Giornale è davvero fra le pubblicazioni periodiche di area biomedica più longeve nel nostro Paese. I contenuti potevano reggere benissimo una rivista trimestrale di oltre 100 pagine per numero. ma trovate anche, insieme al volume, la Carta di Alba che riassume per un vasto pubblico di non addetti ai lavori le conclusioni del Convegno che ho sopra citato. Vuole fare ciò con semplicità e immediatezza visiva.

Un anno fa, nella mia relazione introduttiva all’Anno Accademico, citavo due giganti della cultura novecentesca, lo scrittore medico mikhail Bulgakov e il compositore Dimitri Shostakovic. Entrambi rifiutarono di espatriare dalla Russia stalinista, correndo gravi pericoli personali per l’ottusità del regime e il dilagante servilismo al potere. Cultura come stimolo alla società attuale, di quel luogo, di quel momento. Per gli intellettuali, mai arroccamento su se stessi. Si licet minimis componere magnis, ecco per la nostra Accademia la scelta della divulgazione scientifica, dell’apertura a una società in crisi culturale ma desiderosa di ritrovare valori e stimoli, conoscenza critica e

curiosità intellettuale come qualità di vita. Divulgazione non è affatto banale volgarizzazione, come bene scrive Roberto Gervaso nella sua presentazione al libro del nostro Socio onorario Adelfo Elio Cardinale, attualmente Vice Presidente del Consiglio Superiore di Sanità e già Sottosegretario al ministero della Sanità. In quest’Aula hanno discusso pochi mesi fa il significato del libro e della scienza nella società di ieri e di oggi l’Autore, il Socio Gianluca Sannazzari e il Prof. Francesco Profumo, già Rettore del Politecnico di Torino e già ministro della Repubblica per l’Istruzione. È a mio avviso importante che nel prossimo futuro l’Accademia implementi la sua politica di collaborazione con altre istituzioni, politica finalizzata all’informazione e alla divulgazione in campo biomedico. A questo proposito saranno preziose le iniziative congiunte con l’Università, l’ordine dei medici, il Centro Scienza e il Circolo dei Lettori.

2ª PAROLA CHIAVE – INTERDISCIPLINARIETÀ

Qui la citazione è ben vicina a noi, nel tempo e nello spazio. Vedete nella slide la copertina del recente Quaderno della Fondazione Franco e Marisa Caligara, edito in Torino nel 2012 e intitolato – emblematicamente – “Viaggio intorno all’uomo”. La presentazione del Quaderno è di Rinaldo Bertolino, nostro Socio onorario e già Rettore dell’Università di Torino. I contributi, guarda caso, sono dei nostri Soci Giacomo Giacobini e Giorgio Palestro, nonché di Enzo Bianchi, Fondatore e Priore della Comunità monastica di Bose, e di Alberto Giovannini, già Professore ordinario di Fisica Teorica nella nostra Università. E proprio dallo scritto dell’amico Alberto Giovannini leggo una frase che sottoscrivo appieno: “Il dialogo fra i diversi saperi è sicuramente la via per aprire nuovi orizzonti alla scienza in campi che richiedono la convergenza di più competenze, ma si rivela oggi una ineludibile necessità per arginare l’iperspecializzazione tecnologica e, più in generale, il mal sottile della nostra epoca, che Isaac Rabi (premio Nobel per la fisica) chiamava la “balcanizzazione della scienza”, ovvero il suo rinchiudersi in ambiti auto-referenziati, sempre più ristretti, non comunicanti fra loro”¹.

Vediamo allora il calendario delle nostre sedute scientifiche, come quello dell’anno trascorso così sarà quello dell’anno che iniziamo. Il Consiglio di Presidenza ha fatto un buon lavoro perché l’Accademia sia un forum di dialogo fra i saperi, chiamando via via esperti di discipline diverse, dalle neuroscienze all’oncologia, dalla chirurgia specialistica alla biologia

¹ Palestro G, Giovannini A. Interazione cervello-mente: suggestione delle scienze moderne. In “Viaggio intorno all’uomo. Caligara Lectures 2012”, 2012: 23-89, G. Giappichelli Editore, Torino.

cellulare e molecolare. In quest'ottica va letta anche la sollecitazione costante del Presidente ai Soci perché siano presenti alle sedute (almeno qualche volta!) e soprattutto siano partecipi di una discussione interdisciplinare.

3ª PARoLA CHIAVE – SCIENZE UmANE o HUmanITIES, come volete.

La citazione è attualissima. Sul New York Times del 31 ottobre scorso (ero allora negli Stati Uniti), una colonna in prima pagina e quasi un'intera pagina interna hanno ospitato una sorta di grido d'allarme, proveniente dai più sofisticati collegi universitari, da Stanford ad Harvard, dalla California all'Est americano. Cosa succede? Ci si accorge, e con le evidenze statistiche di una P altamente significativa, che la formazione umanistica, l'attenzione all'arte, alla storia, alla filosofia, alla letteratura, in sintesi alle humanities, premia e dà ai tecnocrati, informatici, ingegneri, medici, businessmen eccetera un valore aggiunto, che assicura anche maggior successo professionale.

mantiene il suo valore una frase che non è affatto stantia. Non si può pensare al futuro senza guardare al passato. Sapete che l'Accademia ha iniziato un percorso di valorizzazione del patrimonio storico e dei testi antichi che qualificano la nostra biblioteca. L'informatizzazione e l'immissione in rete di questi testi procede spedita grazie all'impegno appassionato dei Consiglieri Paolo Arese e Alessandro Bargoni e alla professionalità degli informatici consulenti e del bibliotecario Roberto Ginesci, davvero meritevoli del ringraziamento di tutti i Soci.

Le pagine del sito dell'Accademia dedicate alla biblioteca digitale sono in costante aumento. Ad oggi abbiamo riprodotto e messo on line circa 140.000 pagine. Non è poco per una piccola istituzione. Vogliamo andare avanti e sviluppare un progetto di collaborazione con il sistema bibliotecario d'Ateneo per collocare definitivamente il nostro materiale digitale e il nostro catalogo sul sito di quel sistema bibliotecario. E guardare i giovani. Non soltanto a quelli che premiamo per le loro brillanti tesi di laurea, ma agli specializzandi, ai dottorandi di ricerca, agli studenti dei corsi di laurea. Più che in passato, ne abbiamo visti ad alcune sedute scientifiche di loro interesse. Abbiamo sollecitato una più attiva presenza. Nel prossimo Anno Accademico, già sono programmati eventi che porteranno in quest'aula storici e filosofi nella convinzione, per ritornare allo scritto di Alberto Giovannini, che sia importante edificare, soprattutto nei giovani, una cultura scientifica umile, non arrogante, aperta al dialogo, capace di interrogarsi e riflettere, ad ogni progresso compiuto, sui valori dell'esperienza umana che la animano.

Con questi sentimenti concludo la prima parte di questa seduta inaugurale. Invito l'amico Pippo Poli a presentare il prof. Ballabio.

Riprendendo il microfono dopo la lettura magistrale del Prof. Ballabio, non posso che esprimergli la mia ammirazione per la splendida presentazione e rinnovargli a nome dell'intera Comunità Accademica, il più vivo ringraziamento per essere stato oggi con noi e averci testimoniato, con chiarezza espositiva ed eleganza di immagini, l'eccellenza della ricerca nell'Istituto Telethon da lui diretto.

Passiamo ora alla consegna dei Diplomi ai nuovi Soci. Nella seduta privata del Dicembre scorso sono stati eletti nuovi Soci ordinari e Corrispondenti. I Diplomi riconoscono la loro personalità di illustri scienziati e/o clinici e vogliono ribadire l'importanza di sentirsi partecipi di una comunità culturalmente avanzata e impegnata. I nuovi Soci saranno chiamati individualmente perché, oltre al Diploma, ricevano anche le congratulazioni e gli applausi di rito.

I nuovi Soci ordinari sono:

Antonio AmoR oSo

Caterina CASADIo

Stefano CIRILLo

Santo LANDoLFo

Franco VEGLIo

I nuovi Soci Corrispondenti sono:

Sergio DUCA

Alessandro LEVIS

Inoltre, in applicazione dello Statuto dell'Accademia, Il Consiglio di Presidenza unanime ha nominato i seguenti Soci Emeriti:

Remo moDICA

Francesco moRINo

Gian Franco PAGANo

Com'è tradizione, nello scorso Anno Accademico sono stati assegnati i premi di Laurea intitolati alla memoria del Dott. Italo Arneodo e del nostro Socio Gianpiero Gaidano, in applicazione dei rispettivi bandi pubblicati in primavera. Il numero e il livello di eccellenza scientifica delle tesi presentate sono stati tali da aggiungere nell'odierna cerimonia il riconoscimento della menzione d'onore dell'Accademia a una tesi altrettanto meritevole ma che,

per l'ovvia limitazione dei fondi disponibili, non ha vinto il premio indicato nei bandi.

Come nei precedenti anni, i giovani chiamati a ricevere premi o menzione d'onore, saranno invitati a presentare i risultati delle loro ricerche nelle sedute dell'Anno Accademico che oggi inizia.

Ha vinto il premio di Laurea intitolato al Dott. Italo Arneodo il Dott. matteo BIANCo.

Ha meritato la menzione d'onore dell'Accademia la Dott.ssa Vittoria BASILE.

Ha vinto il premio di Laurea intitolato al Prof. Gianpiero Gianpiero Gaidano la Dott.ssa Federica PIVARo.

Ha vinto il premio intitolato al Dott. Pino mEo , istituito dal Comitato di Collaborazione medica e finalizzato a supportare uno stage operativo di Chirurgia Generale in una Struttura Sanitaria del Corno d'Africa il Dott. Fabrizio SAMmARTANo .

Siamo giunti ai ringraziamenti finali. Sono ringraziamenti non formali, anche perché il supporto ricevuto da istituzioni pubbliche e da privati ha consentito l'attuazione dei programmi istituzionali. Ancora una volta, abbiamo tagliato il traguardo di un ulteriore Anno Accademico, dignitosamente. oltre all'Università di Torino, il ringraziamento va in primo luogo alla Regione Piemonte e all'Assessorato responsabile del Settore Biblioteche, Archivi ed Istituti Culturali, alla Compagnia di San Paolo, alla Fondazione Cassa di Risparmio di Torino, ai Soci Benemeriti, soggetti tutti che hanno permesso la prosecuzione dell'importante progetto di digitalizzazione e immissione in rete dei testi antichi e della biblioteca e, per quanto attiene alla Fondazione Cassa di Risparmio di Torino, anche della nostra attività editoriale.

Sul piano personale, non posso che ripetere, con intensità di sentimenti, quanto ebbi a dire in occasione delle sedute inaugurali dei passati Anni Accademici. Un grazie tutt'affatto particolare al Past President e agli amici del Consiglio di Presidenza non soltanto per l'impegno e la collaborazione sempre stimolante e gratificante ma per il coerente vigile richiamo ai valori che sottendono la storia della nostra Accademia: magistero scientifico e professionale, ma anche indipendenza da ogni potenziale condizionamento e scelta condivisa per un continuo arricchimento culturale. È questa l'Accademia, un mix di elementi vissuti con emozione, amicizia ed entusiasmo

che non vengono meno con l'età e che ci stimolano a una continua rivisitazione interiore, della quale dobbiamo essere orgogliosi, soprattutto in questi tempi che eufemisticamente diciamo difficili. No alla deriva dell'incultura, teniamo ferma la barra del timone. Un grazie, con molto affetto, doverosamente deve andare anche alla nostra segretaria Lidia morea, sempre disponibile, attenta, premurosa ed efficientissima. E non vanno dimenticati Gino Zanchi, mitico custode e prezioso testimone della migliore tradizione dell'Accademia, e il giovane Roberto Ginesci, bibliotecario divenuto esperto in biblio-informatica e prezioso collaboratore nei relativi progetti. Un grazie, ancora, ai consulenti esterni che anche quest'anno hanno fornito con indiscussa professionalità una preziosa collaborazione in ambito amministrativo e legale. Infine, come nelle sedute inaugurali degli ultimi anni, non può mancare il ringraziamento a mia moglie Annita e alle care amiche "dei fiori" per l'apprezzata decorazione floreale della nostra aula in questa particolare circostanza.

Debbo concludere, e chiedo scusa se inavvertitamente ho tralasciato di ringraziare qualcuno, ma non di certo voi tutti per la presenza odierna.

Al termine del mio doppio mandato di Presidente sono pienamente fiducioso che il Presidente e il Consiglio del prossimo biennio sapranno fare di più e meglio di quanto con umile, continuo impegno abbiamo fatto, il sottoscritto e il Consiglio tutto. Nell'odierna seduta inaugurale ho ancora un compito istituzionale, che sono onorato di assolvere: quello di dichiarare ufficialmente aperto l'Anno Accademico 2013 – 2014, centosessantottesimo dalla fondazione dell'Accademia di medicina di Torino, sancita dal Re Carlo Alberto.

Prof. Alberto Angeli

ADIPOCHINE E CARCINOMA MAMMARIO: RUOLO DELLA LEPTINA

*Sebastiano Andò¹, Ines Barone¹, Cinzia Giordano²,
Daniela Bonofiglio¹, Stefania Catalano¹*

¹ Dipartimento di Farmacia e Scienze della Salute e della Nutrizione
Università della Calabria - Rende, Cosenza

² Centro Sanitario, Università della Calabria, Rende, Cosenza

Parole chiave: *Carcinoma mammario*
Leptina
microambiente tumorale

Key words: *Breast Cancer*
Leptin
Tumor microenvironment

Riassunto:

Diverse evidenze cliniche ed epidemiologiche supportano il legame esistente tra obesità e carcinoma mammario. Un ruolo di emergente interesse in tale ambito è svolto dalle adipochine, molecole secrete principalmente dagli adipociti che costituiscono la componente stromale prevalente del microambiente tumorale. La leptina rappresenta l'adipochina maggiormente coinvolta nello sviluppo, crescita e progressione del tumore mammario. In particolare, diversi studi, hanno dimostrato come la leptina esplica un ruolo cruciale nella produzione locale di estrogeni, nell'amplificazione dello stesso segnale estrogenico e nel cross-talk con fattori di crescita che cumulativamente sostengono la carcinogenesi mammaria. Inoltre, tale citochina, stimola le fasi precoci di crescita dei tumori mammari primari inducendo un incremento dell'e-caderina, una proteina principalmente coinvolta nel processo di adesione omotipica. La leptina contribuisce a conferire il fenotipo metabolico tumorale inducendo un cambiamento del bilancio energetico, rappresentato dal passaggio dalla β -ossidazione mitocondriale al pathway glicolitico aerobico. A livello del microambiente tumorale la leptina, secreta non

solo dagli adipociti, ma anche dai fibroblasti associati al cancro (CAFs) rappresenta uno dei principali mediatori del cross-talk tra le cellule cancerose e il microambiente tumorale. Pertanto, la leptina e il segnale mediato dal suo recettore potrebbero rappresentare un potenziale bersaglio terapeutico per il trattamento del tumore mammario, soprattutto nelle donne obese.

Abstract

Adipose-tissue-derived signaling molecules, including the adipokines, are emerging as key candidate molecules that link obesity with cancer. Peritumoral, stromal, adipose tissue and secreted adipokines, particularly leptin, have important roles in breast cancer biology. Particularly, leptin can sustain breast cancer tumor growth through different mechanisms: i) stimulation of intratumoral estrogen production, ii) transactivation of estrogen receptor (ER) α , and iii) a cross-talk with growth factors signalling. Moreover, this cytokine, stimulates the early stages of primary breast cancer growth by inducing an increased expression of e-cadherin, an adhesion molecule implicated in cell proliferation and survival. Leptin signaling contributes to the metabolic features associated with breast cancer malignancy, such as switching the cells' energy balance from mitochondrial β -oxidation to the aerobic glycolytic pathway. Thus leptin and the leptin receptor could be considered as potential therapeutic targets for breast cancer treatment, particularly in women with obesity.

Introduzione

Il carcinoma mammario rappresenta il più frequente tumore di genere nei paesi occidentali a sviluppo post-industriale. Gli studi epidemiologici sull'incidenza di tale tumore ne segnalano un lieve ma costante aumento in tutto il mondo, evidenziando due picchi massimi, il primo intorno al 50 anno di età, ed il secondo picco intorno ai 70 anni. È ben noto come nel processo di tumorigenesi mammaria un ruolo importante sia svolto da fattori genetici, ma anche da fattori modificabili di derivazione ambientale, o rapportabili allo stile di vita, quali le condizioni di sovrappeso e obesità^(1,2). A riguardo, diverse sono le evidenze cliniche ed epidemiologiche basate su studi prospettici condotti su vaste coorti che individuano lo stato di incremento ponderale come fattore di rischio per il carcinoma mammario, rapportato a due parametri antropometrici codificati, quali il body mass index (BMI) espressivo di una condizione di obesità in post-menopausa, ed il rapporto waist hip ratio (WHR) espressivo dell'obesità viscerale in pre-menopausa^(3,4). È importante evidenziare come la condizione di co-morbidità legata all'obesità nella storia clinica della malattia, si desuma dalla correlazione esistente tra BMI nei pazienti portatori di carcinoma mammario e indice di mortalità⁽¹⁾.

Nelle ultime 3 decadi, l'esclusivo interesse dei ricercatori per il fenotipo delle cellule tumorali nei suoi correlati genetici ha offuscato il ruolo dei fattori microambientali nello sviluppo e nella progressione tumorale. I diversi tipi cellulari quali adipociti, fibroblasti, cellule del sistema immunitario come macrofagi e cellule endoteliali, presenti nel microambiente tumorale, non agiscono come componenti isolate, ma mediano eventi paracrini tra il microambiente stesso e le cellule tumorali. Ciò ha fatto rivisitare il ruolo dei fattori del microambiente, in quanto espressivi di una serie di indicatori a valenza clinico-diagnostica e prognostica. Gli adipociti sono il tipo cellulare più prominente nel microambiente tumorale e influenzano la crescita e la sopravvivenza di cellule mammarie trasformate attraverso una pluralità di eventi paracrini. Infatti, essi sono responsabili della produzione locale di estrogeni, sostenuta dall'intrinseca elevata attività aromatasica, contribuendo allo sviluppo dei tumori estrogeno-dipendenti. Inoltre, l'aumentata massa adiposa è responsabile del perturbamento del milieu umorale del microambiente riconducibile soprattutto ad una disregolata dismissione di fattori di crescita insulino-simili che di per sé stimolano la carcinogenesi. Recentemente, un ruolo determinante viene svolto da numerose molecole secrete dagli adipociti, denominate adipochine che influenzano il microambiente tumorale poichè modulano eventi infiammatori, metabolici

e riparativi^(5,6,7). In quest'ultimo ambito, un ruolo importante è svolto dalla leptina, l'adipochina maggiormente correlata al processo di tumorigenesi mammaria.

Leptina e tumorigenesi mammaria: studi *in vitro* e *in vivo*.

La leptina è una citochina codificata da un gene, localizzato sul cromosoma 7, costituito da 3 esoni e 2 introni. La traduzione ribosomiale dell'mRNA dà origine ad una proteina ancora inattiva, un pro-ormone di 167 aminoacidi. Esso contiene una sequenza N-terminale di 21 aminoacidi che viene scissa prima dell'immissione in circolo della proteina, con formazione di un peptide di 146 aminoacidi, che costituisce la forma attiva dell'ormone. La leptina, la cui funzione principale è quella di regolare il bilancio energetico e l'assunzione di cibo, è in grado di modulare diversi processi nei tessuti periferici, come la risposta immunitaria, l'ematopoiesi e la funzione riproduttiva. Inoltre, tale citochina è necessaria per il normale sviluppo della ghiandola mammaria, e svolge un ruolo chiave nella tumorigenesi mammaria. Infatti, la leptina, principalmente sintetizzata dagli adipociti, ma anche prodotta da altre cellule, comprese le cellule epiteliali mammarie può agire sul tessuto mammario attraverso meccanismi endocrini, paracrini e autocrini⁽⁷⁾. Gli studi tendenti a stabilire una relazione tra i livelli ematici di leptina e il rischio di tumore mammario, hanno prodotto risultati contrastanti (Tabella I). Alcuni autori hanno evidenziato come le concentrazioni ematiche di leptina sono aumentate nei pazienti con tumore mammario, mentre altri non hanno descritto alcuna correlazione tra livelli sierici di leptina e carcinoma mammario⁽⁸⁻¹⁸⁾. Tali dati conflittuali potrebbero essere, almeno in parte, spiegati da differenze nelle tecniche di rivelazione o nella modalità di raccolta dei campioni, dove l'influenza di alcuni fattori, come l'assunzione di cibo, il ritmo circadiano e lo stato menopausale non sono stati controllati.

La leptina e il suo recettore identificati nell'epitelio mammario e in linee cellulari di tumore mammario sono overespressi nel tessuto tumorale rispetto all'epitelio non tumorale e ai tumori mammari benigni. La leptina esercita la propria funzione biologica attraverso il legame al proprio recettore appartenente alla famiglia dei recettori delle citochine, costituito da un dominio extracellulare, uno transmembranario e uno citoplasmatico che dimerizza e attiva diversi pathways di trasduzione del segnale, quali le MAPK, JAK2-STAT3 e PI3K-AKT⁽¹⁹⁾ (Figura 1). È ormai largamente documentato come la leptina stimola, attraverso i pathways summenzionati,

Studi (Bibl.)	n. di casi Età delle donne	n. di controlli Età delle donne	Conclusioni
<i>Tessitore et al. (2000)</i>	23 64.4±12.3	103 42.7±8.7	Livelli plasmatici di leptina più elevati nelle pazienti con carcinoma mammario rispetto ai controlli.
<i>Han et al. (2005)</i>	90 45.9±9.2	103 46.6±9.6	Livelli sierici di leptina più elevati nel carcinoma mammario rispetto a patologie mammarie benigne o nei controlli sani. ¹³
<i>Chen et al. (2006)</i>	100 49.9±1.0	100 48.9±1.6	Livelli sierici di leptina più elevati nel carcinoma mammario.
<i>Wu et al. (2009)</i>	297 49.6±8.72	593 48.71±8.51	Livelli plasmatici di leptina più elevati nelle pazienti con carcinoma mammario rispetto ai controlli.
<i>Petridou et al. (2000)</i>	75 <55 (18); >55 (57)	75 <55 (18); >55 (57)	Nessuna associazione in donne in post-menopausa. Correlazione inversa in donne in pre-menopausa.
<i>Ozet et al. (2001)</i>	58 Pre 38.7±1.3; Post 56.7±1.2	25 51.8±1.2	Nessuna associazione
<i>Coskun et al. (2003)</i>	85 49.5±7.8	25 44.5±11.6	Nessuna associazione
<i>Sauter et al. (2004)</i>	28 Median 47 (23-81)	54 Median 47 (23-81)	Nessuna associazione
<i>Stattin et al. 2004</i>	28 59.8 (50.1-68.7)	28 60.1 (50.1-68.8)	Nessuna associazione
<i>Woo et al. (2006)</i>	45 <40 (5); 40-60 (33); ≥60 (7)	45 <40 (5); 40-60 (33); ≥60 (7)	Nessuna associazione

Tabella I. Concentrazioni ematiche di leptina e rischio di carcinoma mammario.

Studi clinici più significativi che correlano le concentrazioni plasmatiche o sieriche di leptina e rischio di carcinoma mammario.

la proliferazione di cellule tumorali mammarie estrogeno-dipendenti ed estrogeno-indipendenti, inducendo un fenotipo cellulare capace di crescere in condizioni di ancoraggio-indipendenza. In linea con tale azione, tale adipochina up-regola l'espressione di geni importanti nella regolazione del ciclo cellulare, quali la ciclina D1, c-Myc, induce iperfosforilazione inibitoria del retinoblastoma ed è anche in grado di esercitare effetti anti-apoptotici⁽²⁰⁻³³⁾ (Tabella II).

Un valido supporto al ruolo della leptina nella carcinogenesi mammaria emerge dalle osservazioni condotte in modelli animali (Tabella III). In particolare, in seguito alla somministrazione di un cancerogeno chimico (come la metilnitrosourea), si è osservato un minore sviluppo di carcinoma mammario in ratti Zucker, geneticamente obesi, che esprimono un recettore della leptina non funzionante, rispetto ai ratti normali⁽³⁴⁾. Inoltre in topi, geneticamente obesi, perchè leptino-deficienti (topi ob/ob) o mancanti del recettore per la leptina (db/db) non si sviluppa tumore mammario indotto da oncogeni^(35,36). Occorre dire però, che questi modelli animali, esibiscono uno sviluppo difettoso della ghiandola mammaria e pertanto non sono modelli adatti per studiare il ruolo della leptina nella tumorigenesi mammaria

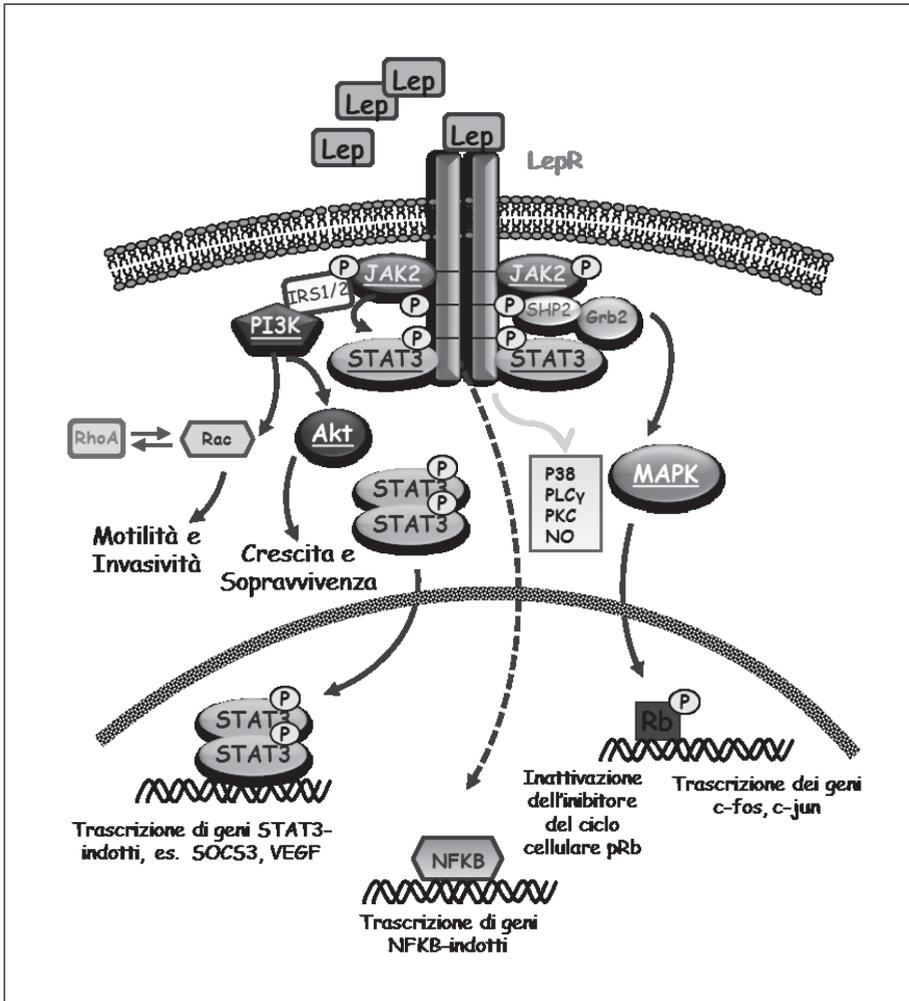


Figura 1. Pathway di trasduzione del segnale della leptina.

La trasmissione del segnale della leptina inizia con il legame al dominio extracellulare del dimero del recettore della leptina (LepR). JAK2 si lega alle regioni intracellulari del recettore, determinandone la fosforilazione e l'attivazione. JAK2 attivato fosforila due residui di tirosina sul recettore della leptina. I due residui aminoacidici fosforilati si legano a Src-homology 2-containing phosphatase (SHP-2) e STAT-3. SHP-2 tirosina-fosforilata lega Growth receptor bound 2 (GRB-2), attivando la via trasduzionale delle mAPK. mAPK dopo essere stata attivata, trasloca nel nucleo e induce la trascrizione di geni responsivi, come c-jun e c-fos. Intanto avviene la dimerizzazione di STAT-3 tirosina fosforilata, che trasloca nel nucleo e induce la trascrizione di geni STAT-3 responsivi, come SoCS3. Inoltre, viene anche attivata la via trasduzionale IRS1/PI3K, con conseguente attivazione di Akt e Rac/Rho coinvolti rispettivamente nella crescita e motilità cellulare.

Linee cellulari di carcinoma mammario	Effetti della leptina	Bibliografia
MCF-7 T47D ZR75-1 MDA-B-361 SKBR-3 MDA-MB-231	Aumento della proliferazione cellulare	<i>Dieudonne et al. (2002); Hu et al. (2002); Laud et al. (2002); Okumura et al. (2002); Catalano et al. (2003); Somasundar et al. (2003); Garofalo et al. (2004); Yin et al. (2004); Ray et al. (2007); Saxena et al. (2007); Soma et al. (2008); Barone et al. (2012).</i>
MCF-7 T47D SKBR-3	Aumento della trasformazione cellulare (crescita ancoraggio-indipendente)	<i>Hu et al. (2002); Barone et al. (2012).</i>
MCF-7 T47D ZR75-1	Up-regolazione di cdk2, cyclinD1, Iperfosforilazione di pRb, Aumentata espressione di c-myc	<i>Hu et al. (2002); Okumura et al. (2002); Garofalo et al. (2004); Yin et al. (2004); Chen et al. (2006); Saxena et al. (2007).</i>
MCF-7 ZR75-1	Effetti anti-apoptotici	<i>Chen et al. (2006); Jiang et al. (2008); Perera et al. (2008).</i>

Tabella II. Effetti della leptina sul carcinoma mammario: studi in vitro.

Studi in vitro più significativi che riportano gli effetti della leptina su linee cellulari di carcinoma mammario.

Modelli murini	Conclusioni	Bibliografia
Obese Zucker rats	Una piccola percentuale di carcinoma mammario si sviluppa negli obesi rispetto ai ratti magri.	<i>Lee et al. (2001)</i>
MMTV/TGF- α Lep ^{ob/ob}	Non si sviluppa carcinoma mammario	<i>Cleary et al. (2003)</i>
MMTV/TGF- α Lep ^{db/db}	Non si sviluppa carcinoma mammario	<i>Cleary et al. (2004)</i>
MMTV/PyMT- α db/db ^{NSE/NSE}	Ridotta crescita e progressione tumorale. Aumentata β -ossidazione mitocondriale	<i>Park et al. (2010)</i>

Tabella III. Effetti della leptina sul carcinoma mammario: studi in vivo.

Studi in vivo eseguiti su modelli murini che evidenziano il ruolo della leptina e del suo recettore nell'insorgenza del carcinoma mammario.

associata all'obesità. Interessanti, invece, sono gli studi tendenti a separare gli effetti centrali specifici da quelli pleiotropici periferici di tale adipochina. A riguardo, un recente studio ha mostrato che la ricostituzione del segnale del recettore della leptina nel cervello di topi db/db, non solo inverte il fenotipo metabolico quale obesità, diabete, infertilità, ma ripristina lo sviluppo

della ghiandola mammaria. In questo contesto, Park e collaboratori, hanno esaminato per la prima volta *in vivo* il ruolo preciso del segnale del recettore per la leptina in relazione alla progressione del tumore mammario. I topi che avevano un intatto segnale centrale della leptina, ma che erano deficienti nel segnale periferico del recettore della leptina, hanno una minore crescita e progressione del tumore mammario. Ciò sottolinea il ruolo cruciale del segnale periferico della leptina nella tumorigenesi mammaria, e mostrano anche una maggiore β -ossidazione mitocondriale. In particolare, gli autori hanno dimostrato come la respirazione mitocondriale (fosforilazione ossidativa) stimolata dagli acidi grassi liberi, come valutato dall'OCR (pmoli/min) (Oxygen Consumption Rate) era significativamente aumentata nelle cellule che non possedevano il recettore periferico per la leptina rispetto alle cellule che lo esprimono. Un confronto del rapporto tra OCR e ECAR (Extracellular Acidification Rate), espressivo della glicolisi, ha rivelato che le cellule che non esprimono il recettore periferico della leptina utilizzano efficacemente la fosforilazione ossidativa mitocondriale nel metabolizzare gli acidi grassi liberi. L'esposizione ad un agente di disaccoppiamento del potenziale di membrana mitocondriale (2,4-DNP, 100 μ mol/L) rivela che il tasso di glicolisi è efficacemente aumentata nelle cellule positive per il recettore della leptina. L'aggiunta successiva di un inibitore del complesso mitocondriale (rotenone, 100 μ mol/L) ha provocato una rapida diminuzione dell'OCR in entrambi i tipi cellulari (dovuto ad una inibizione della catena di trasporto degli elettroni mitocondriale). In contrasto, la glicolisi rimaneva più elevata nelle cellule positive per il recettore della leptina rispetto alle cellule negative per tale recettore, riflettendo la ridotta capacità delle cellule negative per il recettore della leptina di ricorrere al pathway glicolitico per generare ATP nel contesto di una ridotta respirazione mitocondriale⁽³⁷⁾. Questi risultati suggeriscono come i segnali mediati dal recettore periferico della leptina incrementano l'effetto Warburg, una ben nota caratteristica metabolica del fenotipo cellulare tumorale.

Leptina e microambiente tumorale

Diverse sono le evidenze scientifiche che dimostrano la capacità della leptina di interagire con i vari fattori umorali che perturbano il microambiente tumorale durante il processo di cancerogenesi mammaria. Infatti, la leptina è in grado di interagire con diversi pathways che sono target terapeutici del tumore mammario, come recettori per fattori di crescita ed estrogeni. Diversi studi hanno evidenziato un cross-talk funzionale tra leptina e la cascata

del segnale estrogenico che contribuisce alla carcinogenesi mammaria. A riguardo, abbiamo dimostrato come la leptina legata al suo recettore attraverso MAPK e STAT3 pathways attivi il promotore dell'aromatasi nei siti AP-1 inducendo una aumentata produzione locale di estrogeni da parte degli androgeni aromatizzabili. In particolare, abbiamo evidenziato, nella linea cellulare tumorale mammaria MCF7, come l'esposizione a tale adipochina aumenta l'aromatasi in termini di mRNA, proteina e attività enzimatica. L'importanza biologica della leptina sull'attività aromatasica e sulla capacità di indurre un'aumentata produzione di estrogeni che stimolano la crescita tumorale, è emersa da studi di trasfezione in cellule MCF-7, utilizzando un costrutto contenente ERE (estrogen responsive elements) ed esposte al trattamento con un androgeno aromatizzabile (androstenedione). In tali condizioni sperimentali il segnale dell'estradiolo/ $ER\alpha$ era drammaticamente potenziato dalla leptina⁽²³⁾. Questi dati supportano l'importante ruolo della leptina nel promuovere il tumore mammario nelle donne obese, aumentando la conversione degli androgeni aromatizzabili presenti nel tessuto mammario, e incrementando in tal modo la produzione locale di estrogeni. Questo effetto si verifica non solo nel tessuto adiposo ma anche in cellule epiteliali mammarie, in particolare quando si ha un calo dei livelli di estrogeni circolanti, come avviene nelle donne in post-menopausa. È interessante notare, inoltre, come la leptina sia in grado di transattivare il recettore estrogenico in maniera ligando-indipendente. Infatti, abbiamo dimostrato come tale citochina riproduca le classiche caratteristiche della transattivazione del recettore estrogenico nelle cellule tumorali MCF7: localizzazione nucleare, down-regolazione del suo mRNA e livelli proteici, e up-regolazione di un classico gene estrogeno-dipendente, come il pS2. Esperimenti di trasfezione con un gene reporter ERE hanno dimostrato che la leptina attiva direttamente $ER\alpha$ attraverso l'attivazione del pathway delle MAPKs⁽³⁸⁾.

Un effetto fortemente potenziante della leptina sul segnale estrogenico, è stato dimostrato, in presenza di una mutazione di tipo gain function del $ER\alpha$. Questa mutazione, una lisina al posto dell'arginina sul residuo 303, denominato K303R- $ER\alpha$ è stata identificata nel 30% delle iperplasie mammarie e nel 50% dei tumori invasivi. L'espressione di questa mutazione è associata con l'età, le dimensioni del tumore, la positività linfonodale e più breve tempo alla recidiva, tutte caratteristiche di un fenotipo più aggressivo^(39,40). Studi *in vitro* hanno dimostrato come l'overespressione del mutato nelle cellule MCF-7 aumenta la sensibilità a livelli sub-fisiologici di estrogeni (1 pmol) e determina una diminuita risposta al tamoxifene quando è presente un'elevata attivazione

del segnale dei fattori di crescita. Inoltre, tale mutazione conferisce resistenza all'inibitore dell'aromatasi anastrozolo^(39,41-43). Nelle cellule esprimenti tale mutazione (K303R) si è osservato una maggiore attività trascrizionale di ER α , un up-regolazione dei classici geni regolati dagli estrogeni e una maggiore fosforilazione del recettore nei residui di serina S167 e S118. Il trattamento con leptina incrementava la proliferazione e la migrazione cellulare in entrambe le cellule WT e over-esprimenti K303R, sebbene in misura maggiore e in presenza di più basse concentrazioni di leptina nelle cellule over-esprimenti il mutante. Inoltre, in nude mice trattati con leptina, xenografts derivati da cellule esprimenti K303R- raddoppiavano la loro crescita entro 6 settimane di trattamento, mentre nessuno dei xenotrapianti esprimenti WT ER α -cellule mostrava un simile incremento nella crescita. Questa aumentata sensibilità alla leptina nelle cellule esprimenti il mutante ben si correla con i dati della microarray. Infatti, il profilo di espressione genica, confrontando l'RNA isolato da cellule esprimenti K303R rispetto al WT, ha rivelato un aumentata espressione genica del recettore della leptina così come dei diversi effettori a valle del segnale della leptina come JAK2, i fattori di trascrizione fos, STAT, e il soppressore del segnale delle citochine SOCS3⁽³⁰⁾. Tali risultati suggeriscono come questa mutazione può potenziare il ruolo dell'ER α come un effettore del segnale della leptina contribuendo a determinare un fenotipo tumorale più aggressivo. Il cross-talk tra leptina e ER α emerge anche da un interessante studio che dimostra come la leptina interferisce con l'antagonista degli estrogeni ICI 182780. È stato dimostrato, come il trattamento di cellule tumorali mammarie MCF7 con ICI induce degradazione proteosomica del ER α con conseguente inibizione della crescita. In particolare, Garofalo e collaboratori, hanno evidenziato, come l'aggiunta di leptina aumenti, nelle cellule MCF-7 trattate con ICI l'emivita del recettore estrogenico e riduce la sua ubiquitinazione, riducendo pertanto l'efficacia della terapia endocrina⁽²⁵⁾. La leptina stimola l'espressione dell'aromatasi nelle cellule adipose stromali mammarie anche attraverso la regolazione dell'AMPK (activated protein chinasi), un noto pathway coinvolto nell'omeostasi energetica. In particolare, la leptina down-regola l'espressione della serina-treonina chinasi 11 (STK11/LKB1), accompagnata da una diminuzione della fosforilazione di AMPK, con conseguente defosforilazione del coattivatore di CREB che trasloca nel nucleo e aumenta l'espressione dell'aromatasi⁽⁴⁴⁾.

Il significato biologico della sinergia tra leptina e ER α è evidenziata anche da studi *in vivo* utilizzando modelli di xenotrapianto. La somministrazione di leptina aumenta il volume del tumore e raddoppia le sue dimensioni, dopo 13 settimane di esposizione, rispetto al trattamento con solo estradiolo. I tumori

provenienti da topi che avevano ricevuto il trattamento con entrambi estrogeni e leptina presentavano una maggiore espressione nella fosforilazione di MAPK e STAT3, rispetto ai tumori provenienti da animali che avevano ricevuto solo estrogeni, suggerendo che gli estrogeni e la leptina lavorano sinergicamente nel mediare la crescita della massa tumorale. In colture cellulari tridimensionali, l'esposizione simultanea ad entrambi gli ormoni aumentava l'aggregazione cellula-cellula rispetto ai trattamenti separati. Ciò era dovuto ad una aumentata espressione dell'e-caderina in termini di mRNA, contenuto proteico e attività del promotore⁽⁴⁵⁾. Questi risultati suggeriscono come la leptina, aumentando l'espressione dell'e-caderina può stimolare la crescita della massa tumorale mammaria. Pertanto, e-caderina, oltre al suo ruolo di tumor suppressor, potrebbe funzionare come un tumor enhancer nello sviluppo del tumore mammario primario.

Diversi studi hanno riportato l'esistenza di un cross-talk funzionale tra leptina e fattori di crescita che contribuiscono alla carcinogenesi mammaria^(27,29,46). In tale contesto, recentemente, abbiamo dimostrato, in cellule di carcinoma mammario MCF-7, che il trattamento con leptina induce un aumentata espressione dei livelli proteici di HER2, un recettore ad attività tirosin-chinasica, mentre non modula i suoi livelli di mRNA suggerendo che l'up-regolazione del recettore indotta dalla leptina è correlata ad un meccanismo post-traslazionale che potenzia la stabilità della proteina e ne riduce la degradazione. È ben noto che nella stabilità del recettore tirosinico chinasico HER2 svolge un ruolo chiave la proteina chaperone Hsp90 che lega HER2 maturo impedendone la degradazione ubiquitina-dipendente. Tale studio ha evidenziato come la leptina, inducendo l'espressione di Hsp90 aumenta i livelli proteici di HER2, fornendo nuovi meccanismi molecolari alla base del cross-talk tra leptina ed HER2 nel carcinoma mammario⁽⁴⁷⁾.

L'importante ruolo di tale adipochina nel microambiente tumorale, emerge anche dall'aver identificato nei fibroblasti associati al cancro (CAFs), la secrezione di leptina e la sua espressione in termini di mRNA. Esperimenti di co-cultura, eseguiti incubando cellule MCF-7 con il mezzo condizionato derivante dai CAFs mostravano un incremento nel numero delle colonie e un'aumentata migrazione, che risultavano ridotte quando il mezzo condizionato veniva immunodepleto della leptina. Questi risultati suggeriscono che nei CAFs il microambiente mammario attraverso il segnale della leptina può influenzare il comportamento delle cellule tumorali mammarie, includendo, per la prima volta, la leptina tra i fattori di crescita in grado di mediare l'interazione tumore-stroma⁽³⁰⁾.

Segnale della leptina come potenziale target terapeutico

Sulla base delle evidenze sperimentali che supportano il ruolo cruciale della leptina nello sviluppo e nella progressione tumorale, appare razionale considerare il segnale della leptina come un nuovo target del tumore mammario. Sono stati proposti diversi approcci terapeutici, che interferendo con le azioni della leptina possono prevenire o ritardare lo sviluppo e la progressione del tumore mammario^(48,49). L'uso di alcuni farmaci antidiabetici, come metformina e ligandi del PPAR γ (Peroxisome proliferator-activated receptor), che sono in grado di ridurre i livelli sierici di leptina può essere un valido approccio per influenzare lo sviluppo del tumore mammario. In tale ambito, un nostro precedente studio ha dimostrato, utilizzando modelli xenografts, che l'attivazione del PPAR γ rallenta lo sviluppo tumorale in cellule MCF7 inoculate in nude mice trattati con leptina e inibisce l'aggregazione e la proliferazione cellulare in maniera PPAR γ -dipendente. Il trattamento con il ligando del PPAR γ , rosiglitazone BRL, reversa l'up-regolazione indotta dalla leptina sul suo stesso recettore, sui suoi pathways trasduzionali, e sull'espressione del suo stesso gene. Gli effetti up-regolatori indotti dalla leptina sull'attività del promotore, completamente reversati dal BRL, avvengono attraverso il sito GRE (glucocorticoid response element). Questi ultimi risultati ben fittano con l'evidenza che la leptina, attraverso MAPK e JAK/STAT, induce la traslocazione del GR e la sua fosforilazione sulla S211. I meccanismi attraverso cui il PPAR γ media la repressione del gene della leptina coinvolgono il reclutamento dei corepressori NCOR e SMRT nella regione responsiva ai glucocorticoidi all'interno della regione promoter della leptina in presenza del recettore glucocorticoido e del PPAR γ ⁽⁵⁰⁾. È importante sottolineare come ligandi del PPAR γ sono in grado di interrompere lo short loop autocrino che consente alla leptina di up-regolare l'espressione del proprio gene in cellule di carcinoma mammario. Pertanto, i ligandi del PPAR γ potrebbe rappresentare promettenti tools farmacologici per il trattamento del tumore mammario, soprattutto nelle donne obese.

Altri potenziali approcci terapeutici descritti prevedono l'utilizzo di recettori solubili della leptina capaci di legare la leptina circolante libera, sebbene tali agenti, presentando una bassa affinità, non sono in grado di neutralizzare completamente l'azione della leptina. Un altro modo per bloccare l'attività della leptina è l'uso di Abs che interagiscono con il recettore della leptina e prevengono il binding e il segnale della leptina. Infine, un interessante approccio è stato quello di sviluppare antagonisti della leptina capaci di legare, ma non attivare, il recettore della leptina. Questi includono mutanti della proteina wild-type e frammenti del peptide⁽⁴⁹⁾. A

riguardo, abbiamo sintetizzato un peptide, denominato LDFI, corrispondente agli aminoacidi 39-42 della molecola di leptina. Si tratta di un tetrapeptide composto da: leucina (L), aspartato (D), fenilalanina (F), isoleucina (I). Tali aminoacidi contribuiscono alla formazione del sito di legame III che riveste un ruolo cruciale nella formazione del complesso attivo leptina-recettore. Il trattamento con il peptide a differenti concentrazioni non ha mostrato alcun effetto significativo sull'attività proliferativa sulle linee cellulari, MCF-7 e SKBR3. Questa è una caratteristica importante, che distingue questo peptide da altri potenziali inibitori del recettore della leptina che agendo da agonisti in assenza della leptina non sono utili per una loro possibile applicazione farmaco-terapeutica.

L'esposizione a tale peptide induceva un effetto inibitorio sui principali pathways del segnale indotti dalla leptina e ciò si correlava con una riduzione della crescita e motilità nelle cellule di carcinoma mammario. L'effetto inibitorio sulla crescita tumorale indotto dal peptide LDFI è stato anche confermato in vivo utilizzando modelli di xenotrapianto⁽⁵¹⁾.

Conclusioni

Gli studi riportati hanno dato, per la prima volta, una delucidazione a livello molecolare di un dato sin ad oggi di esclusiva rilevanza clinico-epidemiologica quale un'aumentata incidenza di carcinoma mammario nella condizione di obesità. Infatti, la leptina, quale principale adipochina prodotta dal tessuto adiposo ha un ruolo cruciale nella produzione locale di estrogeni, nell'amplificazione dello stesso segnale estrogenico e nel crosstalk con fattori di crescita che cumulativamente stimolano la carcinogenesi mammaria. Inoltre, tale citochina, assume un ruolo peculiare nell'interazione funzionale esistente tra cellula tumorale e microambiente. Pertanto, la leptina e il segnale mediato dal suo recettore potrebbero rappresentare un nuovo potenziale target terapeutico per il trattamento del tumore mammario, soprattutto nelle donne obese.

BIBLIOGRAFIA

1. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. *overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults*. N Engl J Med. 2003; 348: 1625-1638.
2. Calle EE, Kaaks R. *overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms*. Nat Rev Cancer. 2004; 4: 579-591.
3. Harvie M, Hooper L, Howell AH. *Central obesity and breast cancer risk: a systematic review*. Obes Rev. 2003; 4: 157-173.
4. Ligibel J. *obesity and breast cancer*. Oncology . 2011; 25: 994-1000.
5. Place AE, Jin Huh S, Polyak K. *The microenvironment in breast cancer progression: biology and implications for treatment*. Breast Cancer Res. 2011; 13: 227.
6. Quail DF, Joyce JA. *microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis*. Nat Med. 2011; 9: 1423-1437.
7. Andò S, Catalano S. *The multifactorial role of leptin in driving the breast cancer microenvironment*. Nat Rev Endocrinol. 2011; 8: 263-275.
8. Tessitore L, Vizio B, Jenkins O, De Stefano I, Ritossa C, Argiles JM, Benedetto C, Mussa A. *Leptin expression in colorectal and breast cancer patients*. Int J Mol Med. 2000; 5: 421-426.
9. Han C, Zhang HT, Du L, Liu X, Jing J, Zhao X, Yang X, Tian B. *Serum Levels of Leptin, Insulin and Lipids in Relation to Breast Cancer in China*. Endocrine. 2005; 26: 19-24.
10. Chen DC, Chung YF, Yeh YT, Chaung HC, Kuo FC, Fu OY, Chen HY, Hou MF, Yuan SS. *Serum adiponectin and leptin levels in Taiwanese breast cancer patients*. Cancer Lett. 2006; 237: 109-114.
11. Wu B, Fukuo K, Suzuki K, Yoshino G, Kazumi T. *Relationships of systemic oxidative stress to body fat distribution, adipokines and inflammatory markers in healthy middle-aged women*. Endocr J. 2009; 56: 773-782.
12. Petridou E, Papadiamantis Y, Markopoulos C, Spanos E, Dessypris N, Trichopoulos D. *Leptin and insulin growth factor I in relation to breast cancer (Greece)*. Cancer Causes Control. 2000; 11: 383-388.
13. Ozet A, Arpacı F, Yılmaz MI, Ayta H, Ozturk B, Komurcu S, Yavuz AA, Tezcan Y, Acikel C. *Effects of tamoxifen on the serum leptin level in patients with breast cancer*. Jpn J Clin Oncol. 2001; 31: 424-427.
14. Coskun U, Gunel N, Toruner FB, Sancak B, Onuk E, Bayram O, Cengiz O, Yilmaz E, Elbeg S, Ozkan S. *Serum leptin, prolactin and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in patients with breast cancer*. Neoplasma. 2003; 50: 41-46.
15. Sauter ER, Garofalo C, Hewett J, Hewett JE, Morelli C, Surmacz E. *Leptin expression in breast nipple aspirate fluid (NAF) and serum is influenced by body mass index (Bmi) but not by the presence of breast cancer*. Horm Metab Res. 2004; 36: 336-340.
16. Stattin P, Soderberg S, Biessy C, Lenner P, Hallmans G, Kaaks R, Olsson T. *Plasma leptin and breast cancer risk: a prospective study in northern Sweden*. Breast Cancer Res Treat. 2004; 86: 191-196.
17. Woo HY, Park H, Ki CS, Park YL, Bae WG. *Relationships among serum leptin, leptin receptor gene polymorphisms and breast cancer in Korea*. Cancer Lett. 2006; 237: 137-142.

18. Miyoshi Y1, Funahashi T, Tanaka S, Taguchi T, Tamaki Y, Shimomura I, Noguchi S. *High expression of leptin receptor mRNA in breast cancer tissue predicts poor prognosis for patients with high, but not low, serum leptin levels.* Int J Cancer. 2006; 118: 1414-1419.
19. Ahima RS, Osei SY. *Leptin signalling.* Physiol Behav. 2004; 81: 223-241.
20. Dieudonne MN, Machinal-Quelin F, Serazin-Leroy V, Leneveu MC, Pecquery R, Giudicelli Y. *Leptin mediates a proliferative response in human mCF7 breast cancer cells.* Biochem Biophys Res Commun. 2002; 293: 622-628.
21. Hu X, Juneja, SC, Maihle N.J. Cleary, M.P. *Leptin - a growth factor in normal and malignant breast cells and for normal mammary gland development.* J Natl Cancer Inst. 2002; 94: 1704-1711.
22. Okumura M, Yamamoto M, Sakuma H, Kojima T, Maruyama T, Jamali M, Cooper DR, Yasuda K. *Leptin and high glucose stimulate cell proliferation in mCF-7 human breast cancer cells: reciprocal involvement of PKC- α and PPAR expression.* Biochim Biophys Acta. 2002; 1592: 107-116.
23. Catalano S, Marsico S, Giordano C, Mauro L, Rizza P, Panno ML, Andò S. *Leptin enhances, via AP-1, expression of aromatase in the mCF-7 cell line.* J Biol Chem. 2003; 278: 28668-28676.
24. Somasundar P, Yu AK, Vona-Davis L, Mc Fadden, DW. *Differential effects of leptin on cancer in vitro.* J Surg Res. 2003; 113: 50-55.
25. Garofalo C, Sisci D, Surmacz E. *Leptin interferes with the effects of the antiestrogen ICI 182,780 in mCF-7 breast cancer cells.* Clin Cancer Res. 2004; 10: 6466-6475.
26. Yin N, Wang D, Zhang H, Yi X, Sun X, Shi B, Wu H, Wu G, Wang X, Shang Y. *molecular mechanisms involved in the growth stimulation of breast cancer cells by leptin.* Cancer Res. 2004; 64: 5870-5875.
27. Ray A, Nkhata KJ, Cleary MP. *Effects of leptin on human breast cancer cell lines in relationship to estrogen receptor and HER2 status.* Int J Oncol. 2007; 30: 1499-1509.
28. Saxena NK, Vertino PM, Anania FA, Sharma, D. *Leptin-induced growth stimulation of breast cancer cells involves recruitment of histone acetyltransferases and mediator complex to cyclin D1 promoter via activation of Stat3.* J Biol Chem. 2007; 282: 13316-13325.
29. Soma D, Kitayama J, Yamashita H, Miyato H, Ishikawa M, Nagawa H. *Leptin augments proliferation of breast cancer cells via transactivation of HER2.* J Surg Res. 2008; 149: 9-14.
30. Barone I, Catalano S, Gelsomino L, Marsico S, Giordano C, Panza S, Bonofiglio D, Bossi G, Covington KR, Fuqua SA, Andò S. *Leptin mediates tumor-stromal interactions that promote the invasive growth of breast cancer cells.* Cancer Res. 2012; 72: 1416-1427.
31. Chen C, Chang YC, Liu CL, Chang KJ, Guo IC. *Leptin-induced growth of human ZR-75-1 breast cancer cells is associated with up-regulation of cyclin D1 and c-myc and down-regulation of tumor suppressor p53 and p21WAF1/CIP1.* Breast Cancer Res Treat. 2006; 98: 121-132.
32. Jiang H, Yu J, Guo H, Song H, Chen S. *Upregulation of survivin by leptin/STAT3 signaling in mCF-7 cells.* Biochem Biophys Res Commun. 2008; 368:1-5.
33. Perera CN, Chin HG, Duru N, Camarillo IG. *Leptin-regulated gene expression in mCF-7 breast cancer cells: mechanistic insights into leptin-regulated mammary tumor growth and progression.* J Endocrinol. 2008; 199: 221-233.

34. Lee WM, Lu S, Medline A, Archer MC. *Susceptibility of lean and obese Zucker rats to tumorigenesis induced by N-methyl-N-nitrosourea*. *Cancer Lett.* 2001; 162: 155-160.
35. Cleary MP, Phillips FC, Getzin SC, Jacobson TL, Jacobson MK, Christensen TA, Juneja SC, Grande JP, Maihle NJ. *Genetically obese mmTV-TGF- α /LepobLepob female mice do not develop mammary tumors*. *Breast Cancer Res. Treat* 2003; 77: 205-215.
36. Cleary MP, Juneja SC, Phillips FC, Hu X, Grande JP, Maihle NJ. *Leptin receptor-deficient mmTV-TGF- α /LeprdbLeprdb female mice do not develop oncogene-induced mammary tumors*. *Exp Biol Med.* 2004; 229: 182-193.
37. Park J, Kusminski CM, Chua SC, Scherer, PE. *Leptin receptor signalling supports cancer cell metabolism through suppression of mitochondrial respiration in vivo*. *Am J Pathol.* 2010; 177: 3133-3144.
38. Catalano S, Mauro L, Marsico S, Giordano C, Rizza P, Rago V, Montanaro D, Maggiolini M, Panno ML, Andò S. *Leptin induces, via ERK1/ERK2 signal, functional activation of estrogen receptor α in mCF-7 cells*. *J Biol Chem.* 2004; 279: 19908-19915.
39. Fuqua SA, Wiltshcke C, Zhang QX, Borg A, Castles CG, Friedrichs WE, Hopp T, Hilsenbeck S, Mohsin S, O'Connell P, Allred DC. *A hypersensitive estrogen receptor- α mutation in premalignant breast lesions*. *Cancer Res.* 2000; 60: 4026-4029.
40. Herynk MH, Fuqua SA. *Estrogen receptor mutations in human disease*. *Endocr Rev.* 2004; 25: 869-890
41. Barone I, Cui Y, Herynk MH, Corona-Rodriguez A, Giordano C, Selever J, Beyer A, Andò S, Fuqua SA. *Expression of the K303R estrogen receptor a breast cancer mutation induces resistance to an aromatase inhibitor via addiction to the PI-3K/Akt kinase pathway*. *Cancer Res.* 2009; 69: 4724-4742.
42. Giordano C, Cui Y, Barone I, Andò S, Mancini M, Berno V, Fuqua SA. *Growth factor-induced resistance to tamoxifen is associated with a mutation of estrogen receptor α and its phosphorylation at serine 305*. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 119: 71-81.
43. Barone I, Iacopetta D, Covington KR, Cui Y, Tsimelzon A, Beyer A, Andò S, Fuqua SA. *Phosphorylation of the mutant K303R estrogen receptor α at serine 305 affects aromatase inhibitor sensitivity*. *Oncogene.* 2010; 29: 2404-2414.
44. Brown KA, McInnes KJ, Hunger NI, Oakhill JS, Steinberg GR, Simpson ER. *Subcellular localization of cyclic AMP-responsive element binding protein-regulated transcription coactivator 2 provides a link between obesity and breast cancer in postmenopausal women*. *Cancer Res.* 2009; 69: 5392-5399.
45. Mauro L, Catalano S, Bossi G, Pellegrino M, Barone I, Morales S, Giordano C, Bartella V, Casaburi I, Andò S. *Evidences that leptin up-regulates E-cadherin expression in breast cancer: effects on tumor growth and progression*. *Cancer Res.* 2007; 67: 3412-3421.
46. Fiorio E, Mercanti A, Terrasi M, Micciolo R, Remo A, Auriemma A, Molino A, Parolin V, Di Stefano B, Bonetti F, Giordano A, Cetto GL, Surmacz E. *Leptin/HER2 crosstalk in breast cancer: in vitro study and preliminary in vivo analysis*. *BMC Cancer.* 2008; 8: 305.
47. Giordano C, Vizza D, Panza S, Barone I, Bonofiglio D, Lanzino M, Sisci D, De Amicis F, Fuqua SA, Catalano S, Andò S. *Leptin increases HER2 protein levels through a STAT3-mediated up-regulation of Hsp90 in breast cancer cells*. *Mol Oncol.* 2013; 7: 379-391.

48. Ray A, Cleary MP. *Leptin as a potential therapeutic target for breast cancer prevention and treatment*. *Expert Opin Ther Targets*. 2010; 14: 443-451.
49. Leggio A, Catalano S, De Marco R, Barone I, Andò S, Liguori A. *Therapeutic potential of leptin receptor modulators*. *Eur J Med Chem*. 2014; 78: 97-105.
50. Catalano S, Mauro L, Bonofiglio D, Pellegrino M, Qi H, Rizza P, Vizza D, Bossi G, Andò S. *In vivo and in vitro evidence that PPAR γ ligands are antagonists of leptin signaling in breast cancer*. *Am J Pathol*. 2011; 179: 1030-1040.
51. Catalano S, Leggio A, Barone I, De Marco R, Gelsomino L, Campana A, Malivindi R, Panza S, Giordano C, Liguori A, Bonofiglio D, Liguori A, Andò S. *A novel leptin antagonist peptide inhibits breast cancer growth in vitro and in vivo*. *J Cell Mol Medicine*. submitted.

LA NUOVA ERA DELLE VACCINAZIONI: DALL'IMMUNIZZAZIONE INDIVIDUALE ALLA PROTEZIONE COLLETTIVA

Gianni Bona, Carla Guidi

Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze della Salute
Università del Piemonte Orientale - Novara

Parole chiave: *Vaccini*
Storia dei vaccini
Vaccinazioni infantili

Key words: *Vaccines*
Vaccine history
Childhood immunization

Riassunto

Grazie alle vaccinazioni l'incidenza di molte malattie mortali o gravemente invalidanti e della mortalità infantile o delle disabilità che ne derivano, si è drasticamente ridotta.

Il lavoro di Jenner rappresentò il primo tentativo scientifico di controllare le malattie infettive con l'utilizzo della vaccinazione. Louis Pasteur la sviluppò ulteriormente, creando il primo vaccino attenuato, il vaccino anti-rabbico.

Dalla fine degli anni '20 si sono resi disponibili i vaccini contro la difterite, il tetano, la pertosse. La vaccinazione si diffuse a livello mondiale; i primi programmi di immunizzazione ridussero drammaticamente il numero di morti e furono cruciali nello stabilire il concetto di misure di prevenzione della salute pubblica.

La vaccinazione di routine ha condotto all'eradicazione del vaiolo dal mondo nel 1977 e alla fine del secolo scorso alla quasi totale eliminazione del virus selvaggio della poliomielite.

Le nuove scoperte scientifiche e tecnologiche e la migliore comprensione dei meccanismi patogenetici delle malattie hanno condotto a rapidi progressi

nello sviluppo di nuovi vaccini che hanno reso possibile una drastica riduzione di sempre più numerose malattie infettive.

È però essenziale che l'opinione pubblica comprenda il significato della protezione vaccinale in un momento in cui le malattie da cui ci si vuole proteggere sembrerebbero scomparse solo per il miglioramento delle condizioni igieniche, ma sono in realtà sempre in agguato se si abbassa il livello di protezione garantito dai vaccini.

Abstract

The new vaccination era: from individual immunisation to global protection

Thanks to vaccinations the incidence of many seriously debilitating or lifethreatening diseases and the resulting infant mortality or disability have been drastically reduced. Jenner's work represented the first scientific attempt to control an infectious disease by the deliberate use of vaccination. Louis Pasteur improved vaccination even more, and developed the first attenuated vaccine, a rabies one.

By the end of the 1920s, vaccines for diphtheria, tetanus and whooping cough were all available. Vaccination spread across the globe; the first vaccination programmes dramatically reduced the number of deaths from disease, and they were crucial in establishing the concept of preventive public health measures.

Routine immunization has eradicated smallpox from the globe and led to the near elimination of wild polio virus.

New scientific discoveries and technologies led to rapid advances in vaccine development and new vaccines have reduced many preventable infectious diseases.

It is essential that the people understands the importance of vaccine protection especially nowadays as the incidence of preventable infectious diseases seems to decline for the improvement of hygienic conditions. At this time the decrease of vaccination coverage may lead to the reemergence of infectious diseases.

La prevenzione delle malattie infettive ha radici antiche e grazie alle vaccinazioni molte malattie mortali o gravemente invalidanti sono attualmente sconfitte e la mortalità infantile o le disabilità che ne derivano, sono state drasticamente ridotte.

La prima osservazione del fenomeno dell'immunità acquisita risale ai tempi dell'antica Grecia: nel 430 AC, in occasione di un'epidemia che colpì la città di Atene, Tucidide aveva infatti sostenuto che "il male non colpisce mai due volte: o almeno, l'eventuale ricaduta non è letale", osservando che chi si ammalava e sopravviveva all'epidemia ne diventava immune.

La più antica prova del vaiolo risale all'epoca di Ramses V (1157 AC) quando, nel corso di un'epidemia in Egitto, sarebbe stato colpito anche il Faraone, come dimostra la sua mummia che ne porta i segni sul viso⁽¹⁾.

Numerosi furono i tentativi per sconfiggere il vaiolo: in Cina, già dall'anno 1014, si praticava l'insufflazione di polvere di croste vaiolose, in Europa si effettuava la variolazione (inoculazione sottocute di materiale vaioloso) e in India l'inoculazione o il frizionamento.

Il vaiolo si diffuse nel corso del XVIII secolo in Europa e in altre regioni del mondo. Nel solo continente europeo, nel XVIII secolo, prima che le misure di profilassi fossero attuate con il metodo, pur imperfetto, della variolazione, il vaiolo causò oltre 75 milioni di morti.

Si deve a Edward Jenner lo sviluppo del termine "vaccinazione": partendo dall'osservazione che le mungitrici, a contatto quotidiano con il vaiolo bovino, erano quasi totalmente immuni nei confronti della forma umana, il 14 maggio 1796 Jenner inoculò al piccolo James Phipps di 8 anni materiale pustoloso prelevato da una lattaia infettata dalla forma vaccina, osservando che alle successive somministrazioni con vaiolo umano il bambino non si ammalava⁽²⁾.

In seguito allo sviluppo del vaccino per il vaiolo, la mortalità per tale malattia si ridusse da 5000-7000 decessi a poche centinaia di casi per milione di abitanti. L'ultimo caso di vaiolo negli Stati Uniti si verificò nel 1949 e, a seguito del programma di eradicazione globale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità avviato nel 1967, venne registrato l'ultimo caso nel 1977 in Somalia. Nel 1980 l'OMS dichiarò ufficialmente eradicato il vaiolo dal mondo⁽³⁾.

Dopo le intuizioni di Jenner, si dovette aspettare quasi un secolo per assistere a ulteriori progressi nel campo delle vaccinazioni.

Nella seconda metà dell'Ottocento Louis Pasteur diede un grande impulso alla vaccinologia con i suoi studi sulla generazione spontanea e sulla fermentazione. Intuendo l'importanza del ruolo dei microrganismi

nell'origine di molte malattie, lo scienziato francese isolò l'agente responsabile della rabbia e lo utilizzò per sviluppare il primo vaccino attenuato moderno.

Il primo esempio di vaccinazione efficace ottenuta con una parte (subunità) di un microorganismo si deve, nel 1911 a Gustave Ramon che riuscì ad inattivare la tossina tetanica mantenendone nel contempo l'attività antigenica. Le basi per un vaccino antitetanico e antidifterico con tossine "detossificate" (anatossine) erano ormai saldamente individuate.

Nel 1954 Jonas Salk mise a punto il primo vaccino contro la poliomielite, il vaccino inattivato (IPV), che permise di ottenere una netta riduzione dei casi di malattia (75-86%). Tuttavia, il successo ottenuto fu ridimensionato da un errore nella preparazione del vaccino (una partita di vaccino conteneva una quota di virus non inattivato), che portò alla paralisi di 100 bambini e in alcuni casi alla morte. Contemporaneamente, un altro medico naturalizzato americano, Albert Sabin, figura di enorme rilievo nella storia dei vaccini, stava lavorando allo sviluppo di un vaccino contro la poliomielite che, a differenza del Salk, conteneva un virus attenuato (OPV), più facile da somministrare (via orale) e meno costoso del precedente. Il vaccino, stimolando l'immunità mucosale, era in grado di ostacolare la circolazione dei virus selvaggi rendendo possibile l'eradicazione dell'infezione.

Le prime vaccinazioni anti-poliomielite di massa con vaccino IPV iniziarono nel 1958: in Italia i casi di poliomielite in seguito all'introduzione del vaccino Salk non si ridussero in maniera significativa⁽⁴⁾.

Nel 1962, il vaccino Sabin ottenne l'approvazione anche degli Stati Uniti e un anno più tardi si diede avvio al programma mondiale di vaccinazione anti-poliomielite rivolto a tutti i bambini in età scolare (in Italia il vaccino Sabin fu introdotto nel 1964 e divenne obbligatorio nel 1966) e permise di evitare circa 5 milioni di casi di paralisi da poliomielite. Il suo utilizzo, iniziato su base volontaria dal 1964 al 1966, determinò nel nostro Paese una sostanziale riduzione dei casi: da circa 3000 all'anno nel 1963 a 254 casi nel 1965, 147 nel 1966, 106 nel 1967 e a 87 nel 1968⁽⁴⁾. Nel periodo 1972-1980 in Italia vennero registrati solo 60 casi⁽⁵⁾ e l'ultimo caso autoctono fu osservato nel 1982⁽⁶⁾.

Nel 1988 l'Organizzazione Mondiale della Sanità annunciò l'obiettivo di eradicare la poliomielite nel mondo: da allora il numero di casi di poliomielite si ridusse di oltre il 99% (da 350.000 casi a 3500 casi), fino a giungere alla certificazione dell'eradicazione della malattia nella Regione delle Americhe nel 1994, nella Regione del Pacifico Occidentale nel 2000 e nella Regione Europea nel 2002⁽⁷⁾.

In Italia il vaccino orale di Sabin è stato utilizzato dal 1966 al 1999. Nel corso del 1999 è stata utilizzata la vaccinazione mista (prime due dosi Salk, successive due Sabin). Con la certificazione di regione europea polio-free, il Decreto del Ministero della Salute del 18.06.2002 ha abolito la vaccinazione antipoliomielitica con vaccino orale di Sabin e si è passati ad utilizzare esclusivamente il vaccino intramuscolare di Salk per tutte le 4 somministrazioni.

Dopo più di 10 anni senza alcuna registrazione di casi di poliomielite da virus selvaggio in Europa, l'epidemia di poliomielite verificatasi in Albania nel 1996 a causa di un poliovirus selvaggio dal Pakistan (138 soggetti colpiti, di cui 12% morti), in un'area dove era calata la copertura vaccinale a causa della guerra civile in atto, ha evidenziato la continua minaccia di importazione di poliovirus selvaggi in Europa e l'importanza di mantenere elevata la guardia attraverso continue campagne di vaccinazione di massa con OPV o IPV per controllare le epidemie⁽⁸⁾.

Nella storia dello sviluppo dei vaccini, sono state via via messe a punto nuove tecniche di ingegneria genetica: il vaccino anti-epatite B è stato il primo vaccino prodotto con la tecnica del DNA ricombinante, per inserimento di un segmento genomico (gene responsabile della produzione di HBsAg) nel genoma di un lievito⁽⁹⁾ e l'Italia è stato il primo Paese ad introdurre l'obbligo della vaccinazione nel 1992.

L'avvento della biologia molecolare ha anche consentito di ottenere proteine ricombinanti per i vaccini anti-pertosse⁽¹⁰⁾ e anti-Papillomavirus⁽¹¹⁾.

Con l'affinamento della tecnologia è stato possibile estrarre antigeni microbici e utilizzare polisaccaridi capsulari (vaccini per *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*), che in seguito sono stati resi più potenti mediante la coniugazione con proteine fortemente immunogene (anatossine difterica [CRM197], o tetanica). Tale processo ha permesso di trasformare la risposta immunitaria in una risposta T-dipendente, in grado di generare anticorpi ad alta affinità, memoria immunologica e responsabilità a eventuali dosi di richiamo (ne sono un esempio i vaccini per *Haemophilus influenzae* di tipo b, per *S. Pneumoniae* e *N. meningitidis C e ACWY*).

A differenza dei metodi convenzionali di sviluppo dei vaccini diretti verso *N. meningitidis*, il polisaccaride capsulare del meningococco B – unico sierogruppo contro cui fino pochi anni non esisteva un vaccino – non può essere utilizzato in quanto strutturalmente analogo a glicoproteine presenti nei tessuti umani (acido sialico dei tessuti fetali). Infatti, a causa di questa cross-reattività, la presenza di tale polisaccaride potrebbe causare tolleranza immunologica se non addirittura una reazione autoimmune.

Recentemente, partendo dal sequenziamento del genoma del meningococco B, un nuovo approccio, definito *Reverse Vaccinology*, ha permesso di identificare ed includere in un nuovo rivoluzionario vaccino quattro nuove proteine comuni alla maggior parte dei ceppi di meningococco B⁽¹²⁾. Questo nuovo prodotto, frutto della fantasia e della tecnologia del nostro Paese, entrerà quanto prima nelle schedule vaccinali dei nuovi nati.

Il fenomeno della protezione comunitaria ottenibile per molti vaccini, a seguito del raggiungimento di un'elevata anche se non totale copertura immunitaria nella popolazione bersaglio, più comunemente nota come "immunità di gregge", ha rappresentato da sempre il valore aggiunto della vaccinazione a livello sociale.

Ne è stato un esempio il vaccino a base di anatossina difterica che permise di arrestare le epidemie laddove utilizzato in un'elevata percentuale di bambini o di osservare recrudescenze della difterite nei periodi di riduzione delle campagne vaccinali (ad es durante la seconda Guerra Mondiale o durante la dissoluzione dell'Unione Sovietica).

Un'altra dimostrazione dell'importanza della copertura vaccinale di massa è stata l'esperienza inglese, negli anni '70, del rifiuto alla vaccinazione anti-pertosse a cellule intere per il timore di effetti avversi neurologici, che fu seguita da ondate successive di epidemie di pertosse⁽¹³⁾. Nel 1974 Sato, un ricercatore giapponese, preparò un vaccino acellulare costituito dalla tossina della pertosse e, nel 1983, venne messo a punto, con tecniche di biologia molecolare, il vaccino attualmente in commercio che, oltre alla anatossina, contiene alcuni antigeni che consentono alla *Bordetella* di aderire alle cellule della mucosa respiratoria. Dopo la ripresa di una vaccinazione di massa contro la pertosse nel Regno Unito alla fine degli anni '80, le epidemie di questa malattia si sono rapidamente dissolte.

La dimostrazione dell'immunità di gregge è stata altrettanto evidente nel Regno Unito in seguito all'introduzione, nel 1999, del vaccino coniugato anti-meningococco C in una campagna vaccinale nazionale che includeva le vaccinazioni di routine e una campagna di catch-up per i soggetti di età 1-17 anni. L'incidenza di malattia meningococcica da sierogruppo C si ridusse del 67% nei soggetti non vaccinati⁽¹⁴⁾.

Il valore sociale delle vaccinazioni si riflette sia sul singolo individuo sia sulla collettività: ottenere elevate coperture vaccinali permette infatti di contenere la circolazione del microrganismo responsabile e, conseguentemente, garantisce una protezione alla comunità, cioè anche ai non vaccinati. L'impatto sulla salute della popolazione risulta dunque notevole in termini di contenimento dei danni della malattia o delle sue complicanze (morbidità, mortalità,

ricorso a cure mediche, ospedalizzazioni) e di riduzione dei costi sia diretti che indiretti.

La prevenzione delle malattie infettive costituisce uno dei principali obiettivi della Sanità Pubblica. In Italia il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014 rappresenta il documento di riferimento, al cui interno vengono individuati gli obiettivi di salute da raggiungere con le vaccinazioni e le relative strategie di intervento.

Grazie alla vaccinazione, oltre al vaiolo, eradicato a livello globale, alla poliomielite, eliminata dall'Europa e da varie Regioni del mondo, altre malattie, come morbillo, rosolia congenita, pertosse, parotite, infezioni invasive da *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus Pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* (Hib) si sono radicalmente ridotte.

Nel corso del XX secolo la protezione vaccinale è divenuta una operazione di Sanità Pubblica, consentendo una immunizzazione collettiva attraverso campagne vaccinali offerte attivamente e gratuitamente, con prodotti altamente efficaci e sicuri.

A fronte di tutto ciò, specie nel nostro Paese, non è sempre compresa l'importanza dell'intervento vaccinale, per una inadeguata sensibilizzazione alla prevenzione e promozione della salute.

Contestualmente, si constata uno scarso livello di informazione – talora sostituita da vera disinformazione – della popolazione e talora degli stessi professionisti sanitari, che porta ad un forte scetticismo nei confronti dell'efficacia e della sicurezza di alcune vaccinazioni e, quindi, ad un loro sottoutilizzo. Per citare un esempio fra tutti, il tema del rapporto di causalità fra vaccinazione anti-morbillo e autismo continua ad essere sostenuto, anche in aule di Tribunale, in assenza di qualunque dato scientifico che ne supporti l'esistenza.

Spetta pertanto al pediatra, vero consigliere della famiglia, il compito di una informazione obiettiva nei confronti dei genitori, affinché il loro consenso, non di rado richiesto per l'esecuzione di un vaccino raccomandato, sia realmente e autenticamente informato e, quando vi sia un rifiuto a far vaccinare il bambino, questo venga espresso per iscritto come dissenso informato, quale chiara espressione di responsabilità della scelta dei genitori nei confronti di una procedura che coinvolge l'intera collettività.

Le vaccinazioni costituiscono, dopo la potabilizzazione dell'acqua, il più potente strumento di prevenzione a disposizione della sanità pubblica, in quanto hanno salvato milioni di vite da malattie invalidanti o mortali. In un momento in cui le malattie da cui ci si vuole proteggere si vorrebbe far credere che sono scomparse solo per il miglioramento delle condizioni igieniche, ma

sono in realtà sempre in agguato se si abbassa il livello di protezione garantito dai vaccini, non rischiamo di precipitare nel medioevo della prevenzione, in nome di un presunto quanto illusorio ritorno alla natura.

BIBLIOGRAFIA

1. Rappuoli R, Vozza L. *La lunga storia dei vaccini*. In "I vaccini dell'era globale", 2009: 17-37, Zanichelli, Bologna.
2. Riedel S. *Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination*. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2005; 18: 21-25.
3. World Health Organization. Global Commission for Certification of Smallpox Eradication. *The Global Eradication of Smallpox: Final Report of the Global Commission for the Certification of Smallpox Eradication*. World Health Organization, 1980, Geneva.
4. Giovanardi A. *Effect of Sabin poliovirus vaccine on incidence of poliomyelitis in Italy*. JAMA. 1969; 209: 525-528.
5. Santoro R, Lombardi F, Novello F, Amato C, Ruggeri FM, Grandolfo ME, Annesi I, Cortellessa CM, Timperi F, Inglese R. *Serum antibodies to poliomyelitis in Italy*. Bull World Health Organ. 1984; 62: 591-595.
6. Fiore L, Novello F, Simeoni P, Amato C, Vellucci L, De Stefano D, Grandolfo ME, Luzzi I. *Surveillance of acute flaccid paralysis in Italy: 1996-1997*. AFP Study Group. Acute flaccid paralysis. Eur J Epidemiol. 1999; 15: 757-763.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Certification of poliomyelitis eradication - European Region, June 2002*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2002; 51: 572-574.
8. Prevots DR, Ciofi degli Atti ML, Sallabanda A, Diamante E, Aylward RB, Kakariqi E, Fiore L, Ylli A, van der Avoort H, Sutter RW, Tozzi AE, Panei P, Schinaia N, Genovese D, Oblapenko G, Greco D, Wassilak SG. *outbreak of paralytic poliomyelitis in Albania, 1996: high attack rate among adults and apparent interruption of transmission following nationwide mass vaccination*. Clin Infect Dis. 1998; 26: 419-425.
9. McAleer WJ, Buynak EB, Maigetter RZ, Wampler DE, Miller WJ, Hilleman MR. *Human hepatitis B vaccine from recombinant yeast*. Nature. 1984; 307: 178-180.

10. Pizza M, Covacci A, Bartoloni A, Perugini M, Nencioni L, De Magistris MT, Villa L, Nucci D, Manetti R, Bugnoli M, Giovannoni F, Olivieri R, Barbieri JT, Sato H, Rappuoli R. *mutants of pertussis toxin suitable for vaccine development*. Science. 1989; 246: 497-500.
11. Schiller JT, Davies P. *Delivering on the promise: HPV vaccines and cervical cancer*. Nat Rev Microbiol. 2004; 2: 343-347.
12. Rappuoli R. *Reverse vaccinology, a genoma-based approach to vaccine development*. Vaccine. 2001; 19: 2688-2691.
13. Baker JP. *The pertussis vaccine controversy in Great Britain, 1974-1986*. Vaccine. 2003; 21: 4003-4010.
14. Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, Kaczmarek EB, Miller E. *Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis*. BMJ. 2003; 326: 365-366.

LA MEDICINA DI GENERE: UNA EMERGENTE REALTÀ NEL NUOVO MILLENNIO

Giovannella Baggio^{1,2}, mauro Bussolotto², Stefania Basili³

¹ Cattedra di Medicina di Genere - Dipartimento di Medicina Molecolare
Università di Padova

² UOC di Medicina Generale - Azienda Ospedaliera di Padova

³ Centro di Ricerca per la Valutazione della qualità in Medicina e medicina di genere
Sapienza Università di Roma

Parole chiave: *medicina di genere*

Key words: *Gender medicine*

Riassunto

La Medicina di Genere è lo studio di come differiscono le malattie tra uomo e donna in termini di prevenzione, sintomatologia, approccio terapeutico, prognosi, impatto psicologico e sociale. È una dimensione della medicina assai negletta. In quest'articolo rileviamo sinteticamente le differenze di genere in alcune patologie di grande importanza: malattie cardiovascolari, oncologiche, osteoartrosi, osteoporosi, demenze oltre ad alcune note di farmacologia. Presentiamo anche l'organizzazione italiana in questo campo: ci sono diverse società dedite alla Medicina di genere che hanno creato una rete. L'Istituto Superiore di Sanità ha un dipartimento di Medicina di Genere e fa molta attività di ricerca. Molte Regioni hanno inserito nel loro piano Socio Sanitario Regionale la medicina di genere. Infine il Parlamento Italiano ha votato all'unanimità una mozione sulla medicina di genere e sono state depositate due proposte di legge. In questa mozione e nelle proposte di legge è affermata la necessità che la medicina di Genere entri nel Core Curriculum della Scuola di Medicina in Italia ed anche nelle Scuole di Specialità.

Abstract

Gender-specific medicine is the study of how diseases differ between men and women in terms of prevention, clinical signs, therapeutic approach, prognosis, psychological and social impact. It is a neglected dimension of medicine. In this article we point out synthetically some major issues in some important field of medicine: cardiovascular diseases, cancers, osteoarthritis and osteoporosis, dementia and pharmacology. At the end we present the Italian organization in this field. Numerous Societies on Gender medicine have created a network, the Italian National Institute of Health has focused on Gender medicine research protocols. Also at political level Gender-specific medicine is now in the forthcoming social and medical plan of many Regions and in the Italian Parliament a Legislative Decree on Gender Medicine has been presented where it is stated that Gender Medicine has to enter in the Curriculum of the Medical School and in all postgraduate Medical Schools.

Introduzione

La Medicina di genere non è una nuova specialità, è una necessaria e doverosa dimensione interdisciplinare della medicina che vuole studiare l'influenza del sesso e del genere su fisiologia, fisiopatologia e patologia umana, vale a dire su come si instaurano, quali sono i sintomi, come si fa la prevenzione, come si curano le malattie negli uomini e nelle donne. All'inizio del terzo millennio sembra impossibile porsi queste domande, eppure tutta la prassi medica ormai codificata da importanti Linee Guida è basata su prove ottenute da grandi sperimentazioni condotte quasi esclusivamente su un solo sesso, prevalentemente quello maschile. Quindi, non si tratta di studiare o approfondire solo le malattie che hanno una prevalenza di genere, queste hanno ricevuto attenzione sufficiente (esempio malattie reumatologiche, sclerosi multipla, depressione), oppure di aumentare la conoscenza delle patologie legate alle funzioni riproduttive dell'uomo e della donna. È necessario invece studiare le patologie che affliggono uomini e donne nel quotidiano: malattie cardiovascolari, tumori, malattie metaboliche, neurologiche, infettive⁽¹⁾. La Medicina di genere riguarda quindi tutte le specialità del sapere medico.

La donna ha una speranza di vita di 5 anni superiore all'uomo, ma i 5 anni di vantaggio sono prevalentemente di malattia e disabilità, causate dalle conseguenze delle malattie cardiovascolari, osteoarticolari e neurologiche (demenza e depressione)⁽²⁾. Questo ha un'enorme influenza sulla qualità della sua vita e sulla spesa sanitaria. La donna inoltre soprattutto con età superiore ai 65 anni è molto più sola dell'uomo, ha un livello culturale inferiore e una situazione economica molto più fragile.

Nel 1991 Bernardine Healy, cardiologa americana, descrisse una malattia che chiamò "Sindrome di Yentl". Yentl, l'eroina di una storia del Premio Nobel I.B. Singer, dovette rasarsi i capelli e vestirsi da uomo per poter accedere alla scuola ebraica e studiare il Talmud, uno dei testi sacri dell'Ebraismo. La Healy descrisse quindi sul *New England Journal of Medicine*⁽³⁾ la discriminazione che aveva constatato nell'Istituto di Cardiologia che dirigeva: le donne erano meno ospedalizzate, meno sottoposte a indagini diagnostiche (coronarografie) e terapeutiche (trombolisi, stent, bypass) rispetto agli uomini; le donne inoltre erano per nulla o poco rappresentate nelle sperimentazioni per introdurre nuovi farmaci e nuove tecnologie diagnostiche e terapeutiche. L'articolo suscitò molto scalpore in tutto il mondo, ma fu un buon punto di partenza per dare forza alla Medicina di Genere.

Genere e Malattie

malattie Cardiovascolari

Nelle donne le malattie cardiovascolari costituiscono un frequente motivo di mortalità e morbilità. Negli ultimi 40 anni la mortalità per malattie cardiovascolari (Infarto del miocardio, ictus) è diminuita fortemente nell'uomo e in modo molto poco significativo nelle donne, non è diminuita affatto nelle donne diabetiche⁽⁴⁾. Il genere femminile è poco rappresentato nei trial epidemiologici che hanno descritto i fattori di rischio e quindi la prevenzione, i sintomi, la terapia dell'infarto.

Nella donna i fattori di rischio per l'aterosclerosi sembrano avere un impatto diverso. Un esempio è il diabete che è più pericoloso per il cuore della donna che dell'uomo. Inoltre a fronte di una maggiore frequentazione della donna degli ambulatori medici, la donna diabetica e in genere la donna cardiopatica è meno trattata sia farmacologicamente che con mezzi di rivascolarizzazione coronarica.

L'età di insorgenza della patologia coronarica è più elevata nella donna, e l'aterosclerosi è più recente e quindi ha meno circoli collaterali, vi è una prevalenza rispetto all'uomo della coronaropatia monovasale, inoltre dopo un infarto si ha una maggiore compromissione emodinamica con frequente deficit della cinetica ventricolare, e più frequenti aritmie maligne⁽¹⁾.

Nella donna la sintomatologia dell'infarto può essere molto differente e si parla di sintomatologia atipica: spesso non c'è il dolore precordiale; la sintomatologia riferita è caratterizzata da dolori al collo, al dorso oppure manca il dolore e viene riferito solo uno stato di irrequietezza, ansia, lieve dispnea; per tale motivo può non essere ricoverata, essere soccorsa in ritardo o non essere indirizzata in area rossa del Pronto Soccorso e quindi non essere inviata in reparto di cardiologia o di medicina. Di conseguenza la mortalità della donna in fase acuta e in periodo ospedaliero dopo un infarto è sempre superiore rispetto all'uomo. Ma anche la mortalità dopo 6 mesi da un infarto è superiore nella donna e anche dopo 6 anni da un intervento per bypass. Le donne inoltre ammalano facilmente le piccole arterie del cuore (il microcircolo) piuttosto che le grandi arterie per cui la diagnostica è più difficile e deve seguire percorsi differenti. La coronarografia può non dimostrare gravi alterazioni delle coronarie epicardiche. Anche la complicità della placca è differente: nell'uomo si rompe, nella donna si erode. Ci sono gravi patologie cardiovascolari tipo la rottura di cuore, la dissezione coronarica, la Sindrome di Tako Tsubo che si trovano solo nelle donne. Ma poco si è fatto in questi anni di grandi ricerche e di grandi scoperte per capire il perché⁽⁶⁾! L'infarto

del miocardio è la prima causa di morte delle donne, ma i lavori che hanno focalizzato attenzione sui fattori di rischio per le malattie cardiovascolari non hanno incluso alcuna donna (ad es nel MRFIT sono stati studiati 355.222 uomini).

Lo scompenso cardiaco (che è il primo DRG dei reparti medici) è più frequente nella donna con età superiore ai 65 anni, inoltre più spesso che nell'uomo presenta una disfunzione diastolica, e anche a livello terapeutico risponde in modo diverso ai farmaci inseriti nelle linee guida costruite su casistiche che hanno considerato dallo 0 al 25% di donne⁽⁶⁾.

La cardiologia comunque è la specialità più avanzata nella conoscenza delle differenze di genere e il Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere insieme alla Clinica Cardiologica dell'Università di Padova ha organizzato dei Corsi accreditati sulle differenze di genere in Cardiologia.

oncologia

In campo oncologico sono state descritte molte differenze di genere e anche in questo campo la presenza delle donne nei trial clinici è bassa e d'altronde già nel 1977 la Food and Drug Administration escluse le donne dalla fase I e II dei trial clinici⁽¹⁾. L'efficacia dei chemioterapici è diversa e la differenza delle caratteristiche cliniche delle neoplasie con la stessa istologia e stadio è talora osservata ma non inserita nell'attenzione clinica quotidiana e nelle linee guida. Gli animali da esperimento in oncologia sono prevalentemente, se non esclusivamente, di sesso maschile.

La mortalità per **cancro del polmone** dagli anni '50 ad oggi è aumentata del 500 per cento nella donna ed è la prima causa di morte per cancro nella donna. Anche se non fumatrice la donna sviluppa 2,5 volte più cancro del polmone dell'uomo, l'adenocarcinoma è il citotipo più frequente, la localizzazione è prevalentemente periferica e la risposta alla chemioterapia è migliore⁽⁷⁾. Più grave è il potere carcinogenetico del fumo di sigaretta nella donna. Non si conoscono ancora le ragioni di queste differenze che non sono solo legate a fattori ormonali, ma anche genetici, metabolici, ed è assolutamente prioritaria la ricerca in questo campo. Le scelte degli investimenti nella ricerca hanno un grande valore etico. Il sesso quindi sembra influenzare sia lo sviluppo del cancro del polmone sia l'efficacia del trattamento, specialmente riguardo ai farmaci biologici. Il ruolo degli estrogeni inoltre sembra essere molto negativo poiché alcuni tumori a grandi cellule esprimono recettori per estrogeni.

È necessario quindi attuare campagne per la prevenzione di tali neoplasie e anche queste devono avere delle attenzioni differenti nei due generi.

Il **cancro del colon** è la seconda causa di morte in ambedue i sessi in Europa e negli USA, ma colpisce la donna con 5 anni di ritardo rispetto all'uomo, e anche la mortalità nella donna è ritardata di 5 anni⁽⁸⁾; per questo sarebbe più appropriato estendere lo screening nella donna oltre i 70 anni. Si localizza più frequentemente nel colon ascendente, ha meno sintomi all'inizio poi si manifesta con caratteri di urgenza/emergenza (occlusione intestinale). Differente in questa neoplasia è anche la sensibilità ai differenti chemioterapici (ad esempio alle fluoro pirimidine), gli effetti collaterali, il rischio di ricadute e la prognosi. Quindi, vi è la necessità di rivedere sia i programmi di screening sia di trattamento.

Il **Melanoma** invece è una neoplasia che vede una maggiore sopravvivenza nella donna: meno metastasi viscerali, maggiore sopravvivenza anche dopo la prima ricaduta, fenomeni questi che possono essere relati al sistema immunitario e al ruolo degli estrogeni.

malattie osteoarticolari

L'**osteoporosi**, e il conseguente aumento del rischio di frattura, è stata studiata prevalentemente nella donna, soprattutto nella localizzazione vertebrale⁽¹⁾. Tuttavia con ritardo di 10 anni anche l'uomo nella terza età sviluppa osteoporosi e rischio di frattura. La mortalità dopo frattura dell'anca è superiore nell'uomo rispetto alla donna. Eppure la determinazione della BMD (densità minerale ossea) è testata 4 volte di meno nell'uomo.

La maggior parte dei farmaci per l'osteoporosi sono stati studiati solo nella donna! Se tale malattia rimane comunque sottostimata nel genere femminile, la consapevolezza di pazienti e medici riguardo all'osteoporosi maschile è ancor più bassa.

L'**artrosi** è patologia molto diffusa e considerata inesorabile. È causa di disabilità soprattutto nella terza età. La donna sopra ai 65 anni ha il doppio di artrosi alle mani e all'anca rispetto all'uomo e tre volte più artrosi al ginocchio⁽⁶⁾. Gli studi sulle differenze di genere nell'artrosi sono assai pochi, la donna ha un'aumentata velocità di perdita della cartilagine. La donna ha soprattutto tanta disabilità legata all'artrosi. Tale patologia è responsabile insieme alle conseguenze delle malattie cardiovascolari e alle malattie neurologiche (demenza) della scadente qualità di vita con perdita dell'autonomia per grave disabilità dei 5 anni di vantaggio nella spettanza di vita alla nascita rispetto all'uomo.

Demenza

Le demenze, patologie anch'esse età associate, ritrovano una epidemiologia particolarmente significativa nel genere femminile tant'è che essere donna è considerato un "fattore di rischio" per lo sviluppo di demenza. Il rischio delle donne di ammalarsi di Alzheimer nel corso della vita è quasi doppio rispetto agli uomini e il carico assistenziale pesa 8 volte su 10 su una donna. È probabile che le differenze ormonali e genetiche tra i sessi contribuiscano a quest' aumento di rischio piuttosto che l'aumento della sopravvivenza della donna⁽⁹⁾.

Se, dunque, le differenze di sesso sono importanti (anche se a tutt'oggi poco o nulla chiarite nelle loro etiopatogenesi) nel determinare la maggiore numerosità di donne affette da demenza, altrettanto importanti (e quasi ignoti) possono essere le differenze di genere rispetto a sintomatologie sia di esordio che di decorso di malattia; differenze nella compromissione di aree cerebrali diverse a parità di tipo di demenza, differenze di tipologie e impatto di malattie associate (co-morbilità) e, più in generale, risposte al trattamento farmacologico.

Farmacologia

Le differenze di genere in farmacologia sono molto importanti ed in parte attribuibili alla diversa biologia tra i due sessi⁽¹⁰⁾. Le variazioni ormonali che si osservano nell'età fertile influenzano la farmacocinetica e la farmacodinamica dei farmaci. Tuttavia vi sono altri fattori che possono condizionare queste differenze come il peso corporeo, la massa grassa e l'acidità gastrica⁽¹⁾. Esistono differenze anche nell'escrezione dei farmaci e nel sistema di metabolizzazione. Tutti questi fattori influenzano l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione dei farmaci. Inoltre, differenze genere-correlate sembrano influenzare anche la farmacogenomica e la farmacogenetica. Nella pratica clinica è facile osservare una maggior incidenza di eventi avversi nelle donne rispetto agli uomini e una diversa efficacia di alcuni farmaci nei due sessi. Mancano a supporto di queste, evidenze derivanti da studi clinici controllati o studi su modelli animali. Infatti, a tutt'oggi la numerosità nelle donne negli studi clinici d'intervento è molto bassa e anche nella sperimentazione preclinica la maggior parte degli studi è stata condotta prevalentemente su animali maschi. Esistono notevoli differenze di genere nella risposta a farmaci come l'aspirina e gli ACE-inibitori farmaci oggetto da moltissimi anni di sperimentazioni cliniche. Nel futuro prossimo acquista grande importanza eseguire studi di genere in

farmacologia. Il disegno degli studi clinici e preclinici dovrebbe avere un approccio di genere al fine di giungere a conclusioni corrette per entrambi i sessi. Fondamentale peraltro sarebbe raggiungere il profilo di sicurezza di alcuni farmaci e valutare l'aderenza e la compliance alla terapia nelle donne⁽¹¹⁾. Siamo sicuri che la consapevolezza del futuro medico su queste problematiche aiuterà lo sviluppo di una farmacologia di genere.

A che punto è la Medicina di Genere in Italia

La Medicina di Genere in Italia comincia a diffondersi quale urgente necessità di una medicina personalizzata: le importanti differenze di genere influenzano e influenzeranno sempre di più il lavoro quotidiano del medico e di conseguenza l'organizzazione sociosanitaria.

In questi ultimi 5 anni la diffusione della necessità di una Medicina di genere e la comprensione della sua dimensione è incredibilmente aumentata. Il Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere, l'Istituto Superiore di Sanità, la Fondazione Giovanni Lorenzini (Milano-Houston), il Gruppo Italiano Salute e Genere hanno messo in atto iniziative e ricerche scientifiche che hanno sensibilizzato molte Società Scientifiche, molte realtà politiche regionali. Il Parlamento Italiano il 27 Marzo 2012 ha approvato all'unanimità una mozione sulla Medicina di Genere⁽¹²⁾. Vi sono ad oggi due proposte di legge sulla Medicina di genere che speriamo possano trovare presto posto nei lavori parlamentari. In ambedue queste proposte che ricalcano molto la mozione del 2012 vi è la promozione dell'inserimento della Medicina di Genere nei programmi dei Corsi di Laurea in Medicina e Chirurgia e delle Scuole di Specializzazione.

Intanto molte Regioni hanno inserito nel proprio PSSR la Medicina di genere, in particolare Veneto, Emilia Romagna, Piemonte, Toscana, Marche, Puglia.

A Padova l'Università degli studi ha fondato la prima Cattedra in Italia di Medicina di Genere. È un buon inizio, anche se la medicina di genere non è una specialità a se stante, ma deve diventare pervasiva in ogni campo della medicina: dalle materie precliniche a tutte le specialità.

Le iniziative in Italia cominciano dunque ad essere molteplici. È assolutamente necessario che siano coordinate e che si formi una rete a supporto di questo campo della medicina rimasto così arretrato allo scopo di non disperdere energie, creare delle alleanze scientifiche, arrivare ai finanziamenti europei, trasferire i risultati in azioni, attuare una formazione continua dei medici, e fare pressione politica a tutti i livelli.

D'altronde non possiamo non rispondere alle grandi riviste scientifiche internazionali, quali Nature e Science, che da alcuni anni stimolano il mondo medico a mettere urgentemente il genere "in agenda"^(13,14,15).

BIBLIOGRAFIA

1. Baggio G, Corsini A, Floreani A, Giannini S. *Gender medicine: a task for the third millennium*. Clin Chem Lab Med 2013; 51: 713-727.
2. Jagger C, Gillies C, Moscone F, Cambois E, Van Oyen H, Nusselder W, Robine JM; EHLEIS team. *Inequalities in healthy life years in the 25 countries of the European Union in 2005: a cross-national meta-regression analysis*. Lancet. 2008; 372: 2124-2131.
3. Healy B. *The Yentl Syndrome*. N Engl J Med 1991; 325: 274-276.
4. Lee WL, Cheung AM, Cape D, Zinman B. *Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies*. Diabetes Care 2000; 23: 962-968.
5. Bassuk SS, Manson J. *Gender-specific aspect of selected coronary heart disease risk factors: a summary of the epidemiologic evidence*. In "Principles of gender-specific medicine" Legato M, editor. Amsterdam, Boston: Elsevier Academic Press, 2010: 162-170.
6. Corti M-C, Guralnik JM, Sartori L, Baggio G, Manzato E, Pezzotti P, Barbato GM, Zambon S, Ferrucci L, Minervini S, Musacchio E, Crepaldi G. *The effect of cardiovascular and osteoarticular diseases on disability in older Italian men and women: rationale, design, and sample characteristics of the Progetto Veneto Anziani (Pro.VA.) study*. J Am Geriatr Soc 2002, 50: 1535-1540.
7. Kiyohara C, Ohno Y. *Sex difference in lung cancer susceptibility: a review*. Gend Med 2010; 7: 381-401.

8. Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, Haug U. *Gender differences in colorectal cancer: implications for age at initiation of screening*. Int J Cancer 2007; 96: 828-831.
9. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N, Dalmonte E, Bianchin M, Mariani E. *Incidence and etiology of dementia in a large elderly Italian population*. Neurology 2005; 64: 1525-1530.
10. Franconi F, Campesi I. *Pharmacogenomics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: interaction with biological differences between men and women*. British J of Pharm 2014; 171: 580-594.
11. Redberg RF. *Don't assume women are the same as men: include them in the trial*. Arch Intern Med 2012; 172: 921.
12. Mozione su Medicina di Genere del Parlamento. <http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato5816406.pdf>.
13. Schiebinger L. *Scientific research must take gender into account*. Nature 2014; 507: 509.
14. Putting Gender on the agenda. Nature 2010; 7299: 665
15. Clayton J. *Needed: more Females in Animal and Cell Studies*. Science 2014; 679.

MORTE IMPROVVISA IN CUORE “SANO”

*Fiorenzo Gaita, Natascia Cerrato, Carla Giustetto,
Chiara Scrocco, Elena Gribaudo*

Divisione di Cardiologia - Dipartimento di Scienze Mediche
Ospedale “Città della Salute e della Scienza” - Università di Torino

Parole chiave: *morte improvvisa*
QT lungo
pattern Brugada
QT breve
Idrochinidina

Key words: *Sudden death*
Long QT
Brugada Pattern
Short QT
Hydroquinidine

Riassunto

La morte improvvisa nei giovani è un evento raro, ma di grande rilevanza. Tali eventi possono avere come substrato una cardiopatia organica, ma in un'ampia percentuale di casi, dal 6 al 35% a seconda delle diverse casistiche, non è possibile identificare una patologia strutturale sottostante: in queste situazioni, deve essere ricercata la presenza di una malattia dei canali ionici cardiaci. Si tratta di malattie aritmogene ereditarie, che si presentano in soggetti giovani e in buona salute, associate a un aumentato rischio di aritmie ventricolari che possono causare sincope o morte improvvisa, talora come prima manifestazione. La diagnosi è elettrocardiografica. In quest'articolo, verranno trattate in particolare le sindromi del QT lungo, di Brugada e del QT corto.

Abstract

Sudden death in young people is rare, but highly relevant. These events can be due to a structural cardiac disease, but in a large percentage of cases, 6-35% depending

on the different series, it is not possible to identify an underlying structural anomaly: in these situations, a ionic channel disease has to be searched. Channelopathies are arrhythmogenic hereditary diseases, which usually occur in young and otherwise healthy patients, associated with an increased risk of ventricular arrhythmias, causing syncope or sudden death, sometimes as first manifestation. The diagnosis is based on the ECG. In this report, we focus particularly on long QT, Brugada and short QT syndrome.

Introduzione

La morte improvvisa nei giovani atleti agonisti è un evento raro, ma comunque possibile e con una grande rilevanza mediatica. Il primo episodio che la storia riporta, risale al 490 a.C, quando Filippide, che aveva percorso correndo 42 km, per annunciare agli ateniesi la vittoria nella battaglia di Maratona, cadde a terra esanime dopo aver gridato: “Gioia a voi! Abbiamo vinto!”.

La morte improvvisa in soggetti giovani può avere come substrato una cardiopatia strutturale, talvolta non riconosciuta. Se consideriamo soggetti di età superiore a 35-40 anni, la causa più frequente di morte improvvisa è la malattia coronarica^(1,2). Vi sono, invece, dati discordanti sulla prevalenza delle diverse cardiopatie in soggetti di età inferiore a 35 anni, morti improvvisamente. Nella casistica di Corrado et al.⁽³⁾, costituita da atleti e non atleti, la principale causa di morte improvvisa è rappresentata dalla cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro. Maron et al.⁽⁴⁾ riportano, come causa più frequente di morte improvvisa in giovani atleti statunitensi, la cardiomiopatia ipertrofica, mentre Eckart et al.⁽⁵⁾ identificano come principale substrato organico di morte improvvisa, in soggetti di età compresa fra 18 e 35 anni arruolati nell'esercito, l'origine anomala delle coronarie. In un'ampia percentuale di casi, dal 6 al 35%, a seconda delle diverse casistiche⁽³⁻⁵⁾, non è possibile identificare una patologia strutturale sottostante e in questo sottogruppo rientrano le malattie dei canali ionici cardiaci.

Malattie dei canali ionici cardiaci

Sono malattie genetiche aritmogene, che si manifestano generalmente in soggetti giovani, senza cardiopatia strutturale. Esse comprendono la sindrome del QT lungo (prevalenza 0.2-0.4: 1000)^(6,7), la cui scoperta risale a Romano e Ward nel 1963-1964, la sindrome di Brugada (0.5-7: 1000)^(8,9), identificata da Martini nel 1989⁽¹⁰⁾, la sindrome del QT breve (prevalenza < 0.1: 1000)⁽¹¹⁾, descritta da Gaita nel 2003⁽¹²⁾, la tachicardia polimorfa catecolaminergica (< 0.1: 1000)⁽¹³⁾, individuata da Coumel nel 1978⁽¹⁴⁾ e la ripolarizzazione precoce (10-100: 1000)⁽¹⁵⁾, descritta da Gussak nel 2000⁽¹⁶⁾. Tutte si associano a un aumentato rischio di aritmie ventricolari che causano sincope o morte improvvisa, talora come prima manifestazione. La diagnosi è elettrocardiografica.

QT lungo

La Sindrome del QT lungo (LQTS) si associa ad un aumentato rischio di torsioni di punta, che nell'80% dei casi si autolimitano e possono manifestarsi

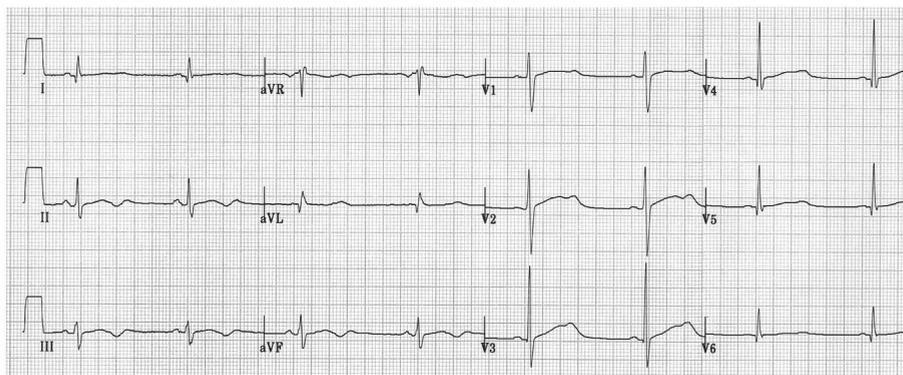


Figura 1. QT lungo (QT 580; QTc 558 ms).

con lipotimia o perdita di coscienza, ma nel 20% dei casi degenerano in fibrillazione ventricolare e possono quindi causare morte improvvisa.

Alla base delle aritmie vi è un'alterazione dei canali ionici che determina eterogeneità della durata del potenziale d'azione tra le cellule miocardiche, epicardiche ed endocardiche, che si manifesta elettrocardiograficamente nell'allungamento dell'intervallo QT⁽¹⁷⁾.

I valori normali dell'intervallo QT sono compresi tra 360 e 450 ms⁽¹⁸⁾. È considerato lungo un QT > 450 ms negli uomini e > 460 ms nelle donne.

Lo score diagnostico proposto da Schwartz⁽¹⁹⁾ può essere d'aiuto nell'identificare soggetti affetti da LQTS. Esso prende in considerazione diversi parametri, tra cui la lunghezza del QT corretto per la frequenza cardiaca (QTc), la storia di sincopi, la familiarità, il comportamento del QT durante test ergometrico, a ciascuno dei quali è attribuito un punteggio da 0.5 a 3. Uno score ≥ 3.5 corrisponde ad un'elevata probabilità di avere LQTS.

Diversi geni sono coinvolti in questa patologia. L'analisi genetica risulta positiva in circa il 60-70% dei casi e circa il 90% delle mutazioni identificate rientra in una delle prime 2 varianti di LQTS^(20,21). Nel sottotipo LQT1 il gene mutato è KCNQ1, che codifica per la corrente ionica I_{Ks} . Questi soggetti presentano all'ECG un'onda T a larga base d'impianto e mostrano un prolungamento dell'intervallo QT soprattutto alle frequenze cardiache più elevate.

Nel sottotipo LQT2 il gene mutato è KCNH2, codificante per la corrente ionica I_{Kr} . In questi soggetti l'ECG è caratterizzato da un'onda T difasica o bifida e il prolungamento dell'intervallo QT è più pronunciato alle basse frequenze.

Nell'LQT1 gli eventi aritmici ventricolari sono correlati soprattutto all'esercizio fisico e ad un aumentato tono adrenergico, mentre nell'LQT2 sono scatenati da stimoli emozionali improvvisi (per esempio il suono della sveglia o del telefono) e possono insorgere più facilmente a riposo o durante il sonno⁽²²⁾. La prognosi varia in base a età, sesso, lunghezza del QT e sintomi⁽²³⁻²⁵⁾. Il rischio aritmico è maggiore nei maschi durante l'infanzia (fino ai 12 anni), mentre diventa superiore nelle femmine dopo la pubertà^(23,25). Valori di QT > 500 ms e un numero di episodi sincopali > 2 sono associati a una prognosi sfavorevole⁽²³⁾.

La terapia consiste in^(26,27):

- modificazioni dello stile di vita: evitare sport agonistici (in particolare il nuoto), gli stimoli acustici intensi (soprattutto durante il sonno), le disonie (ipo-K⁺, ipo-Mg⁺⁺).
- evitare farmaci che allungano l'intervallo QT (www.azcert.org).
- prevenzione delle aritmie con farmaci beta-bloccanti (in particolare nadololo e propranololo)⁽²⁸⁾.
- impianto di un defibrillatore, in pazienti con aritmie ventricolari durante terapia beta-bloccante.
- denervazione simpatica sinistra⁽²⁹⁾, in pazienti sintomatici nonostante la terapia beta-bloccante, qualora non sia possibile impiantare un defibrillatore.

I pazienti con LQT1 hanno dimostrato una risposta alla terapia beta-bloccante significativamente superiore rispetto a quelli con LQT2⁽²⁶⁻³⁰⁾, per i quali tuttavia non vi sono al momento alternative farmacologiche.

QT breve

La Sindrome del QT breve (SQTS) ha una prevalenza molto bassa nella popolazione generale (meno di 0.1: 1000)⁽¹¹⁾. La prima osservazione risale al 1985: un uomo di 20 anni, corridore professionista, sintomatico per cardiopalmo e sincope mostrava all'ECG un intervallo QT estremamente breve (QTc 260 ms) con onde T alte, strette ed appuntite. A queste caratteristiche elettrocardiografiche, in assenza di sottostante cardiopatia organica, si associano spesso fibrillazione o flutter atriale e familiarità per morte improvvisa in giovane età. La vulnerabilità alle aritmie sia atriali che ventricolari in questi soggetti è confermata dallo studio elettrofisiologico, in cui possono essere indotte facilmente sia fibrillazione ventricolare che aritmie

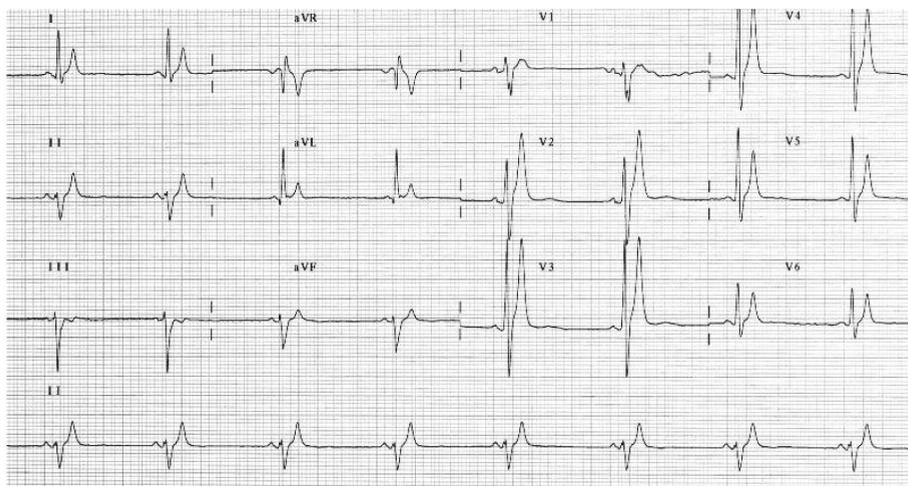


Figura 2. QT breve (QT 280; QTc 260 ms).

atriali; allo studio endocavitario si registrano, inoltre, periodi refrattari atriali e ventricolari estremamente brevi (< 160 ms).

Ad oggi sono state descritte mutazioni in sei diversi geni associate a SQTS⁽³¹⁻³⁴⁾, tuttavia l'analisi genetica risulta positiva solo nel 35% dei casi; di questi la maggior parte presenta mutazioni a carico del gene KCNH2, che codifica per il canale cardiaco del potassio (I_{Kr}). Si tratta di mutazioni *gain-of-function*, che determinano una più rapida uscita del potassio dalle cellule cardiache, con conseguente accorciamento della fase di ripolarizzazione.

Non esiste un chiaro *trigger* per le aritmie ventricolari: gli eventi aritmici possono insorgere in egual misura durante il riposo o l'esercizio fisico. Nel sesso maschile gli eventi si concentrano nella seconda e terza decade di vita; nelle femmine, invece, non è evidente una correlazione con una specifica fascia di età⁽¹¹⁾.

Il test ergometrico può essere utile per confermare la diagnosi: i pazienti con SQTS presentano, infatti, una ridotta escursione dell'intervallo QT al variare della frequenza⁽³⁵⁾.

Studi clinici hanno permesso di identificare l'idrochinidina come unico farmaco in grado di normalizzare l'intervallo QT all'ECG di superficie e i periodi refrattari ventricolari⁽³⁶⁾. Analisi funzionali hanno dimostrato che le mutazioni KCNH2 riducono l'affinità del canale del potassio I_{Kr} verso alcuni farmaci, spiegando l'inefficacia degli antiaritmici più selettivi, come il sotalolo, in questi pazienti⁽³⁷⁾.

Dalla prima descrizione della sindrome del QT corto nel 2003, è stato costituito un Registro Europeo (Euroshort), che attualmente conta 76 pazienti. Dall'analisi dei dati del Registro, risulta che la prima manifestazione clinica di SQTS è, nella maggior parte dei casi, l'arresto cardiaco, seguito da cardiopalmo (talora con documentazione di fibrillazione atriale in giovane età) e sincope.

Le opzioni terapeutiche nei pazienti con SQTS sono rappresentate da ^(11,27):

- impianto di un defibrillatore, nei soggetti adulti con storia di arresto cardiaco rianimato o sincope;
- terapia con idrochinidina, in soggetti molto giovani o in età infantile (eventualmente come bridge all'impianto di un defibrillatore), negli asintomatici con familiarità per morte improvvisa, in pazienti che rifiutano l'impianto di un defibrillatore o qualora quest'ultimo non sia disponibile, e come prevenzione delle recidive aritmiche in pazienti con plurimi interventi del defibrillatore.

Sino a oggi, ad un follow-up medio di circa sei anni, non si sono verificate morti improvvise tra i pazienti del registro europeo; in due casi il defibrillatore impiantato in prevenzione secondaria è intervenuto per episodi di fibrillazione ventricolare ed in quattro soggetti sono state registrate tachicardie ventricolari non sostenute. Nessun paziente in terapia con idrochinidina ha avuto aritmie documentate o sintomi.

Pattern Brugada

L'elettrocardiogramma diagnostico, definito *pattern Brugada tipo 1*, è caratterizzato da un punto J ≥ 2 mm, sovraslivellamento del tratto ST con aspetto convesso (*coved*) ≥ 2 mm, che si continua in un'onda T negativa, in almeno una derivazione precordiale destra (V1, V2 o V3)^(8,9,38). Esistono, inoltre, aspetti elettrocardiografici sospetti per Brugada, ma non diagnostici, definiti *tipo 2*, caratterizzati da un punto J ≥ 2 mm, sovraslivellamento del tratto ST con aspetto a sella ≥ 1 mm, seguito da un'onda T positiva o bifasica, oppure sovraslivellamento del tratto ST con aspetto *coved* < 2 mm^(8,9,39).

Nei casi sospetti o dubbi è utile spostare gli elettrodi delle derivazioni V1-V2 dal 4° al 2° spazio intercostale. Questa semplice manovra consente in alcuni casi di smascherare il pattern tipo 1, quindi diagnostico: è stato dimostrato che il pattern tipo 1 osservato nelle derivazioni precordiali "alte" (2°-3° spazio intercostale) ha lo stesso significato prognostico di quello registrato nelle derivazioni standard^(40,41). Lo squilibrio delle correnti ioniche nelle cellule

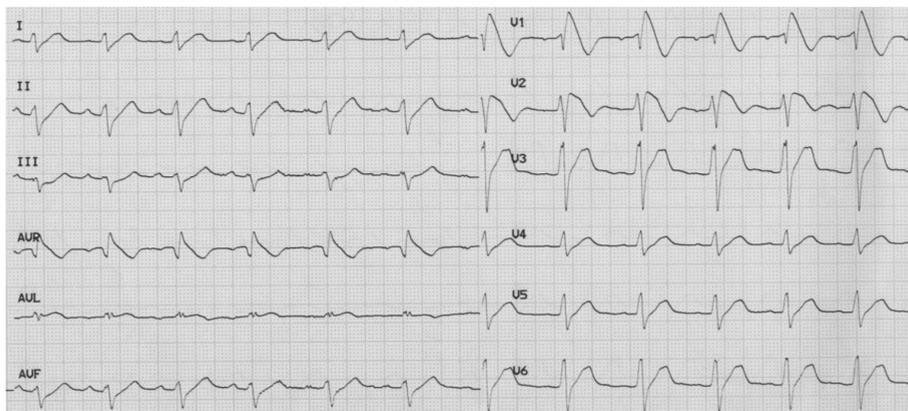


Figura 3. Pattern Brugada tipo 1 (diagnostico).

miocardiche, responsabile delle manifestazioni elettrocardiografiche del pattern Brugada, è più accentuato a livello del tratto di efflusso dal ventricolo destro (RVOT), dove la corrente del potassio (I_{to}) in uscita, è prominente⁽⁴²⁾. La posizione dell'RVOT nel torace può variare da un individuo all'altro, ma quasi sempre corrisponde al terzo spazio intercostale⁽⁴³⁾: per questa ragione in alcuni soggetti il pattern Brugada può essere smascherato spostando più in alto gli elettrodi V1-V2. Quando l'ECG rimane sospetto, si può ricorrere a un test provocativo, mediante farmaci bloccanti il canale del sodio (ajmalina 1 mg/kg/5 min o flecainide 2 mg/kg/10 min)^(8,9). Il test si esegue in ambiente ospedaliero, durante monitoraggio elettrocardiografico continuo, registrando le derivazioni precordiali destre sia in 2° che in 4° spazio intercostale⁽⁴¹⁾ ed è ritenuto diagnostico se compare l'aspetto Brugada tipo 1.

Una caratteristica del pattern Brugada è di non essere costante, presentando fluttuazioni nel tempo e nell'arco della stessa giornata⁽⁴⁴⁾. Per questo è importante eseguire ripetuti ECG e Holter-24 ore-12 derivazioni, aumentando in questo modo la possibilità di riconoscere il pattern tipo 1 spontaneo.

L'alterazione ECG di Brugada è dovuta a mutazioni genetiche principalmente a carico dei canali cardiaci del sodio, del calcio o del potassio, con penetranza ed espressività variabili, influenzate anche da numerosi polimorfismi^(45,46). Tuttavia, al momento attuale, l'analisi genetica presenta dei limiti e risulta positiva solo in una minoranza dei casi (11-30%).

L'incidenza di fibrillazione ventricolare è più elevata in soggetti maschi di età compresa fra 35 e 50 anni^(47,48) e gli eventi aritmici si verificano principalmente a riposo, durante la notte o nel periodo post-prandiale^(9,49), per

cui si ipotizza una correlazione con l'ipertono vagale⁽⁵⁰⁾. Fattori che aumentano il sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni precordiali destre, quali la febbre⁽⁵¹⁻⁵³⁾ e numerosi farmaci (www.brugadadrugs.org)⁽⁵⁴⁾ devono essere prontamente trattati o evitati.

La letteratura è concorde sulla necessità di impiantare un defibrillatore nei soggetti con storia di arresto cardiaco rianimato e sul basso rischio dei pazienti asintomatici con pattern Brugada indotto da farmaci e senza documentazione di tipo 1 spontaneo^(27,47). Molto si discute, invece, sul trattamento dei pazienti con sincope di origine non chiaramente aritmica e sugli asintomatici con pattern di tipo 1 spontaneo. Nel 2001 è stato creato il Registro Brugada piemontese, allo scopo di seguire prospetticamente tutti i pazienti con pattern elettrocardiografico di Brugada, spontaneo o indotto da test farmacologico, giunti consecutivamente all'osservazione nei vari centri cardiologici della regione. Ad oggi, sono stati inclusi oltre 600 pazienti. Sulla base dei dati raccolti è stato pubblicato nel 2009 il primo lavoro sulla

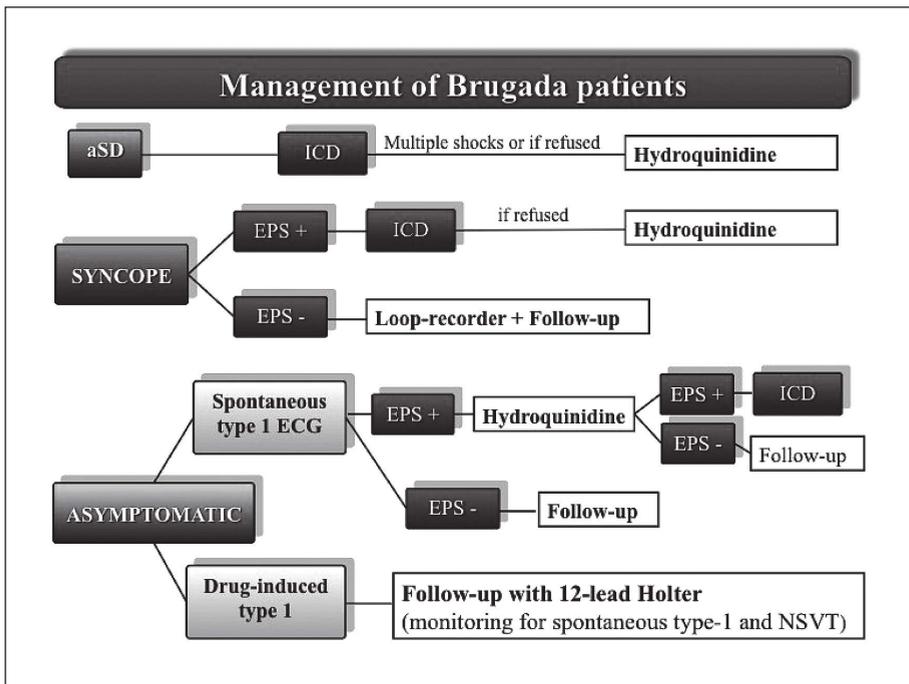


Figura 4. Trattamento dei pazienti con pattern ECG tipo Brugada nel Registro Brugada della regione Piemonte (aSD = aborted sudden death; ICD = implantable cardioverter defibrillator; EPS = electrophysiological study; NSVT = non sustained ventricular tachycardia).

stratificazione prognostica dei pazienti con ECG tipo Brugada, dimostrando che la storia di sincopi e l'inducibilità di aritmie ventricolari allo studio elettrofisiologico identificano pazienti con un rischio aritmico più elevato⁽⁵⁵⁾. Certamente non è possibile proporre a tutti l'impianto di un defibrillatore, considerando che tale intervento non è privo di rischi e complicanze, anche a lungo termine⁽⁵⁶⁾. Alcuni studi hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza della terapia con idrochinidina nel trattamento degli *storm* aritmici e nella prevenzione delle recidive aritmiche sia ventricolari che sopraventricolari in soggetti con pattern Brugada, benché condotti su casistiche poco numerose e su follow-up ancora brevi⁽⁵⁷⁻⁶²⁾. Sulla base della letteratura e delle evidenze ottenute dal Registro Brugada piemontese è stata elaborata una flow-chart che rappresenta la nostra proposta di trattamento per i pazienti con pattern ECG tipo Brugada spontaneo o indotto, riportata in Figura 4.

Conclusioni

Numerose patologie cardiologiche associate ad aumentato rischio di morte improvvisa possono essere diagnosticate sulla base di un semplice elettrocardiogramma. Lo screening medico-sportivo, introdotto in Italia all'inizio degli anni Ottanta, che comprende l'esecuzione di un ECG-12 derivazioni, ha permesso di ridurre significativamente (dell'89%) l'incidenza di morti improvvise tra i giovani atleti. Al momento attuale, non esiste strumento più efficace della prevenzione, associata al potenziamento della catena della sopravvivenza, per ridurre l'incidenza di morti improvvise, che rappresentano un evento raro, ma estremamente rilevante.

BIBLIOGRAFIA

1. Noakes TD, Opie HL, Rose AG. *Autopsy proved coronary atherosclerosis in marathon runners.* N Engl J Med 1979; 310: 86-95.
2. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y, Smialek JE, Virmani R. *Plaque rupture and sudden death related to exertion in men with coronary artery disease.* JAMA 1999; 281: 921-926.
3. Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. *Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes.* N Engl J Med 1998; 339: 364-369.
4. Maron BJ, Thompson PD, Ackerman MJ, Balady G, Berger S, Cohen D, Dimeff R, Douglas PS, Glover DW, Hutter AM Jr, Krauss MD, Maron MS, Mitten MJ, Roberts WO, Puffer JC. *Recommendations and considerations related to preparticipation screening for cardiovascular abnormalities in competitive athletes: Update 2007. A Scientific Statement from the American Heart Association, Nutrition, Physical Activity, and metabolism Council.* Circulation 2007; 115: 1643-1655.
5. Eckart R.E, Scoville S.L, Campbell C.L, Shry EA, Stajduhar KC, Potter RN, Pearse LA, Virmani R. *Sudden Death in Young Adults: A 25-Year Review of Autopsies in military Recruits.* Ann Intern Med 2004; 141: 829-834.
6. Goldenberg I, Moss AJ, Peterson DR, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Robinson JL, Locati EH, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Napolitano C, Priori SG, Qi M, Schwartz PJ, Towbin JA, Vincent GM, Zhang L. *Risk factors for aborted cardiac arrest and sudden cardiac death in children with the congenital long-QT syndrome.* Circulation 2008; 29; 117: 2184-91.
7. Schwartz P.J, Spazzolini C, Priori S.G, Crotti L, Vicentini A, Landolina M, Gasparini M, Wilde AA, Knops RE, Denjoy I, Toivonen L, Mönnig G, Al-Fayyadh M, Jordaens L, Borggrefe M, Holmgren C, Brugada P, De Roy L, Hohnloser SH, Brink PA. *Who are the long-QT syndrome patients who receive an implantable cardioverter-defibrillator and what happens to them? Data from the European Long-QT Syndrome Implantable Cardioverter-Defibrillator (LQTS ICD) Registry.* Circulation 2010; 122: 1272-1282.
8. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, Corrado D, Hauer RN, Kass RS, Nademanee K, Priori SG, Towbin JA. *Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: Consensus report.* Circulation 2002; 106: 2514-2519.
9. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak I, LeMarec H, Nademanee K, Perez Riera AR, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Tan H, Wilde A. *Brugada syndrome: Report of the second consensus conference.* Heart Rhythm 2005; 2: 429-440.
10. Martini B, Nava A, Thiene G, Buja GF, Canciani B, Scognamiglio R, Daliento L, Dalla Volta S. *Ventricular fibrillation without apparent heart disease: description of six cases.* Am Heart J. 1989; 116: 1203-1209.
11. Giustetto C, Schimpf R, Mazzanti A, Scrocco C, Maury P, Anttonen O, Probst V, Blanc JJ, Sbragia P, Dalmaso P, Borggrefe M, Gaita F. *Long-term follow-up of patients with short QT syndrome.* J Am Coll Cardiol 2011; 58: 587-595.
12. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Wolpert C, Schimpf R, Riccardi R, Grossi S, Richiardi E, Borggrefe M. *Short QT syndrome: a familial cause of sudden death.* Circulation 2003; 108: 965-70.
13. Pflaumer A, Davis A.M. *Guidelines for the diagnosis and management of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia.* Circulation 2012; 21: 96-100.

14. Coumel P, Fidelle J, Lucet V. *Catecholaminergic-induced severe ventricular arrhythmias with Adams-Stokes syndrome in children: report of four cases.* Br Heart J 1978; 40: 28-37.
15. Tikkanen JT, Junttila MJ, Anttonen O, Aro AL, Luttinen S, Kerola T, Sager SJ, Rissanen HA, Myerburg RJ, Reunanen A, Huikuri HV. *Early repolarization: electrocardiographic phenotypes associated with favorable long-term outcome.* Circulation. 2011; 123: 2666-2673.
16. Gussak I, Antzelevitch C. *Early repolarization syndrome: clinical characteristics and possible cellular and ionic mechanisms.* J Electrocardiol. 2000; 33: 299-309.
17. Antzelevitch C, Shimizu W. *Cellular mechanisms underlying the long QT syndrome.* Curr Opin Cardiol 2002; 17: 43-51.
18. Viskin S. *The QT interval: Too long, too short or just right.* Heart Rhythm 2009; 6: 711-715.
19. Schwartz, Crotti L. *QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-QT syndrome.* Circulation. 2011; 124: 2181-2184.
20. Cerrone M, Priori S.G. *Genetics of sudden death: focus on inherited channelopathies.* Eur Heart J 2011; 32: 2109-2120.
21. Schwartz PJ, Ackerman MJ, George AL, Wilde AA. *Impact of genetics on the clinical management of channelopathies.* J Am Coll Cardiol 2013; 62: 169-80.
22. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, Denjoy I, Guicheney P, Breithardt G, Keating MT, Towbin JA, Beggs AH, Brink P, Wilde AA, Toivonen L, Zareba W, Robinson JL, Timothy KW, Corfield V, Wattanasirichaigoon D, Corbett C, Haverkamp W, Schulze-Bahr E, Lehmann MH, Schwartz K, Coumel P, Bloise R. *Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for lifethreatening arrhythmias.* Circulation 2001; 103: 89-95.
23. Sauer A.J, Moss A.J, McNitt S, Peterson DR, Zareba W, Robinson JL, Qi M, Goldenberg I, Hobbs JB, Ackerman MJ, Benhorin J, Hall WJ, Kaufman ES, Locati EH, Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, Towbin JA, Vincent GM, Zhang L. *Long QT syndrome in adults.* JACC 2007; 49: 329-337.
24. Goldenberg I, Moss A.J, Bradley J, Polonsky S, Peterson DR, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Robinson JL, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Locati EH, Napolitano C, Priori SG, Qi M, Schwartz PJ, Towbin JA, Vincent GM, Zhang L. *Long-QT Syndrome after age 40.* Circulation 2008; 117: 2192-2201.
25. Goldenberg I, Moss A.J, Peterson D.R, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Robinson JL, Locati EH, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Napolitano C, Priori SG, Qi M, Schwartz PJ, Towbin JA, Vincent GM, Zhang L. *Risk factors for aborted cardiac arrest and sudden cardiac death in children with the congenital long-QT syndrome.* Circulation 2008; 117: 2184-2191.
26. Moss AJ, Zareba W, Hall J, Schwartz PJ, Crampton RS, Benhorin J, Vincent GM, Locati EH, Priori SG, Napolitano C, Medina A, Zhang L, Robinson JL, Timothy K, Towbin JA, Andrews ML. *Effectiveness and limitations of beta-blockers therapy in congenital Long-QT Syndrome.* Circulation 2000; 101: 616-623.
27. Zipes D.P, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Blanc JJ, Budaj A, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. *ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death.* Eur Heart J 2006; 27: 2099-2140.

28. Chockalingam P, Crotti L, Girardengo G, Johnson JN, Harris KM, van der Heijden JF, Hauer RN, Beckmann BM, Spazzolini C, Rordorf R, Rydberg A, Clur SA, Fischer M, van den Heuvel F, Kääh S, Blom NA, Ackerman MJ, Schwartz PJ, Wilde AA. *Not all beta-blockers are equal in the management of long QT syndrome types 1 and 2.* JACC 2012; 20: 1-8.
29. Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M, Spazzolini C, Odero A, Napolitano C, Bloise R, De Ferrari GM, Klersy C, Moss AJ, Zareba W, Robinson JL, Hall WJ, Brink PA, Toivonen L, Epstein AE, Li C, Hu D. *Left cardiac sympathetic denervation in the management of high risk patients affected by the long QT syndrome.* Circulation 2004; 109: 1826-1833.
30. Schwartz PJ, Priori S.G, Cerrone M, Grillo M, Bloise R, Ronchetti E, Moncalvo C, Tulipani C, Veia A, Bottelli G, Nastoli J. *Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers.* JAMA. 2004; 292: 1341-1344.
31. Brugada R, Hong K, Dumaine R, Cordeiro J, Cordeiro J, Gaita F, Borggrefe M, Menendez TM, Brugada J, Pollevick GD, Wolpert C, Burashnikov E, Matsuo K, Wu YS, Guerchicoff A, Bianchi F, Giustetto C, Schimpf R, Brugada P, Antzelevitch C. *Sudden death associated with short QT syndrome linked to mutations in HERG.* Circulation 2004; 109: 30-35.
32. Bellocq C, Van Ginneken A.C.G, Bezzina C.R, Alders M, Escande D, Mannens MM, Baró I, Wilde AA. *mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome.* Circulation 2004; 109: 2394-2397.
33. Priori S, Pandit SV, Rivolta I, Berenfeld O, Ronchetti E, Dharmoon A, Napolitano C, Anumonwo J, di Barletta MR, Gudapakkam S, Bosi G, Stramba-Badiale M, Jalife J. *A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene.* Circ Res 2005; 96: 800-807.
34. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, Casis O, Sanguinetti MC, Aizawa Y, Guerchicoff A, Pfeiffer R, Oliva A, Wollnik B, Gelber P, Bonaros EP Jr, Burashnikov E, Wu Y, Sargent JD, Schickel S, Oberheiden R, Bhatia A, Hsu LF, Haïssaguerre M, Schimpf R, Borggrefe M, Wolpert C. *Loss-of function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals and sudden cardiac death.* Circulation 2007; 115: 442-449.
35. Kligfield P, Lax KG, Okin PM. *QT interval-heart rate relation during exercise in normal men and women: definition by linear regression analysis.* J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1547-55.
36. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Schimpf R, Haïssaguerre M, Calò L, Brugada R, Antzelevitch C, Borggrefe M, Wolpert C. *Short QT syndrome: pharmacological treatment.* J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1494-9.
37. Wolpert C, Schimpf R, Giustetto C, Antzelevitch C, Cordeiro J, Dumaine R, Brugada R, Hong K, Bauersfeld U, Gaita F, Borggrefe M. *Further insights into the effect of quinidine in short QT syndrome caused by a mutation in HERG.* J Cardiovasc Electrophysiol 2005; 16: 1-5.
38. Richter S, Sarkozy A, Paparella G, Henkens S, Boussy T, Chierchia GB, Brugada R, Brugada J, Brugada P. *Number of electrocardiogram leads displaying the diagnostic coved-type pattern in Brugada syndrome: a diagnostic consensus criterion to be revised.* Eur Heart J 2010; 31: 1357-1364.
39. Bayes de Luna A, Brugada J, Baranchuk A, Borggrefe M, Breithardt G, Goldwasser D, Lambiase P, Riera AP, Garcia-Niebla J, Pastore C, Oreto G, McKenna W, Zareba W, Brugada R, Brugada P. *Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report.* J Electrocardiol 2012; 45: 433-442.

40. Miyamoto K, Yokokawa M, Tanaka K, Nagai T, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, Shimizu W. *Diagnostic and prognostic value of a type 1 Brugada electrocardiogram at higher (third and second) V1 and V2 recording in men with Brugada syndrome.* Am J Cardiol 2007; 99: 53-57.
41. Sangwatanaroj S, Prechawat S, Sunsaneewitayakul B, Sitthisook S, Tosukhowong P, Tungsanga K. *New electrocardiographic leads and the procainamide test for the detection of the Brugada sign in sudden unexplained death syndrome survivors and their relatives.* Eur Heart J 2001; 22: 2290-2296.
42. Antzelevitch C. *Brugada syndrome.* PACE 2006; 29: 1130-1158.
43. Nagase S, Hiramatsu S, Morita H, Nishii N, Murakami M, Nakamura K, Kusano KF, Ito H, Ohe T. *Elettroanatomical correlation of repolarization abnormalities in Brugada syndrome. Detection of type 1 electrocardiogram in the right ventricular outflow tract.* JACC 2010; 56: 2143-2145.
44. Veltmann C, Schimpf R, Echternach C, Eckardt L, Kuschyk J, Streitner F, Spehl S, Borggrefe M, Wolpert C. *A prospective study on spontaneous fluctuations between diagnostic and non-diagnostic ECGs in Brugada syndrome: implication for correct phenotyping and risk stratification.* Eur Heart J 2006; 27: 2544-2552.
45. Nielsen MW, Holst AG, Olesen SP, Olesen MS. *The genetic component of Brugada syndrome.* Front Physiol 2013; 4: 179.
46. Sommariva E, Pappone C, Martinelli Boneschi F, Di Resta C, Rosaria Carbone M, Salvi E, Vergara P, Sala S, Cusi D, Ferrari M, Benedetti S. *Genetics can contribute to the prognosis of Brugada syndrome: a pilot model for risk stratification.* Eur J Hum Genet 2013; 21: 911-917.
47. Benito B1, Brugada R, Brugada J, Brugada P. *Brugada syndrome.* Prog Caridiovasc Dis 2008; 51: 1-22.
48. Benito B1, Sarkozy A, Mont L, Henkens S, Berruezo A, Tamborero D, Arzamendi D, Berne P, Brugada R, Brugada P, Brugada J. *Gender differences in clinical manifestations of Brugada syndrome.* JACC 2008; 52: 1567-1573.
49. Matsuo K, Kurita T, Inagaki M, Kakishita M, Aihara N, Shimizu W, Taguchi A, Suyama K, Kamakura S, Shimomura K. *The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome.* Eur Heart J 1999; 20: 465-470.
50. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S. *Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome.* J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1061-70.
51. Dumaine R, Towbin JA, Brugada P, Vatta M, Nesterenko DV, Nesterenko VV, Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C. *Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent.* Circ Res 1999; 85: 803-809.
52. Porres JM, Brugada J, Urbistondo V, García F, Reviejo K, Marco P. *Fever unmasking the Brugada syndrome.* Pacing Clin Electrophysiol 2002; 25: 1646-1648.
53. Adler A, Topaz G, Heller K, Zeltser D, Ohayon T, Rozovski U, Halkin A, Rosso R, Ben-Shachar S, Antzelevitch C, Viskin S. *Fever-induced Brugada pattern: how common is it and what does it mean?* Heart Rhythm 2013; 10: 1375-1382.
54. Postema PG, Wolpert C, Amin AS, Probst V, Borggrefe M, Roden DM, Priori SG, Tan HL, Hiraoka M, Brugada J, Wilde AA. *Drugs and Brugada syndrome patients: review of the literature, recommendations, and an up-to-date website (www.brugadadrugs.org).* Heart Rhythm 2009; 6: 1335-1341.

55. Giustetto C, Drago S, Demarchi PG, Dalmasso P, Bianchi F, Masi AS, Carvalho P, Occhetta E, Rossetti G, Riccardi R, Bertona R, Gaita F. *Risk stratification of the patients with Brugada type electrocardiogram: a community-based prospective study*. *Europace* 2009; 11 (4): 07-13.
56. Sacher F1, Probst V, Iesaka Y, Jacon P, Laborderie J, Mizon-Gérard F, Mabo P, Reuter S, Lamaison D, Takahashi Y, O'Neill MD, Garrigue S, Pierre B, Jaïs P, Pasquié JL, Hocini M, Salvador-Mazenq M, Nogami A, Amiel A, Defaye P, Bordachar P, Boveda S, Maury P, Klug D, Babuty D, Haïssaguerre M, Mansourati J, Clémenty J, Le Marec H. *outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study*. *Circulation* 2006; 114: 317-2324.
57. Belhassen B, Glick A, Viskin S. *Efficacy of quinidine in high risk patients with Brugada syndrome*. *Circulation* 2004; 110: 1731-1737.
58. Hermida JS, Denjoy I, Clerc J, Extramiana F, Jarry G, Milliez P, Guicheney P, Di Fusco S, Rey JL, Cauchemez B, Leenhardt A. *Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome*. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1853-1860.
59. Belhassen B, Glick A, Viskin S. *Excellent long-term reproducibility of the electrophysiologic efficacy of quinidine in patients with idiopathic ventricular fibrillation and Brugada syndrome*. *Pacing and Clinical Electrophysiol* 2009; 32: 294-301.
60. Mok NS, Chan NY, Chiu ACS. *Successful use of quinidine in treatment of electrical storm in Brugada syndrome*. *PACE* 2004; 27 [Pt. I]: 821-823.
61. Ohgo T, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, Ohe T, Shimizu W. *Acute and chronic management in patients with Brugada syndrome associated with electrical storm of ventricular fibrillation*. *Heart Rhythm* 2007; 4: 695-700.
62. Bouzeman A1, Traulle S, Messali A, Extramiana F, Denjoy I, Narayanan K, Marijon E, Hermida JS, Leenhardt A. *Long-term follow-up of asymptomatic Brugada patients with inducible ventricular fibrillation under hydroquinidine*. *Europace* 2014; 16: 572-577.

DANNI OSSEI ED EXTRAOSSEI DELL'IPOVITAMINOSI D

*Giancarlo Isaia, Giorgia Fornelli, margherita marchetti,
Lorenzo marchese, Paola Porrino, Elena Spertino*

Geriatrics e Malattie Metaboliche dell'osso
AOU Città della Salute e della Scienza - Ospedale Molinette - Torino

Parole chiave: *Ipovitaminosi D*
osteoporosi
Fratture
Cadute

Key words: *Hypovitaminosis D*
osteoporosis
Fractures
Falls

Riassunto

In tutto il mondo, ma particolarmente in Italia e nei Paesi mediterranei, è presente una marcata prevalenza di Ipovitaminosi D che interessa soprattutto gli anziani, specie se istituzionalizzati, ma anche i neonati e le donne in gravidanza, e può dar luogo a numerose patologie, non solo a carico dell'apparato muscolo-scheletrico, ma anche a carico di altri organi ed apparati. In particolare, è stato documentato un positivo effetto della Vitamina D sulla prevenzione delle fratture e delle cadute e vi sono suggestivi dati che indicano un suo potenziale beneficio nella prevenzione di numerose patologie croniche, come le malattie infettive, autoimmuni, cardiovascolari, neoplastiche e neurologiche. Una corretta supplementazione di Vitamina D consente pertanto non solo di prevenire il rachitismo nell'infanzia e le fratture dell'età senile, ma può condurre ad un effetto positivo sulle cadute e probabilmente, in sinergia con altri farmaci ad effetto più specifico, anche sull'andamento di numerose malattie tipiche dell'età avanzata.

Abstract

Hypovitaminosis D has high prevalence worldwide, and particularly in Italy and in the Mediterranean area. This condition is frequent in institutionalized elderly, but also in newborn and pregnant women and can lead to a large number of pathology affecting not only musculoskeletal apparatus but also other organs. Moreover, Vitamin D has a positive effect on fracture and fall prevention and data suggest a potential benefit on prevention of chronic conditions such as infective, autoimmune, cardiovascular, neoplastic and neurological diseases. Correct Vitamin D supplementation prevents rickets in children and fractures in the elderly, has a positive effect on falls and possibly on other conditions frequent in the elderly, in synergy with other more specific drugs.

Introduzione

Con il termine “Vitamina D” si intende un gruppo di sostanze ormonali liposolubili dotate di specifici effetti biologici di tipo endocrino sul metabolismo calcio-fosforico e di tipo autocrino e paracrino su numerosi altri sistemi: in particolare, la Vitamina D2, o Ergocalciferolo, deriva dall’ergosterolo ed è presente nel mondo vegetale, e la Vitamina D3, o Colecalciferolo viene in gran parte sintetizzata nella cute sotto l’azione dei raggi ultravioletti, oppure assunta con alcuni cibi (pesci grassi, olio di fegato di merluzzo, uova, burro). La forma biologicamente attiva della Vitamina D si forma originandosi sia dalla D2 che dalla D3, a seguito di due distinte reazioni di idrossilazione, la prima a livello epatico, con la formazione della 25OH Vitamina D (Calcidiolo) e la seconda a livello renale, con la formazione della 1-25(OH)₂ Vitamina D (Calcitriolo) (Figura 1): questo raggiunge per via ematica i suoi numerosi tessuti bersaglio (Tabella I) nei quali si lega ad un recettore proteico specifico (VDR). In particolare, gli effetti endocrini della Vitamina D, che coinvolgono circa il 5% della sua quantità globale e che da tempo sono ben noti, si sviluppano **nell’intestino**,

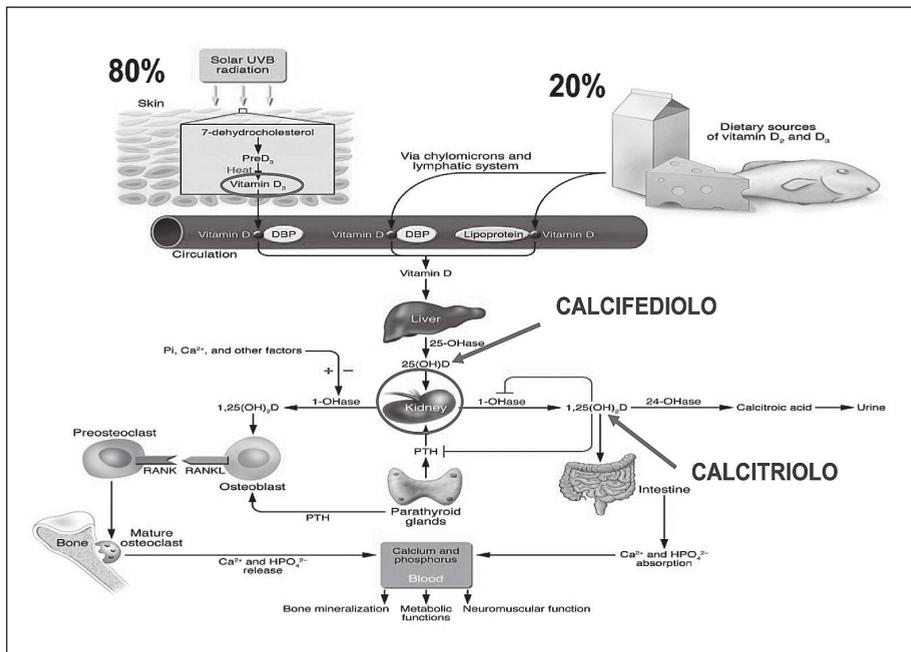


Figura 1. origine, metabolismo e ruolo della Vitamina D nel sistema Fosfo-Calcico.

• Enterociti intestinali
• Osteoblasti
• Cellule renali del tubulo distale
• Cellule delle paratiroidi
• Cheratociti della pelle
• Promielociti, Mielociti
• Monociti
• Linfociti
• Cardiomiociti
• Muscolatura liscia dei vasi

Tabella I. Cellule dove è presente il recettore per la Vitamina D (VDR).

dove il VDR attivato stimola la sintesi della proteina legante il calcio, facilitandone l'assorbimento a livello duodenale, **a livello osseo**, dove stimola la neoformazione osteoblastica ed incrementa la mineralizzazione, ed **a livello delle paratiroidi**, dove inibisce la sintesi del paratormone (PTH) sia direttamente, con la riduzione della trascrizione del gene, sia indirettamente, provocando un aumento dei livelli plasmatici del calcio ionizzato. Al contrario, i suoi effetti autocrini e paracrini, che impegnano circa l'85% dell'ormone, non sono ancora del tutto conosciuti e sono stati dimostrati in moltissimi tessuti dove è presente il VDR⁽¹⁾.

Fisiopatologia della Vitamina D

La Vitamina D, essendo altamente liposolubile, viene immagazzinata nel tessuto adiposo, così da poter essere utilizzata anche nei mesi invernali, ma le sue riserve sono assai minori nei soggetti anziani, a causa delle ridotte capacità sintetiche della cute e della loro diffusa riluttanza ad esporsi al sole⁽²⁾.

Lo stato vitaminico D può essere valutato con il dosaggio della 25OH Vitamina D, la cui concentrazione ematica ottimale si colloca tra 75 e 175

nmol/l (30-70 ng/ml). Valori compresi tra 50 e 75 nmol/l (20-30 ng/ml) sono considerati insufficienti, mentre concentrazioni inferiori a 50 nmol/l (20 ng/ml) configurano un deficit franco⁽³⁾ (Tabella II). In tutte le età della vita, ma soprattutto in particolari condizioni come la gravidanza, l'età evolutiva e quella avanzata è necessario assicurare livelli adeguati di Vitamina D.

Nelle malattie epatiche e renali croniche, gli stati carenziali di Vitamina D presentano caratteristiche peculiari: nelle epatopatie, insufficienti livelli circolanti di 25OH Vitamina D3 possono essere espressione non soltanto di una carente produzione cutanea del suo precursore fisiologico (Colecalciferolo), ma anche di un'inadeguata attività della 25 idrossilasi epatica deputata alla sua trasformazione in Calcidiolo.

Analogamente, nel caso di significative riduzioni della funzione renale (orientativamente, per valori di filtrazione glomerulare inferiori al 40-50% della norma), è frequente che si verifichi una riduzione dell'attività enzimatica renale (1 alfa idrossilasi) preposta alla trasformazione della 25OH Vitamina D3 nel metabolita attivo Calcitriolo, il cui deficit può indurre una cronica iperincrezione paratiroidea.

Il dosaggio plasmatico della 25 OhD è considerato il gold standard per valutare lo stato vitaminico D		
<i>Linee guida Stomms 2011</i>		
DEFINIZIONE	nmol/L	ng/ml
Carenza	< 50	< 20
Insufficienza	50 - 75	20 - 30
Sufficienza	75 - 250	30 - 100
Eccesso	> 250	> 100
Intossicazione	> 375	> 150
Bischoff Ferrari <i>Best Pract Res Clin Rheumatol</i> 2009 Dawson <i>osteoporos Int</i> 2005 Holick <i>Drugs Aging</i> 2007		

Tabella II.

Prevalenza e definizione dell'Ipovitaminosi D

Negli ultimi anni è stata documentata in tutto il mondo una diffusa e marcata prevalenza di Ipovitaminosi D, forse correlata ai radicali cambiamenti dello stile di vita di numerose popolazioni, con particolare riferimento alla sempre più ridotta abitudine ad esporsi al sole. Il deficit conclamato o subclinico di

Vitamina D è particolarmente comune in tutte le età, ma soprattutto nei soggetti in età evolutiva, nelle persone di pelle scura, tra gli anziani e i soggetti istituzionalizzati, iponutriti, portatori di malattie croniche, specie a carico di reni e fegato, sedi dell'attivazione della Vitamina D⁽⁴⁾. Nella maggior parte dei casi esso è la conseguenza di una insufficiente esposizione alla luce solare, ma anche, più raramente, di una scarsa introduzione della Vitamina D con la dieta.

Il dato sorprendente è che l'incidenza dell'Ipovitaminosi D fra la popolazione anziana è maggiore nei Paesi del Mediterraneo fra cui l'Italia⁽⁵⁾: uno studio multicentrico ha coinvolto tutte le Regioni Italiane ed ha esaminato circa 700 donne di età compresa tra 60 e 80 anni: si sono potuti confermare i dati sulla elevata prevalenza di Ipovitaminosi D e di iperparatiroidismo secondario in tutto il Paese in misura nettamente maggiore rispetto a quella riscontrato in altri Paesi Europei. Sono stati riscontrati livelli di 25OH Vitamina D inferiori a 5 ng/ml nel 27% ed inferiori a 12 ng/ml nel 76% delle donne esaminate. Inoltre, i livelli di 25OH Vitamina D e PTH sono risultati significativamente correlati (Figura 2).

Questo studio ha inoltre evidenziato che livelli molto ridotti di 25OH Vitamina D si accompagnano ad una maggiore compromissione delle attività della vita quotidiana (Activities of Daily Living) e del grado di mobilità (Mobility ADL) dei Pazienti, come ad esempio uscire di casa, usare le scale, camminare per almeno 400 metri, trasportare oggetti pesanti. Infine, un nostro studio, in cui abbiamo esaminato 239 Pazienti di entrambi i sessi ricoverati in una divisione di Medicina Interna della Città di Torino, ha

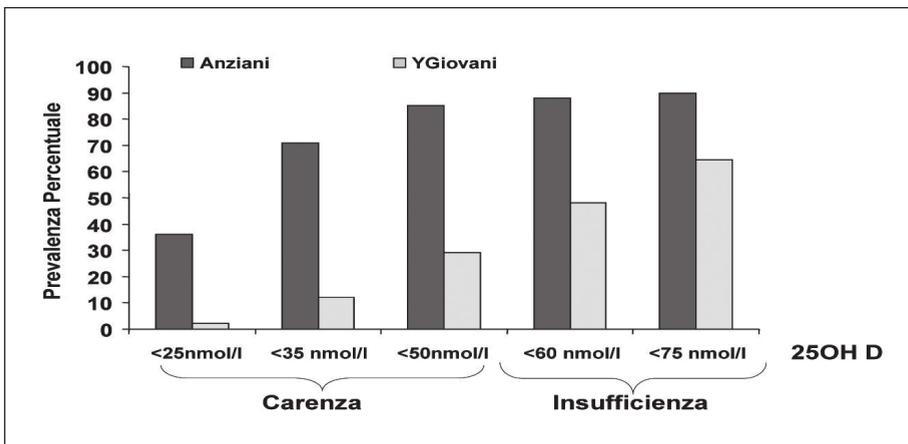


Figura 2. Prevalenza dell'Ipovitaminosi D in Italia.

confermato il dato epidemiologico e ha evidenziato che l'Ipovitaminosi D si associa all'età, alla malnutrizione, ed all'ipoalbuminemia e che le alterazioni del metabolismo calcio fosforico, presenti nel 56.6% dei Pazienti, erano state identificate, durante la degenza, solo nel 13% di essi⁽⁶⁾.

L'ipovitaminosi D è frequente anche nei neonati, dove spesso le riserve di Vitamina D acquisite durante la gestazione vengono esaurite tra il 1° ed il 2° mese di vita, poiché il latte materno contiene una minima quantità di vitamina D e molte puerpere diventano carenti di Vitamina D se non ne assumono supplementi adeguati (1000 - 1500 UI al giorno); anche negli adolescenti e nei giovani adulti si possono riscontrare vari gradi di Ipovitaminosi D.

Anche negli Stati Uniti è stato evidenziato che oltre il 70% degli anziani non istituzionalizzati presenta una Ipovitaminosi D severa (< 50 nmol/l), con maggiore prevalenza tra i soggetti anziani, sedentari ed obesi, nonostante la più diffusa abitudine di addizionare i cibi con Vitamina D⁽⁷⁾.

Effetti scheletrici della Vitamina D

A livello osseo l'ipovitaminosi D può determinare una condizione di diffusa ed importante demineralizzazione con conseguente fragilità, che configura nell'adulto un quadro definito come di osteoporomalacia, mentre nel bambino si possono configurare quadri, peraltro di sempre più raro riscontro, di rachitismo, caratterizzati da deficit di ossificazione, riduzione della crescita corporea, deformità e fragilità scheletriche.

È stato da tempo dimostrato che supplementi di Vitamina D e di calcio nella popolazione anziana determinano una riduzione dell'incidenza delle fratture, nonché un incremento della densità minerale ossea (BMD)^(8,9).

Una metanalisi ha evidenziato che la somministrazione di 800 UI/die di Vitamina D in soggetti anziani e con deficit documentato si accompagna ad una riduzione significativa del 26% del rischio di fratture femorali e del 23% per quanto riguarda tutte le fratture non vertebrali. La riduzione maggiore del rischio di frattura si è verificata nei soggetti in cui era stato riscontrato un maggiore incremento dei livelli di 25OH Vitamina D dopo il trattamento, che pertanto può essere considerato un significativo predittore dell'efficacia antifratturativa⁽¹⁰⁾.

Uno studio francese condotto su donne anziane (età media 84 anni) residenti in strutture assistenziali trattate per tre anni con calcio e Vitamina D (1200 mg e 800 UI al giorno) ha mostrato una riduzione della probabilità di frattura di femore e di tutte le fratture non vertebrali rispettivamente del 43% e 32% dopo 18 mesi di terapia rispetto al trattamento con placebo⁽¹¹⁾. La

supplementazione con Vitamina D appare importante anche per la prevenzione secondaria dei deficit agli arti inferiori nella fase di recupero post-frattura femorale, con ottimo rapporto costo-efficacia⁽¹²⁾.

È stato poi valutato a quali valori plasmatici di 25OH Vitamina D la supplementazione possa considerarsi efficace, ed è stato documentato che la riduzione del rischio di cadute si verifica per valori superiori a 60 nmol/l (24 ng/ml) mentre la riduzione del rischio di fratture si ottiene con valori di almeno 75 nmol/l (30 ng/ml). L'ottenimento del valore target di 75 nmol/l può richiedere una supplementazione superiore a 700-1000 UI/die nel caso di soggetti con grave stato carenziale o in sovrappeso^(13,14).

Un aspetto particolarmente importante, soprattutto relativamente a Pazienti anziani, riguarda gli effetti della Vitamina D sulla riduzione del rischio di cadute: numerosi trials clinici condotti su anziani sia istituzionalizzati che residenti al proprio domicilio hanno mostrato una significativa riduzione (35%) nel rischio di caduta a terra in corso di adeguata supplementazione⁽¹⁵⁾. Una recente indagine condotta in Nuova Zelanda su oltre 2000 donne anziane⁽¹⁶⁾, in controtendenza rispetto ad altri studi precedenti ha evidenziato che la supplementazione di 500.000 UI di Colecalciferolo non si è dimostrata in grado di ridurre né le cadute, né le fratture rispetto al gruppo trattato con placebo. Occorre tuttavia sottolineare che lo studio è stato condotto su una popolazione non depleta di Vitamina D, che non è stato somministrato calcio e soprattutto che la maggiore incidenza di cadute, peraltro non significativa, rilevata nel gruppo trattato con Vitamina D potrebbe anche essere paradossalmente attribuita al suo benefico effetto sul tessuto muscolare che, incrementando la motilità di questi Pazienti, ne può avere indotto un maggiore attivismo, con conseguente maggiore probabilità di cadere. È stato anche osservato un legame tra ipovitaminosi D e insorgenza di astenia muscolare che conduce ad un'aumentata probabilità di cadute a terra, con importante rischio di fratture, specie di femore (il 90% delle fratture di femore risulta causata da una caduta)⁽¹⁷⁾; la Vitamina D sembra agire positivamente sia sulla forza muscolare che sull'equilibrio ed è stato anche evidenziato che un misconosciuto deficit di Vitamina D si riscontra con elevata prevalenza in soggetti con dolore muscolo-scheletrico non specifico persistente⁽¹⁸⁾.

Effetti extra- scheletrici della Vitamina D

I principali target della Vitamina D sono lo scheletro, l'intestino e le paratiroidi, ma, poiché il recettore specifico della Vitamina D (VDR) è stato individuato anche in molti altri tessuti (Tabella I), come cute, mammella,

ipofisi, cellule β pancreatiche, gonadi, neuroni e cellule gliali, muscolatura scheletrica, monociti circolanti, linfociti B e T attivati, ne sono stati ipotizzati numerosi effetti extra-ossei (Figura 3). Inoltre, un corretto status vitaminico D risulterebbe protettivo nei confronti delle neoplasie a carico di mammella, ovaio, colon e prostata, grazie all'azione di regolazione della crescita cellulare. L'attivazione dei recettori da parte della Vitamina D promuove la corretta differenziazione di cellule in crescita e inibisce proliferazione, invasività, angiogenesi e potenziale metastatico in modelli di neoplasia in vitro. Il rischio di neoplasia mammaria e colorettales risulta aumentato del 50% in caso di ipovitaminosi D⁽¹⁹⁾. In realtà, nonostante le interessanti premesse teoriche, non è ancora stato confermato sul piano clinico un effetto protettivo della Vitamina D sul rischio neoplastico. Si aggiunga che la Vitamina D avrebbe un'azione neuroprotettiva, in quanto l'ipovitaminosi D è significativamente correlata ad una maggiore incidenza di sclerosi multipla, malattia di Parkinson, schizofrenia, malattia di Alzheimer e un corretto stato vitaminico migliora memoria, capacità di apprendimento e controllo motorio⁽²⁰⁾.

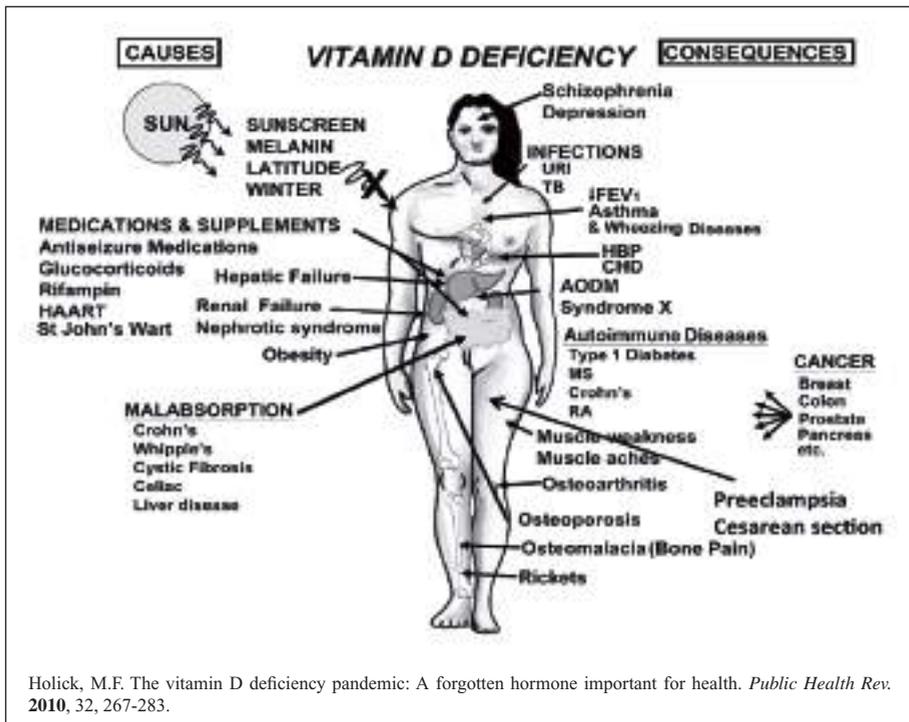


Figura 3. maggiori cause e conseguenze cliniche dell'Ipovitaminosi D.

La Vitamina D presenta inoltre un ruolo critico nella regolazione dell'immunità sia innata che acquisita, specie a livello di vie respiratorie, pelle e apparato digerente, attraverso la modulazione dell'attività macrofagica e la produzione di peptidi anti-microbici⁽²¹⁾ e sopprimendo in maniera paracrina l'attivazione dei linfociti T e la produzione di linfocine: si è osservato come nei Pazienti affetti da artrite reumatoide l'attività di malattia e il livello di disabilità del Paziente correlino inversamente con i livelli di 25OH Vitamina D⁽²²⁾.

L'ipovitaminosi D causa un'alterata sintesi e secrezione insulinica sia nel modello animale che nell'uomo, predisponendo all'intolleranza al glucosio e al diabete mellito di tipo II; il meccanismo d'azione è mediato non solo dal controllo della calcemia, che regola sintesi e secrezione insulinica, ma anche da un'azione diretta sulla funzione delle cellule β pancreatiche. Un nostro studio ha confermato la presenza di una maggiore prevalenza di grave Ipovitaminosi D (< 5 ng/ml) in donne diabetiche di tipo 2 rispetto a soggetti di controllo⁽²³⁾. Inoltre l'impostazione di adeguata supplementazione in caso di Ipovitaminosi D migliora il controllo pressorio, poiché la Vitamina D inibisce la produzione di renina nell'apparato iuxta-glomerulare e limita lo sviluppo della muscolatura liscia vasale. Particolarmente interessanti sono i dati relativi agli effetti dell'Ipovitaminosi D sulle malattie cardio-vascolari: anche se i dati non sono definitivi, sembra assai verosimile che essa induca un maggior rischio di Ischemia cardiaca, Ipertensione, Insufficienza cardiaca, Stroke e che la supplementazione con Vitamina D possa ridurre tali rischi.

Ci sono infine evidenze scientifiche che la Vitamina D abbia azione protettiva nei confronti della malattia parodontale che conduce alla perdita di elementi dentali, spesso causa di malnutrizione nell'anziano.

Fabbisogno e supplementazione di Vitamina D

I livelli di assunzione raccomandati di Vitamina D sono di circa 600 UI/die nel giovane adulto, ma in soggetti anziani (> 70 anni) essi diventano di 800 UI/die^(24,25). La Tabella 3 riassume le raccomandazioni dell'IOM (Institute of Medicine) e delle Società Americane di Endocrinologia circa la supplementazione di Vitamina D nelle diverse età.

Occorre però tener conto che il fabbisogno di Vitamina D può variare a seconda dell'età del soggetto e di alcune condizioni morbose, ad esempio, in condizioni di cronica o forzata ridotta esposizione solare, di età molto avanzata, di precarie condizioni nutrizionali o di malassorbimento intestinale e in caso di somministrazione di alcuni farmaci (ad esempio anticonvulsivanti

Life Stage Group	IOM Recommendations				Endocrine Society's Recommendations	
	AI	EAR	RDA	UL	Daily Allowance (IU/day)	UL (IU)
<i>Infants</i>						
0 to 6 months	400 IU (10 µg)			1000 IU (25 µg)	400-1000	2000
6 to 12 months	400 IU (10 µg)			1500 IU (38 µg)	400-1000	2000
<i>Children</i>						
1-3 years		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	2500 IU (63 µg)	600-1000	4000
4-8 years		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	3000 IU (75 µg)	600-1000	4000
<i>males</i>						
9-13 years		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4000 IU (100 µg)	600-1000	4000
14-18 years		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4000 IU (100 µg)	600-1000	4000
19-30 years		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4000 IU (100 µg)	1500-2000	10,000
31-50 years		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4000 IU (100 µg)	1500-2000	10,000
51-70 years		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4000 IU (100 µg)	1500-2000	10,000
> 70 years		400 IU (10 µg)	800 IU (20 µg)	4000 IU (100 µg)	1500-2000	10,000
<i>Females</i>						
9-13 years		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4000 IU (100 µg)	600-1000	4000
14-18 years		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4000 IU (100 µg)	600-1000	4000
19-30 years		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4000 IU (100 µg)	1500-2000	10,000
31-50 years		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4000 IU (100 µg)	1500-2000	10,000
51-70 years		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4000 IU (100 µg)	1500-2000	10,000
> 70 years		400 IU (10 µg)	800 IU (20 µg)	4000 IU (100 µg)	1500-2000	10,000
<i>Pregnancy</i>						
14-18 years		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4000 IU (100 µg)	600-1000	4000
19-30 years		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4000 IU (100 µg)	1500-2000	10,000
31-50 years		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4000 IU (100 µg)	1500-2000	10,000
<i>Lactation*</i>						
14-18 years		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4000 IU (100 µg)	600-1000	4000
19-30 years		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4000 IU (100 µg)	1500-2000	10,000
31-50 years		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4000 IU (100 µg)	1500-2000	10,000

*Mother's requirement 4000-6000 (mother's intake for infant's requirement if infant is not receiving 400 IU/day); AI = Adequate Intake; EAR = Estimated Average Requirement; IU = International Units; RDA = Recommended Dietary Allowance; UL = Tolerable Upper Intake Level.

Tabella III. Raccomandazioni della Iom e delle Società Americane di Endocrinologia circa la supplementazione di Vitamina D nelle diverse età.

o glucocorticoidi) possono essere necessarie dosi maggiori di Vitamina D. Infatti è stato dimostrato che soggetti anziani che si espongono raramente al sole possono presentare Ipvitaminosi D anche in corso di corretta supplementazione con 800 UI al giorno⁽²⁶⁾ e che in soggetti affetti da malassorbimento intestinale il deficit può essere corretto solo con alte dosi di Colecalciferolo o con la somministrazione di metaboliti idrossilati, più prontamente disponibili nell'organismo.

In molti Paesi sono disponibili alimenti fortificati con Vitamina D: ad esempio negli Stati Uniti sono diffusi latte e latticini con aggiunta di Vitamina D3 o D2⁽²⁷⁾, mentre in altri Paesi cereali e prodotti da forno sono stati addizionati con questa molecola; solo recentemente in Italia sono stati messi in commercio alcuni prodotti che contengono supplementi di calcio e Vitamina D.

Tra i vari preparati disponibili sul mercato per la supplementazione, il Colecalciferolo per via orale risulta il più adeguato in Pazienti che non presentino insufficienza renale o epatica grave. La supplementazione si è dimostrata efficace con schemi posologici molto diversi, da una volta al giorno ad una volta all'anno, a parità di quantità complessiva assunta⁽²⁸⁾. La farmacocinetica della Vitamina D ne consente infatti la somministrazione di dosi depot (ad esempio 25.000 UI per via orale al mese oppure 300.000 UI annuale per via intramuscolare od orale), con documentati benefici in termini di prevenzione delle fratture femorali.

In soggetti affetti da insufficienza epatica severa può essere indicata la terapia con Calcidiolo, che non necessita di idrossilazione epatica, mentre nelle patologie renali severe può trovare indicazione il Calcitriolo, molecola attiva. L'uso dei metaboliti idrossilati della Vitamina D può essere indicato anche in condizioni di malassorbimento intestinale o di ipoparatiroidismo, mentre in altre situazioni il loro utilizzo non è indicato per la prevenzione dell'Ipvitaminosi D in quanto presenta maggiori rischi di ipercalcemia ed ipercalciuria.

L'intossicazione da Vitamina D provoca ipercalcemia, ipercalciuria, poliuria, polidipsia, confusione, nausea, astenia e dolore osseo ma è stata documentata unicamente in soggetti che ne assumevano dosi giornaliere molto elevate. L'Institute of Medicine americano ha valutato la supplementazione con Vitamina D assolutamente sicura fino a 4000 UI al giorno⁽²⁴⁾.

Conclusioni

I risultati di molti studi confermano che il problema dell'Ipvitaminosi D è ampiamente sottovalutato dai Medici e che debba essere affrontato con maggiore attenzione in tutte le età della vita in quanto può, con variabile

prevalenza, interessare tutte le fasce di età, non solo per prevenire il raro rachitismo carenziale (conseguenza di una carenza estrema) ma soprattutto al fine di prevenire numerose patologie croniche.

L'Ipovitaminosi D presenta un'altissima prevalenza nella popolazione geriatrica, specie se istituzionalizzata, a causa di patologie croniche, scarsa esposizione solare e basso intake dietetico e di conseguenza nell'anziano una corretta supplementazione consente non solo di prevenire cadute e fratture grazie anche al miglioramento della performance muscolare, ma può avere un effetto protettivo contro l'insorgenza di neoplasie e di numerose altre malattie croniche e degenerative assai frequenti in età senile. È raccomandata una supplementazione negli anziani di almeno 800 UI/die di Colecalciferolo con eventuale supplementazione con 1gr/die di calcio, anche senza controllo preliminare dei livelli sierici di 25OH Vitamina D, in quanto gli effetti collaterali della terapia con Vitamina D sono limitati e del tutto controllabili.

BIBLIOGRAFIA

1. Isaia G. *Le malattie del metabolismo minerale: guida pratica alla gestione operativa*. Centro Scientifico Editore, 2000, Torino.
2. Orwoll E, Nielson CM, Marshall LM, Lambert L, Holton KF, Hoffman AR, Barret-Connor E, Shikany JM, Dam T, Cauley JA. *Vitamin D deficiency in older men*. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 4: 1214-1222.
3. Souberbielle JC, Courbebaisse M, Cormier C, Pierrot-Deseilligny C, Viard JP, Jean G. *When should we measure vitamin D concentration in clinical practice?* Scand J Clin Lab Invest. 2012; 243: 129-135.
4. Bruyere O, Slomian J, Beudart C, Buckinx F, Cavalier E, Gillian S, Petermans J, Reginster JY. *Prevalence of vitamin D inadequacy in European Woman aged over 80 years*. Arc Gerontol Geriatr. 2014; 59: 78-82.
5. Isaia G, Giorgino R, Rini GB, Bevilacqua M, Maugeri D, Adami S. *Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors*. Osteoporos Int. 2003; 7: 577-582.

6. Corino A, D'Amelio P, Gancia R, Del Rizzo P, Gabasio S, Limone P, Isaia G. *Hypovitaminosis D in internal medicine inpatients*. *Calcif Tissue Int*. 2007; 2: 76-80.
7. Holick MF. *High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health*. *Mayo Clin Proc*. 2006; 3: 353-373.
8. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ. *Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women*. *N Engl J Med*. 1992; 23: 1637-1642.
9. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE: *Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older*. *N Engl J Med*. 1997; 10: 670-676.
10. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. *Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *JAMA*. 2005; 18: 2257-2264.
11. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. *Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women*. *BMJ*. 1994; 6936: 1081-1082.
12. Leboff MS, Hawkes WG, Glowacki J, Yu-Yahiro J, Hurwitz S, Magaziner J. *Vitamin D-deficiency and post-fracture changes in lower extremity function and falls in women with hip fractures*. *Osteoporos Int*. 2008; 9: 1283-1290.
13. Bischoff-Ferrari HA. *Vitamin D: what is an adequate vitamin D level and how much supplementation is necessary?* *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009; 6: 789-795.
14. Bischoff-Ferrari HA, Willet WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA. *A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention*. *N Eng J Med*. 2012; 367: 40-49.
15. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. *Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals*. *Osteoporos Int*. 2009; 2: 315-322.
16. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, Nicholson GC. *Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial*. *JAMA*. 2010; 18: 1815-1822.
17. Tieland M, Brouwer-Brolsma EM, Nienaber-Rousseau C, Van Loon LJ, De Groot LC. *Low vitamin D status is associated with reduced muscle mass and impaired physical performance in frail elderly people*. *Eur J Clin Nutr*. 2013; 67: 1050-1055.
18. Plotnikoff GA, Quigley JM. *Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain*. *Mayo Clin Proc*. 2003; 12: 1463-1470.
19. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, Murad H, Kovacs CS. *The non skeletal effects of vitamin D: an endocrine society scientific statement*. *Endocr Rev*. 2012; 33: 456-492.
20. Nimitphong H, Holick MF. *Vitamin D, neurocognitive functioning and immunocompetence*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011; 14: 7-14.
21. Zhang R, Naughton DP. *Vitamin D in health and disease: Current perspectives*. *Nutr J*. 2010; 1: 65.

22. Rossini M, Maddali Bongi S, La Montagna G, Minisola G, Malavolta N, Bernini L, Cacace E, Sinigaglia L, Di Munno O, Adami S. *Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability*. Arthritis Res Ther. 2010; 6: R216.
23. Isaia G, Giorgino R, Adami S. *High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population*. Diabetes Care. 2001; 8: 1496.
24. Institute of Medicine. *Dietary reference intakes for Calcium and Vitamin D*. 2010, National Academies Press, Washington DC.
25. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon C, Hanley DA, Heaney RP. *Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96: 1911-1930.
26. Hamid Z, Riggs A, Spencer T, Redman C, Bodenner D. *Vitamin D deficiency in residents of academic long-term care facilities despite having been prescribed vitamin D*. J Am Med Dir Assoc. 2007; 2: 71-75.
27. Bonjour JP, Benoit V, Pourchaire O, Ferry M, Rousseau B, Souberbielle JC. *Inhibition of markers of bone resorption by consumption of vitamin D and calcium-fortified soft plain cheese by institutionalised elderly women*. Br J Nutr 2009; 7: 962-966.
28. Wecker M; Holick MF. *Vitamin D - Effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation*. Nutrients. 2103; 5: 111-148.

ARTE E TIROIDE

Luigi massimino Sena

Professore emerito di Patologia clinica - Università di Torino
Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche
Unità di Medicina Sperimentale e Patologia clinica - Università di Torino

Parole chiave: *Tiroide*
Arte
Gozzo
Patocenosi
Iconodiagnostica

Key Words: *Thyroid*
Art
Goiter
Pathocoenosis
Iconodiagnostics

Riassunto

La diffusione del gozzo endemico era noto fin dai tempi antichi ma gli scritti che lo descrivevano erano quasi sempre privi di disegni esplicativi. La rappresentazione del gozzo è però testimoniata dalle numerose raffigurazioni di uomini, donne e fanciulli gozzuti in monete, sculture, dipinti, semplici oggetti di produzione artigianale e perfino maschere delle tradizioni popolari eseguite da persone non esercitanti l'arte medica. Le raffigurazioni erano opere o di artisti locali che vivevano in zone endemiche o di viaggiatori che illustravano le realtà che incontravano. La grandezza del gozzo ha infatti sempre suscitato stupefazione o timore, sentimenti che associati al mistero che circondava la sua origine e funzione ha eccitato nel tempo la fantasia popolare, ma nello stesso tempo ha aperto la strada alla comprensione dei rapporti storici tra malattia e società (patocenosi). L'illustrazione di alcuni esempi di arti figurative, opere sia di grandi maestri sia di modesti artigiani, nelle quali appare un ingrossamento al collo, provenienti da diverse aree geografiche e in epoche diverse, documenteranno non solo la descrizione

reale o la libera interpretazione del gozzo e il clima culturale che ha portato gli artisti a dare diverso significato a questa manifestazione patologica, ma anche le difficoltà che si incontrano nella corretta interpretazione dell'analisi clinica dei soggetti ritratti nelle pitture (iconodiagnostica), perché i segni della malattia non sono necessariamente riprodotti in forma realistica, ma talvolta sono idealizzati.

Abstract

The prevalence of goiter was already known in ancient times, but the writings that described it were almost always devoid of explanatory drawings. The representation of the goiter is illustrated in the numerous depictions of goitrous men, women and children in coins, sculptures, paintings, simple craft objects and even in forms of folklore that involved persons not engaged in the medical art. The depictions were works of artists living in endemic areas or of travelers that illustrated the reality they encountered. The size of the goiter has always provoked amazement or fear, feelings that are associated with the mystery surrounding its origin and function. Over the centuries, it has stimulated the imagination of people, while at the same time it has paved the way to understanding the historical relationships between disease and society (pathocoenosis). Some examples of figurative arts, works of great masters and of modest craftsmen from different geographical areas and in different eras, show enlarged necks, thus documenting not only the description or the free interpretation of the goiter and cultural climate which led artists to give meaning to this pathological manifestation, but also the difficulties encountered in the correct interpretation of the clinical analysis of individuals depicted in the paintings (iconodiagnostics), since signs of illness may not necessarily have been reproduced in realistic forms, but rather, may have been idealized.

Il gozzo è l'ingrossamento del collo dovuto all'aumento della ghiandola tiroide. La ghiandola tiroide (θυρεός “*scudo*” oblungo, ma che in realtà aveva il significato di grossa pietra usata come porta o che chiudeva la porta di legno: θυρεοῶ, copro, difendo con lo scudo) occupa una sede del corpo umano, il collo, che la rende ben visibile alla gola quando ingrossata (gozzo dal latino *guttur*). Il gozzo, per la sua notevole grandezza ha sempre suscitato stupefazione o timore, sentimenti che associati al mistero che circondava la sua origine e funzione ha eccitato nel tempo la fantasia popolare, ed è stato usato per caratterizzare popolazioni, specialmente montane, in cui il fenomeno era particolarmente diffuso (gozzo endemico) a causa della mancanza di un elemento, lo Iodio, essenziale alla funzionalità della tiroide e che con lo scioglimento dei ghiacciai alla fine dall'ultimo periodo glaciale (glaciazione quaternaria, circa 10.000 anni dal presente) era stato allontanato dai terreni montagnosi e riportato al mare. Anche se in Italia e in Europa la profilassi iodica ha fatto scomparire il gozzo di grosse dimensioni ed eradicato il cretinismo (l'ultimo cretino è morto in Svizzera nel 1970), entrambe le affezioni colpiscono ancora nel 2013, più di 3 milioni di persone in Sud America (Perù e Bolivia), Africa sub-sahariana, India, Himalaya e Asia nella sua totalità^(1,2). La diffusione del gozzo endemico era noto fin dai tempi antichi e riferimenti al gozzo si trovano in testi scritti da migliaia di anni, come sottolineato da Langer⁽³⁾.

Gli scritti provenienti dell'antica Cina (2700 circa a.C.), riferendosi all'Imperatore cinese detto il Rosso, Shen-Nung, ci fanno conoscere che i Cinesi furono i primi a scoprire l'utilità delle alghe marine per curare il gozzo⁽³⁾. Il gozzo era conosciuto da millenni in Europa^(4,5) anche se non si conosceva la sua correlazione con la tiroide⁽⁶⁾. Scoperte archeologiche del primo novecento fanno ipotizzare che il gozzo esistesse già nel paleolitico, come attesta una venere paleolitica con gozzo (Figura 1) rinvenuta nella grotta (barma) grande dei balzi Rossi, promontorio di Grimaldi, Ventimiglia⁽⁷⁾. Ma gli scritti medici antichi erano quasi sempre privi di disegni esplicativi. La rappresentazione del gozzo è però testimoniata dalle numerose raffigurazioni di uomini, donne e fanciulli gozzuti in monete, sculture, dipinti, semplici oggetti di produzione artigianale e perfino maschere delle tradizioni popolari eseguite da persone non esercitanti l'arte medica. Le raffigurazioni erano opere o di artisti locali che vivevano in zone endemiche o di viaggiatori che illustravano le realtà che incontravano. Il gozzo è dipinto su un vaso fliacico del 350 a.C., conservato a Lipari, su una statuetta del periodo della cultura Adena (500 a.C-1 d.C.) trovata nella Contea di Ross (Ohio), un bassorilievo del 200-300 d.C proveniente da Gandhara rappresentante Budda e i suoi discepoli^(3,8).



Figura 1. La Venere con gozzo. Barma grande (grotta grande), Balzi Rossi, Promontorio di Grimaldi (Grimaldi, Frazione di Ventimiglia, Imperia, Italia). Le due facce della donna con gozzo. Paleolitico superiore (da 35.000 a 10.000 anni da oggi). Il test al radiocarbonio la data a 14110 ± 150 BP (Gif-sur-Yvette A95074). Fotografia da ⁽⁷⁾.



Figura 2. Palazzo muratori Cravetta (Savigliano). Formella del soffitto a cassettoni della Sala magna (1474-1477). Uomo con enorme gozzo tripartito. Pitture attribuibili al gruppo artistico di Giovanni Antonio molineri (1577-1631).

Anche in Egitto si scrive di gozzo⁽³⁾ e perfino Cleopatra era raffigurata come portatrice di un grosso gozzo nel bassorilievo del tempio di Dendera dedicato ad Hator, la dea dell'amore. La stessa Cleopatra e altri Re, Regine, Dei sono rappresentati con il gozzo nelle antiche monete greche e romane⁽⁹⁾. Molto diffuso era il gozzo in tutto l'arco alpino (Francia, Italia, Svizzera, Austria). Verso il 15 d.C. Plinio riferisce di un'epidemia di gozzo nelle Alpi. Negli anni 100 d.C. Giovenale (50/60 - 127), Satira XIII, 158, dice "Quis tumidum guttur miratur in Alpibus?" "chi si meraviglia di una gola gonfia sulle Alpi" ed anche Cesare notò come il gozzo fosse una caratteristica dei Galli⁽¹⁰⁾. Nel 1330 i viaggiatori descrissero il gozzo nelle valli alpine ma solo Paracelso



Figura 3. Natività dipinta nella lunetta del portale della Cattedrale di Aosta (1522-1526). Autore ignoto. Fotografia di Gian mario Navillod di Aosta. Vi è a destra un suonatore di cornamusa gozzuto (gozzo multinodulare) in atto di adorazione, dolce, amorevole ed estatico. Sono ben visibili alcuni caratteri del cretino come le rughe alla fronte, alla faccia e al collo e "il suo colorito è d'un giallo tendente al marrone, da cui è verosimilmente derivato il nomignolo di marroni che si dà loro in Valle d'Aosta", come scrive Horace-Bénédict de Saussure nel 1786⁽²¹⁾, ma, privo di "pietas" e con finta commiserazione, l'intellettuale svizzero continua a considerare, come nel medio evo, il "cretino delle Alpi" "l'individue, car je ne saurais le nommer un homme" (l'essere che io difficilmente chiamerei un uomo).



Dettaglio.

verso il 1540 e Felix Platter nei primi anni del 1600, descrivendo per primi i cretini nella regione del Vallese in Svizzera, fecero una connessione tra gozzo e cretinismo (“idiozia alpina”)⁽¹¹⁾. I territori del Piemonte-Valle d’Aosta (Figura 2) e della Lombardia ne erano particolarmente colpiti tanto da indurre nel 1848 il Re di Sardegna Carlo Alberto ad ordinare il primo censimento del gozzo e cretinismo in Piemonte⁽¹²⁾. Il fenomeno del gozzismo in Italia e al Nord era molto esteso tanto che dopo gli studi di Cerletti (originario della Val Chiavenna) e Perusini (di origine friulana), due medici, epidemiologi e fotografi che durante l’estate viaggiavano per le valli Piemontesi e Lombarde documentando i casi di gozzo⁽¹³⁾, si attuò uno studio nel 1931 per valutare il numero di riformati al servizio militare per gozzo endemico e altre malattie della tiroide⁽¹⁴⁾. Non meraviglia pertanto che molte opere dell’arte sacra della Valle d’Aosta, del Piemonte e della Lombardia (Figure 3, 4, 5, 6) includessero anche personaggi gozzuti. Il gozzo era visto come indicatore di povertà. I personaggi gozzuti rappresentati sono per la maggior parte di bassa condizione sociale: pastori, contadini, operai, ancelle, suonatori ambulanti. Essi inoltre erano utilizzati per esemplificare deturpazioni di ogni tipo, anche morale, a causa della sgradevole vista che il gozzo suscitava e che destinava all’isolamento sociale di chi ne era portatore. Ad essi è stato dato il significato negativo di persone malvagie e pertanto punite da Dio come nelle arti pittoriche del Medio Evo e nelle Scene della Passione di Cristo del ‘500, (Figura 5) o al massimo raffigurati, specialmente nei Presepi napoletani, con tratti grotteschi e ironici, ma che fanno trasparire un significato di anima sofferente che chiede riscatto spirituale (Figura 7, 8). Infatti il gozzo e il cretinismo non erano solo una prerogativa delle Alpi, ma di tutto l’entroterra italiano, compreso l’Appennino campano e Napoli⁽¹⁵⁾. Il Prof. Tenore, napoletano di origine abruzzese, eminente Botanico e Medico, nel 1852 riporta⁽¹⁶⁾: *“A tutti è noto che il gozzo mostrasi di frequente tra gli abitanti di alcune **contrade poco discoste da Napoli**. Senza parlare della incresevole appellazione che loro n’è derivata, basterà mentovare gli esempi che ne incontriamo ne’ **villaggi che contornano le basse falde del monte Somma**, e quelli che veggiamo sparsi nelle **vallate che si aprono tra i monti stabiani**”*. Successivamente il Lombroso⁽¹⁷⁾ disegna la diffusione del gozzo in Italia ricavandola dalla tabella dei riformati per gozzo ogni 10 mila coscritti alla leva del 1863 e nota che *“le provincie meridionali sono quasi immuni dal gozzo rispetto a quelle del Nord: Terra di lavoro 1,00, Napoli 2,25, Benevento 6,33 e solo S. Barlomeo in Galdo (BN) diede una cifra forte di gozzuti e cretini, 129 ogni 10,000 coscritti”*. Il gozzuto endemico aveva anche deficit intellettivi (cretinismo). Questi atteggiamenti negativi durarono fino al settecento ed erano condivisi



Figura 4. Gaudenzio Ferrari, autore di diverse, natiuità, adorazioni di Pastori e Adorazioni di magi soprattutto a Varallo e dintorni, Novara, Vercelli, ha dipinto tra il 1532-1534 a Vercelli nella Chiesa di San Cristoforo, la Cappella della Beata Vergine, nella quale risplende una sua magnifica Adorazione dei magi⁽²²⁾. Tra l'eleganza dei magi e del loro corteo, nobili e cavalieri, riccamente vestiti e austeri, egli ha messo in basso un nano sconsolato e vicino a San Giuseppe un povero gozzuto (gozzo diffuso) che si appoggia al Santo quasi a trovare protezione, con la caratteristica faccia da cretino (capelli radi alla fronte, naso "a sella" con narici larghe, grande bocca, qualche plica cutanea, colore ocraceo) e con sguardo assente che sembra più attento al pittore che al bambino Gesù. La sua mano penzolante mostra anche l'ipotonia dell'ipotiroidismo. Fotografia dell'adorazione di Bruno Barbieri, particolare di Luigi Sena, 2012.



Dettaglio.



Figura 5. Santuario madonna della Ghianda in mezzana Superiore di Somma Lombardo (Varese). Prima cappella a destra. Gesù che porta la croce al calvario. L'aguzzino dal viso scuro e abiti laceri che flagella Cristo ha un enorme gozzo che lo rende deforme. Complesso scultoreo attribuito a Francesco Silva, circa 1639 o a suoi allievi 1669 - Fotografia di Luigi Sena, 2012.



Figura 6. Statuina lignea del presepe della chiesa dell'Annunciata di Boccioleto (Valsesia) scolpita non oltre la metà del XVIII secolo (1750) e raffigurante un pastore (Gelindo) con l'agnello al collo e con un gozzo diffuso. Gelindo è il nome di un personaggio che compare da protagonista in tutte le sacre rappresentazioni del teatro popolare piemontese già dal 16°-17° sec. (la "divota commedia"). Le statuette dei pastori piemontesi sono genericamente definite "Gelindi". Da Fig. n. 7, pag. 73 del libro di Leydi⁽²³⁾. Riproduzione autorizzata dall'Editore dott. Giacomino Soncini, Torino.



Figura 7. Vecchio Sciacquante (lavapiatti), pastore napoletano, XVIII sec., attr. a Giuseppe Gori allievo di Giuseppe Sanmartino, Napoli, Palazzo Reale, Cappella Palatina, Presepe della Collezione Intesa Sanpaolo. Vecchio con volto di notevole forza espressiva. La testa rapata e il piccolo gozzo sono due caratteristiche grottesche, motivo di scherno.



Figura 8. Vecchia con tamburello. Autore non identificato. Collezione privata, po, Napoli. Archivio Gaeta, Napoli.

anche da alcuni intellettuali dell'Ottocento (de Saussure, Lombroso). Ad esempio Cesare Lombroso, nella Prefazione a *Il cretinismo in Lombardia, 1859*⁽¹⁸⁾ parla di “nuova specie di uomini bruti, che burbugliano, grugniscono, si accosciano, sbadati, fra gli apatici congiunti, sui quali l'affinità del sangue e del morbo sta dipinta a brutti caratteri nel volto e nella gola”. E inoltre considerava il cretino un delinquente (misto di stupidità e malvagità). Lombroso aveva frequentato l'ambiente militare viennese nel quale destava derisione il cretinismo diffuso nel lombardo-veneto⁽¹⁹⁾. Il Rinascimento è il periodo di massimo splendore dell'arte lombardo-piemontese con numerose scene in cui appaiono personaggi gozzuti. Eccellenti testimonianze si hanno nei sacri Monti di Varallo, Varese, e Crea e in diverse Chiese sparse sul territorio dove egregi artisti (quali Gaudenzio Ferrari, Giovanni Martino Spanzotti, Giovanni Wespin) hanno dipinto o scolpito i luoghi e momenti della



Figura 9. San maurizio Canavese (To). Chiesa Vecchia del Cimitero, Cappella del marchese, Affresco della “madonna della misericordia”. Gusto gotico-internazionale secolo XV. Particolare del gozzuto orante. Fotografia Luigi Sena, 2011.

vita di Gesù. Ma già nel 1500 si notavano atteggiamenti benevoli nei confronti dei gozzuti. Infatti in molte scene, specialmente quelle delle natiività, prende forma la figura del personaggio positivo: gozzuto e/o cretino con aspetto buono, quieto, estatico, consapevole ed incantato dell'Evento misterioso al quale assiste (Figura 3) o orante (Figura 9). Lo studio del gozzo attraverso le arti figurative tramandateci ha un discreto valore epidemiologico perché costituisce un riferimento geografico delle zone in cui il gozzo era prevalente. Il 17% dei gozzi riscontrati nelle arti figurative ha un riferimento geografico. Molte raffigurazioni europee infatti provengono dalle aree montane delle Alpi. In genere questi artisti erano persone itineranti che provenivano dalla pianura e solo raramente erano artisti locali. Lo studio delle arti figurative applicato nel campo medico costituisce quella che Mirko Drazen Grmek (1924-2000) nel 1959 chiamò con un neologismo **patocenosi**: *“l'insieme degli stati patologici presenti in una determinata popolazione in un determinato momento e spazio”*⁽²⁰⁾, primo passo per arrivare ad una nuova disciplina della storia della medicina, l'iconodiagnostica, vale a dire lo studio delle malattie osservando con occhio clinico le opere d'arte. Materia di difficile interpretazione perché molte volte l'artista dipingeva nei minimi dettagli la malattia ma altre volte la idealizzava. L'iconodiagnostica può a buon ragione essere considerata una branca della storia della medicina «basata sulle evidenze».

Nota: le immagini pubblicate sono solo una parte di quelle presentate durante la relazione tenuta all'Accademia di Medicina il 24 maggio 2013.

BIBLIOGRAFIA

1. Zimmermann MB. *Iodine deficiency*. Endocr Rev. 2009; 30: 376-408.
2. Li M, Eastman CJ. *The changing epidemiology of iodine deficiency*. Nat Rev Endocrinol. 2012; 8: 434-440.
3. Langer P. *History of Goiter*. In “F.W. Clements (ed.) Endemic Goiter”, 1960: Mon Series n. 44: 9-25, World Health Organisation, Geneva.

4. Merke F. *The History of Endemic Goitre and Cretinism in the Thirteenth to Fifteenth*. Proc Royal Soc Med. 1960; 53: 28-34.
5. Merke F. *Geschichte und Ikonographie des endemischen Kropfes und Kretinismus*. Verlag Hans Huber. 1971, Bern, Switzerland.
6. Sawin CT. *Goiter*. In “Kiple FF ed, Cambridge world history of human diseases”, 1993: 750-756, Cambridge University Press, Cambridge.
7. White R, Bisson M. *Imagerie féminine du Paléolithique. L'apport des nouvelles statuettes de Grimaldi*. Gallia Préhistoire. 1998; 40: 95-132.
8. Blumberg BS. *Goiter in Gandhara. A representation in a second to third century AD Frieze*. JAMA 1964; 189: 1008-1012.
9. Sena LM. *The Thyroid in Art*. Proceedings of the American Society for Clinical Pathology. Annual Meeting and WASPaLM XXVI World Congress, October 19-22, 2011, Las Vegas (USA). Selected on Internet: *The Thyroid in art*. dn3g20un7godm.cloudfront.net/2011/AM11SA/161.pdf.
10. Bayliss R. *Balzac and cretinism*. J Roy Coll Phys Lond. 2000, 34: 398-400.
11. Cranefield PF. *The discovery of cretinism*. Hist Med. 1962; 36: 489-511.
12. *Relazione della R. Commissione Piemontese nel cretinesimo*. Torino, 1848.
13. Cerletti U, Perusini G. *L'endemia gozzo cretinica nelle famiglie*. Tipografia operaia romana cooperativa, 1907, Roma.
14. Lucci B. *Gli studi sull'endemia gozzo-cretinica di Cerletti e Perusini*. Riv. Neurobiologia. 1995; 5: 607-610.
15. Sena L. *Arte e Tiroide. I gozzuti nelle scene di natività e nei presepi*. Aracne Editrice, 2013, Roma.
16. Rendiconto della Reale Accademia delle Scienze, Sezione della Società Reale Borbonica, Anno I della nuova Serie. *Proposta di alcune ricerche intorno alle cagioni del Gozzo letta dal Presidente Cav. michele Tenore nella tornata del 9 gennaio 1852*. Stabilimento Tipografico di Gaetano Nobile, 1852, Napoli.
17. Lombroso C. *Studi per una geografia medica d'Italia*. Giuseppe Chiusi, 1865, Milano.
18. Lombroso C. *Il cretinismo in Lombardia*. 1859 (Tesi di laurea).
19. Bulferetti L. *Lombroso, la vita sociale della nuova Italia*. Edizioni UTET, 1975, Torino.
20. Grmek MD. *Préliminaires d'une étude historique des maladies*. Annales E.S.C., XXIV 1969; fasc. 6: 1437-1483.
21. Horace-Bénédict de Saussure. *Voyages dans les Alpes, précédés d'un Essai sur l'histoire naturelle des environs de Genève*. Chez Barde, Manget & compagnie, 1786, Genève.
22. Guilla M. *Gaudenzio Ferrari in San Cristoforo*. A.P.T. di Vercelli, 1996, Vercelli.
23. Leydi R. *Gelindo Ritorna. Il natale in Piemonte*. Con una nota di Umberto Eco. Omega Edizioni, 2001, Torino.

IL SIGNIFICATO DELLE RAFFIGURAZIONI DI GOZZO NELL'ARTE EUROPEA

Renato Coda

Dipartimento di Scienze Mediche - Università degli Studi di Torino
S.C. di Anatomia Patologica - Presidio Sanitario Gradenigo - Torino

Parole chiave: *Gozzo*
Paleopatologia
Arte figurativa

Key words: *Goiter*
Paleopathology
Figurative art

Riassunto

La raffigurazione di malattie nelle opere d'arte è un valido strumento per le indagini paleopatologiche. Il gozzo endemico è una delle malattie più frequentemente rappresentate. Il complesso delle immagini testimonia una buona conoscenza dei caratteri morfologici della struma tiroidea e del cretinismo e la consapevolezza delle caratteristiche epidemiologiche della malattia, in anticipo di secoli sulle conoscenze della scienza medica. I personaggi col gozzo, raffigurati dagli artisti, assumono, nei diversi contesti, differenti valori semantici di ordine psicologico, sociale, geografico e religioso.

Summary

The depiction of illness in figurative art is a valuable tool for paleopathology. The endemic goiter is most often represented. The images show a good understanding of the morphological characters of goiter and cretinism and awareness of the epidemiological features of the disease, centuries before the knowledges of the medical science. The characters with goiter, depicted by the artists, show different semantic values, psychological, social, geographic and religious.

La Paleopatologia utilizza diversi materiali, tutti condizionati da importanti limiti: i resti ossei, essenziali per le determinazioni antropologiche ed antropometriche, non forniscono informazioni, se non per quelle malattie che, direttamente o indirettamente, interessano l'apparato scheletrico; i corpi mummificati, data la conservazione dei tessuti molli, sono materiali di maggiore utilità nel determinare la patogenesi, ma comportano, nella loro qualità di reperti archeologici, restrizioni inerenti la disponibilità e la conservazione; la documentazione scritta è gravata da problemi di leggibilità, in quanto il mutare, nel corso dei secoli, dei criteri classificativi delle malattie rende difficile la traduzione dei testi antichi nei termini della medicina moderna. Un'ulteriore, non disprezzabile fonte di notizie utili alla Paleopatologia è rappresentata dal patrimonio iconografico, che permette l'identificazione e la collocazione in un preciso contesto storico di un rilevante numero di malattie⁽¹⁾. La frequenza delle raffigurazioni di soggetti patologici nelle opere d'arte e nel patrimonio figurativo in genere dipende essenzialmente da fattori di ordine iconografico, che nulla hanno a che vedere con la reale frequenza delle malattie. Il gozzo è una delle patologie più frequentemente rappresentate, sia pure con una distribuzione geografica disomogenea e riconducibile, a grosse linee, alle zone di ipotiroidismo endemico⁽²⁾. Una prima considerazione in merito a queste raffigurazioni è la constatazione che, in circa un terzo delle immagini e a partire dal medioevo, il gozzo è associato ad evidenti sintomi di cretinismo. È noto che, solo verso il 1540, Paracelso mise in relazione, peraltro in modo confuso, il gozzo con il deficit mentale e che la descrizione completa della malattia nota come "cretinismo endemico" si ebbe solo nel 1789, per opera del medico saluzzese Vincenzo Malacarne (1744-1816). In anticipo di quasi un secolo sulla scienza medica, fin dal 1599, le arti figurative offrono una perfetta e completa descrizione dei sintomi del cretinismo e della morfologia di una voluminosa struma tiroidea, in una statua policroma del Sacro Monte di Varallo (cappella XXXVI), opera del plastificatore Jean Wespignier, detto il Tabacchetti⁽²⁾.

Il gozzo è raffigurato nell'arte con una frequenza che non si spiega solo con l'importanza epidemiologica della malattia. L'inusitata quantità di queste immagini, pone il problema del significato o dei significati che, nelle diverse epoche, erano annessi al gozzo ed al cretinismo endemico. La possibilità che queste malattie potessero assumere, in passato, complessi significati simbolici è provata da un quadro del seicentista bresciano Pietro Bellotti (1627-1700), raffigurante la Parca Lachesi, affetta da mixedema e da una voluminosa struma. In un commento coevo all'opera, si afferma che le profonde rughe del volto rappresentano i solchi lasciati dal dolore del

vivere, il colorito ocreo della pelle, l'alterità della Parca rispetto all'uomo e il gozzo, la miseria dell'esistenza umana. L'esame delle opere contenenti raffigurazioni di personaggi gozzuti, con l'eccezione di poche immagini di difficile interpretazione, evidenzia alcune principali categorie di significati simbolici.

Ritratti

Il caso di persone che si siano fatte ritrarre con, in bella evidenza, un gozzo è, comprensibilmente, raro. Il dipinto raffigurante la badessa Lucrezia Vertova Agliardi, opera del Moroni, databile verso il 1556 (Metropolitan Museum of Art - New York), ne è un esempio. Anche due presunti autoritratti di Piero della Francesca, al Museo Civico di Sansepolcro, mostrano una formazione nodulare del collo, morfologicamente compatibile sia con una struma, sia con una cisti del dotto tiro-glossa.

matti e teste grottesche

Alcune tra le raffigurazioni più antiche utilizzano il gozzo come carattere distintivo di un personaggio definito come "insipiens", rappresentato con il bastone e il cappello a sonagli del giullare. Tradotto in epoca più recente con "matto", questo personaggio è entrato a far parte delle carte da gioco (la "matta" o il "jolly") e, in quanto tale, è ancora raffigurato gozzuto nei Tarocchi di Bonifacio Bembo (Accademia Carrara di Bergamo - metà del XV secolo). Questo tema si prolunga nelle epoche successive in una serie di teste e personaggi grotteschi, in parte mutuati dalle caricature di Leonardo da Vinci, ma frequenti anche nelle decorazioni delle misericordie e degli stalli lignei e nelle gargoyles delle chiese. Nel XVII secolo, il grande pittore Giuseppe Ribera detto lo Spagnoletto, più volte, raffigurò in incisioni e disegni teste caricaturali con grandi strume nodose.

Poveri, montanari e pastori

In circa un quarto dei casi, il gozzo è usato per indicare una persona di bassa condizione sociale: servitori, fantesche, contadini, mendicanti, operai, ma soprattutto pastori. Questo dato rivela la chiara consapevolezza della relazione esistente tra l'ipotiroidismo, il regime alimentare e la provenienza dalle aree alpine. I pastori che praticavano la transumanza e i montanari, che tradizionalmente integravano le magre risorse del loro territorio, offrendosi come servitori o manovali, oppure mendicando nelle città della pianura, avevano in comune la provenienza dalle aree gozzigene. Dal punto di vista

iconografico, questo fatto si traduce nella presenza di numerosi gozzuti nei quadri che raffigurano l'annuncio dell'angelo, o l'adorazione dei pastori e nei presepi, che altro non sono, se non la traduzione in termini di arte popolare di questi temi evangelici.

malvagi, persecutori, martirizzatori

L'aspetto simbolico di più difficile spiegazione è quello che fa dei gozzuti dei personaggi cattivi, in particolare dei persecutori di Cristo, della Chiesa e dei Santi. Più di un quarto del totale delle raffigurazioni mostra dei personaggi caratterizzati da una inaudita ferocia, che male si accorda con il quadro clinico dell'ipotiroidismo che comporta piuttosto una psiche torpida e una scarsa aggressività. In alcuni casi, il gozzuto malvagio è la rappresentazione di un nemico valligiano. Nella Cronaca svizzera di Tschachtlan, del 1470, si vedono i gozzuti Bernesi invadere il Vallese e massacrare gli abitanti. In compenso, nella Cronaca di Diebolt Schilling, del 1484, sono raffigurati i non meno gozzuti Vallesi che fanno strage degli abitanti di Berna. La predominante raffigurazione di portatori di gozzo come avversari della Chiesa necessita però di ulteriori spiegazioni. Alcuni Autori hanno interpretato questo tema iconografico come effetto dell'equivalenza di bruttezza e malvagità: il gozzuto è brutto, dunque malvagio e viceversa⁽³⁾. La spiegazione è ragionevole, ma non tiene conto di taluni caratteri significativi: il tema del persecutore gozzuto ha dei precisi limiti cronologici. Esordisce alla fine del 1300, con un martirio di San Lorenzo, affrescato a San Giulio d'Orta e prosegue fino agli inizi del XVII secolo, per poi scomparire quasi dovunque. Inoltre, la collocazione geografica delle opere in questione è strettamente limitata alle zone montane e alle aree gozzigene, mentre gli Autori provengono dalla pianura. Data la nota identificazione dei gozzuti con la gente di montagna, si avrebbe quindi il paradosso di comunità alpine che assoldano degli artisti, perchè questi li raffigurino, nei loro stessi edifici religiosi, come persone malvage. Una spiegazione alternativa è suggerita da un affresco del Battistero di Chieri, opera di Guglielmo Fantini o Guglielmetto da Chieri, già noto come Maestro di San Sebastiano a Pecetto. In quest'opera quattrocentesca, di contenuto violentemente antisemita, il riquadro della Flagellazione mostra tre aguzzini, differenti tra loro per caratteri fisici e costumi. Due di questi sono facilmente identificabili: il primo è un uomo dai caratteri negroidi, di pelle scura e con una sorta di turbante in testa, dunque un "moro", un saraceno; il secondo è caratterizzato dalla veste gialla e da un grande naso adunco ed è certamente l'ebreo. Il terzo personaggio, vestito di bianco, ha un enorme gozzo. Se la flagellazione di Cristo è, come pare evidente in questo caso,

l'allegoria dei nemici attuali della Chiesa, allora quest'ultimo persecutore non può rappresentare altro che l'eretico, valdese, cataro, dolciniano o bogomilo che sia, il quale si annida nelle vallate alpine ed è pertanto un gozzuto. La veste bianca potrebbe essere un richiamo ai Catari, i "puri" o agli Albigesi, il cui nome deriva dalla città di Albi, ma è anche assonante con "albus"⁽⁴⁾. Altro indizio rilevante a favore dell'interpretazione dei gozzuti come eretici è il fatto che un autentico affollamento di persecutori ipotiroidei è presente nelle cappelle dei Sacri Monti. Il primo di questi, quello di Varallo Sesia fu fondato nel 1413 dal francescano Bernardino Caimi, come una sorta di sacra rappresentazione permanente, destinata a mantenere viva la fede cattolica in un territorio dove la memoria dell'eresia dolciniana doveva essere ancora viva. La messa in opera e la prima regia del complesso di cappelle affrescate e popolate di statue a grandezza naturale, furono opera, molti anni dopo, del genio locale, Gaudenzio Ferrari da Valduggia. Con il diffondersi della Riforma luterana, tra la fine del XVI secolo e la prima metà del XVIII, molti altri Sacri Monti furono costruiti, come baluardo a difesa della fede cattolica⁽⁵⁾. Il messaggio che gli artisti operanti nei Sacri Monti intendevano proporre, per conto dei loro committenti religiosi, raffigurando i montanari gozzuti come persecutori era il seguente: i valligiani, che per motivi storici e geografici erano propensi a fare proprie le eresie, erano simili a coloro che, in passato, avevano flagellato e crocifisso Cristo e martirizzato i Santi. Se questa ipotesi è valida, allora bisogna anche notare che non tutti gli artisti si adeguarono a questa tendenza. A Villar San Costanzo, in provincia di Cuneo, in un affresco quattrocentesco di Pietro da Saluzzo, una vecchia col gozzo è rappresentata tra i personaggi in procinto di essere battezzati. Nella cappella del castello della Manta, presso Saluzzo, in una Crocifissione attribuita a Giacomo Jaquerio, un personaggio col gozzo e il volto segnato dal cretinismo porge, su una canna, la spugna imbevuta di acqua e aceto al Cristo sulla croce. L'atto, tramandato dai Vangeli, è variamente interpretato come un gesto di scherno o di pietà. In realtà, la miscela di acqua e aceto è la "posca", la bevanda dissetante utilizzata dai legionari romani e, in epoca recente, dai nostri contadini. Nulla fa supporre che Jaquerio abbia pensato ad un atto compassionevole e che il suo gozzuto non sia altri che il solito persecutore. Tuttavia, il tema fu in seguito ripreso da Gaudenzio Ferrari e insistentemente ripetuto nelle sue Crocifissioni e in quelle dei suoi allievi. Nei mirabili affreschi di San Cristoforo a Vercelli, il porgi-spugna gozzuto è caratterizzato, ad onta del volto deforme che nasconde dietro il legno della croce, come un padre di famiglia, con un figlioletto che gli si attacca alle gambe, spaventato dai cavalli e dai soldati. Non è possibile dubitare che, almeno in questo caso, il gozzuto abbia il ruolo

di chi compie un gesto pietoso. Ancora in San Cristoforo, Gaudenzio affrescò una “Adorazione dei Magi”, affollata di personaggi e di animali. Nelle figure del corteo dei Magi, sono ritratti i membri della nobile famiglia Corradi di Lignana, committenti dell’opera, protettori dell’Ordine francescano e parenti dell’uomo più potente del tempo, Mercurino Arborio da Gattinara. Tra tutte le persone raffigurate nell’affresco, una è più vicina delle altre alla Sacra Famiglia, tanto che con la mano deforme sfiora il mantello di San Giuseppe: è un malato, affetto da cretinismo endemico, col volto sfigurato della malattia, il collo occupato da un voluminoso gozzo nodoso. È del tutto incongruo rispetto alla raffigurazione, né ha confronti in alcuna opera dello stesso tema. È semplicemente un uomo umile, infelice e malato e, più di tutti i potenti che gli stanno attorno, è prossimo alla Divinità.

BIBLIOGRAFIA

1. Giampalmo A. *orme e testimonianze di patologia nelle arti figurative*. Pathologica. 1994; 86: 3-29.
2. Merke F. *History and iconography of endemic goitre and cretinism*. Huber, 1984, Bern-Stuttgard- Wien.
3. Giampalmo A, Fulcheri E. *Documentazione del gozzo endemico nel cuneese in antiche raffigurazioni di arte sacra (contributo di patologia storico-geografica)*. Alba Pompeia. 1987; 8: 47-53.
4. Coda R. *Indagine sulle raffigurazioni del gozzo nelle arti figurative dell’area alpina occidentale*. Alba Pompeia. 1990; 2: 37-42.
5. Merisio P, Testori G, Frangi G. *Sacri monti delle Alpi*. Il Sabato, 1982, Milano.

LE TUMEFAZIONI CERVICALI: UN APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE

Guido Bongioannini

S.C. Otorinolaringoiatria - A.O. Ordine Mauriziano - Torino

Parole chiave: *masse cervicali*
Agoaspirato

Key words: *Neck masses*
FNA

Riassunto

Per tumefazioni cervicali si intendono le lesioni delle strutture anatomiche del collo il cui segno dominante è rappresentato dall'aumento di volume.

Si tratta di patologie a varia eziologia e di diagnosi spesso difficile per la povertà e la genericità dei sintomi ad esse associati. La tumefazione può essere espressione di una malattia che limita ogni sua manifestazione a livello cervicale oppure che si accompagna a lesione dei territori confinanti o che presenta i segni della generalizzazione; infine la tumefazione cervicale può essere, sia pur raramente, espressione di patologie diverse.

Le indagini strumentali non sempre consentono di risolvere il dubbio diagnostico: si dovrà allora ricorrere all'aiuto dell'istopatologo, tenendo presente che l'agoaspirato può quasi sempre sostituire la open biopsy.

Si devono affrontare gli aspetti diagnostici e le possibilità terapeutiche di queste patologie in maniera multidisciplinare coinvolgendo nel percorso differenti professionalità per competenza.

Abstract

With neck masses we refer to lesions of neck anatomic structures where the main issue is the volume increase. It's a matter of pathologies of various etiologies and with often difficult diagnosis due to the scarcity and vagueness of the symptoms linked. The swelling could be demonstration of a disease with only display at cervical level or associated with lesions in the adjacent areas or showing generalization marks; all in

all, the cervical swelling could be, even if rarely, demonstration of various pathologies. Instrumental investigations not always allow to solve the diagnostic dilemma: it will be mandatory the support of histopathologist, keeping into account that FNAB (Fine Needle Aspiration Biopsy) could replace open biopsy. Diagnostic aspects and therapeutic possibilities of these pathologies must be tackled in multidisciplinary way jointly with other competencies and professionalism.

Le tumefazioni del collo rappresentano un quadro clinico di frequente riscontro il cui iter diagnostico e terapeutico può essere talvolta non agevole. Le diagnosi differenziali che devono essere prese in considerazione sono infatti molteplici e spesso complesse e un approccio affrettato può pregiudicare il buon fine della cura⁽¹⁾. Viene pertanto proposta, sulla scorta della più recente letteratura sull'argomento, una sorta di chiave decisionale basata su scelte dicotomiche tale da guidare il medico nelle procedure diagnostiche che prevedono la collaborazione multidisciplinare di Radiologi, Ecografisti, Otorinolaringoiatri e Anatomopatologi⁽²⁾.

La valutazione delle masse cervicali non può prescindere da un'attenta anamnesi e da un accurato esame fisico⁽³⁾. L'*anamnesi* deve comprendere la raccolta di dati come l'età del paziente, l'epoca di insorgenza della tumefazione, la presenza di sintomi concomitanti (dolore, febbre, faringodinia, tosse, disfagia, disfonia, otalgia, calo ponderale...) e la loro variazione nel tempo. È necessario poi indagare sulle abitudini voluttuarie e sull'esposizione a fattori di rischio (fumo, potus, occupazione, malattie concomitanti, contatto con animali, uso di droghe, pregresse irradiazioni...) anche infettivologico (TBC, mononucleosi, toxoplasmosi, viaggi all'estero, rapporti sessuali a rischio...)⁽⁴⁾.

Accingersi a studiare una massa del collo comporta una serie di scelte che devono essere standardizzate e condivise, allo scopo di ottenere vantaggi qualitativi in termini di efficacia ed efficienza per risparmiare risorse ottimizzando l'iter diagnostico⁽⁵⁾.

Per l'*esame obiettivo* e la descrizione della sede di insorgenza è necessaria una conoscenza molto precisa della complessa anatomia del collo. La regione cervicale presenta dei limiti ben definiti: in alto il margine inferiore dell'osso mandibolare e una linea che dalla mastoide raggiunge la protuberanza occipitale esterna, in basso il margine superiore di sterno e clavicole e una linea tracciata tra le articolazioni acromio-clavicolari passante per il processo spinoso di C7. Sono riconoscibili classicamente una regione posteriore o nucale, con una funzione statica e dinamica fornita da un possente apparato scheletrico e muscolare, e delle regioni anteriori. Queste ultime contengono prevalentemente strutture viscerali (ghiandole salivari, tiroide e paratiroidi), vascolari, nervose, connettivo lasso o addensato a formare le fasce cervicali, e un tratto delle vie aerodigestive superiori (VADS). Delle regioni anteriori fanno parte, al davanti, una regione sopraioidea, una sottoioidea e una profonda o prevertebrale, mentre lateralmente sono descritte la regione parotidea, la regione sternocleidomastoidea o carotidea e la fossa sopraclaveare. Più recentemente gli autori americani hanno proposto una

classificazione, utile soprattutto per localizzare uniformemente le formazioni linfonodali. In essa si distinguono 6 livelli: I o sopraioideo, II o giugulare alto, III o giugulare medio, IV o giugulare inferiore, V o triangolo posteriore e VI, o comparto anteriore o paraviscerale (Figura 1). Vi è in genere una corrispondenza abbastanza precisa tra livello coinvolto e malattia primitiva, poiché le diverse regioni cervico-facciali drenano verso aree linfonodali abbastanza precise che vengono coinvolte sequenzialmente.



Figura 1. Livelli linfonodali del collo sec. Robbins.

L'esame fisico si deve concludere con la descrizione delle dimensioni della massa cervicale, il numero, la consistenza e la dolorabilità alla palpazione, la mobilità o fissità rispetto ai piani superficiali e profondi, le condizioni della cute soprastante. È obbligatoria la valutazione molto scrupolosa delle VADS. È necessario effettuare una rinoscopia anteriore e, con l'ausilio delle fibre ottiche, esplorare il cavo orale e rinofaringeo, le regioni dell'oro- e ipofaringe e la laringe. È infine utile una valutazione complessiva del paziente che dovrebbe comprendere l'esame obiettivo polmonare e l'esame di altre regioni sede di stazioni linfonodali.

Il successivo passo nello studio delle masse del collo, necessariamente guidato dai dati anamnestici e obiettivi in possesso, prevede la corretta impostazione di un *iter diagnostico* che ha a disposizione test di laboratorio,

esami di imaging e valutazioni cliniche endoscopiche e microscopiche. In caso di una patologia che clinicamente si presenti come espressione di una flogosi acuta (flogosi delle VADS, linfadeniti, scialoadeniti, tiroiditi, ascessi cervicali), sarà utile impostare un trattamento antibiotico ad ampio spettro e antiinfiammatorio che deve prolungarsi per almeno 2 settimane. Può essere indicata a questo punto una valutazione laboratoristica che dovrebbe variabilmente comprendere: emocromo e formula leucocitaria, VES, PCR, dosaggio delle Ig, Mono- e Toxo-test, Ab anti EBV, CMV, HSV e in casi selezionati HIV, Tine-test e radiografia del torace. In caso di sospetta flogosi delle ghiandole salivari un possibile indicatore di attività è rappresentato dall'amilasemia, mentre se il sospetto è quello di una patologia tiroidea acuta è necessario richiedere il pattern degli esami di funzionalità ghiandolare.

Nell'evenienza di una buona risposta clinica, in termini di completa regressione dei sintomi e della tumefazione, il paziente verrà avviato ad un percorso di osservazione con successiva visita di controllo. Se al contrario si è assistito ad una risposta clinica non soddisfacente o se la massa cervicale si presenti immediatamente con caratteri di sospetto, cioè sia essa dura o fissa, di solito non dolente, è necessario un approfondimento diagnostico⁽⁶⁾. L'esame di prima scelta in questo caso è rappresentato dall'ecografia⁽⁷⁾ che è in grado di descrivere la tumefazione in quanto a forma, dimensioni, rapporti con grossi vasi, vascolarizzazione, contenuto, sia esso liquido o solido, omogeneo o disomogeneo. Sulla scorta dei dati dell'ecografia, si può porre indicazione ad esami maggiormente sensibili e specifici, come la TC, preferibilmente con mezzo di contrasto (eccetto nel caso di sospetta patologia tiroidea), in grado eventualmente di rivelare la presenza di localizzazioni primitive neoplastiche a livello delle VADS, soprattutto a livello sottoioideo (ipofaringe e laringe)⁽⁸⁾. La RMN fornisce informazioni più dettagliate per quanto riguarda le regioni cervicali superiore e posteriore ed è più precisa nella valutazione del basicranio. Trova indicazione di elezione nello studio delle recidive neoplastiche, soprattutto dopo trattamento radiante e in particolar modo nella valutazione dei distretti sopraioidei (cavo orale, orofaringe) o in caso di tumefazioni di origine vascolare.

Se sulla scorta dell'esame clinico e strumentale è emerso il sospetto di una malattia primitiva delle VADS vi è indicazione alla endoscopia in narcosi che possa consentire il completo esame delle VADS e dell'esofago cervicale e l'esecuzione di biopsie mirate.

Nel caso invece che la tumefazione si presenti come unica espressione di malattia è necessaria una tipizzazione microscopica. L'esame di prima scelta è l'agoaspirato con ago sottile (FNAB: fine needle aspiration biopsy),

tecnica poco costosa e poco invasiva dotata, se condotta a regola d'arte eventualmente sotto guida ecografica, di sensibilità e specificità elevate⁽⁹⁾. Essa consente infatti di valutare in tempo reale l'idoneità del materiale, di inviare l'aspirato non solo all'esame citologico ma anche, se necessario, a quello microbiologico, non pregiudicando ulteriori accertamenti e cure. È invece assolutamente da evitare l'approccio iniziale mediante open biopsy, la quale il più delle volte non fornisce informazioni maggiori rispetto a quelle ottenibili con altre metodiche e anzi, in caso di malattia neoplastica, rappresenta un atto contrario ad una strategia diagnostica e terapeutica oncologicamente corretta, potendo determinare rischi di disseminazione neoplastica, aumentare le complicanze locali della ferita chirurgica, i rischi di recidiva locale e di metastasi a distanza. Le uniche indicazioni, precise e limitate, all'esecuzione dell'open biopsy derivano dal sospetto di patologie maligne del sistema emolinfopoietico e nella masse persistenti negative alla FNAB anche eventualmente dopo ripetizione dell'esame con ago tranciante (Tabella I). L'agoaspirato è ovviamente controindicato nelle tumefazioni sicuramente di origine vascolare⁽¹⁰⁾.

	FNA	O.B.
Rischio tumor spillage	No	Si
Complicanze successiva chirurgia	No	Possibili
Rischio recidiva locale	No	Si
Rischio metastasi a distanza	No	Si
Complicanze successiva RT	No	Possibili
Costi	75-350 \$	1200-2500 \$
Perdita giornate lavorative	½	> 2
Esami preoperatori	No	Si
Anestesia generale	No	Possibile
Rischi di infezione	Rari	Si
Sequela estetiche	No	Si

Tabella I. FNA versus open Biopsy.

Nel caso l'esame citologico sul materiale aspirato indirizzi verso una patologia tumorale primitiva del collo (tumori delle ghiandole salivari e della tiroide, tumori benigni e maligni di strutture muscolari, nervose, connettivali) si procederà all'exeresi, eventualmente allargata alla linfadenectomia loco-regionale, se indicata. Se invece il risultato dell'esame citologico è rappresentato da una metastasi di un tumore maligno delle VADS sarà ancora necessaria una ricerca approfondita delle localizzazioni primitive le quali, se identificate, vanno trattate mediante interventi parziali/demolitivi/ricostruttivi, insieme con i linfonodi dei vari livelli (svuotamenti linfonodali laterocervicali: selettivo, funzionale, radicale modificato o classico, a seconda della stadiazione della malattia neoplastica) o con radiochemioterapia⁽¹¹⁾.

Un argomento spesso non considerato ma di estrema importanza è il problema delle metastasi da tumore criptogenetico che rappresenta una percentuale non trascurabile della patologia neoplastica del distretto cervico-cefalico. Nel caso infatti non venga identificata una localizzazione primitiva anche dopo l'esecuzione di biopsie random (rinofaringe, base lingua) e di una tonsillectomia biptica, e mediante l'esecuzione di una PET, si procederà a trattare la malattia come una metastasi da tumore a sede occulta con varie combinazioni di chirurgia, radioterapia e chemioterapia.

I dati di laboratorio, strumentali e microscopici, possono infine indirizzare verso patologie meno frequenti come la brucellosi, la sifilide, la sarcoidosi, il LES, la malattia di Castleman. Nell'adulto sono rari, ma da prendere in considerazione, i linfangiomi mentre sono più frequenti le cisti mediane e laterali del collo⁽¹²⁾.

È necessario fare chiarezza sui più appropriati **trattamenti** delle tumefazioni del collo essendo possibile un'estrema varietà di patologie di interesse chirurgico o medico.

L'approccio chirurgico prevede da parte dell'operatore una perfetta padronanza della regione per la presenza di un'alta concentrazione di strutture "nobili" in spazi esigui.

Devono essere prese in considerazione le patologie flogistico-infettive con le indicazioni all'adenectomia e al drenaggio di una raccolta ascessualizzata⁽¹³⁾.

Nei soggetti giovani l'exeresi delle cisti disembrionogenetiche⁽¹⁴⁾ e dei tumori benigni rappresenta spesso un'entità non trascurabile nel bagaglio di conoscenze del chirurgo che si appresta ad intervenire sugli spazi cervicali⁽¹⁵⁾.

L'approccio chirurgico ad una massa di origine vascolare deve essere per lo più preceduta da una embolizzazione e la collaborazione con il Chirurgo Vascolare è spesso utile⁽¹⁶⁾.

Le indicazioni terapeutiche delle malattie linfoproliferative (linfomi, LLC) che chiamano in causa l'Ematologo e il Radioterapista confermano la multidisciplinarietà con cui deve essere approcciata una tumefazione del collo.

Particolare attenzione deve essere posta alle problematiche terapeutiche delle lesioni metastatiche sottolineando la necessità di un trattamento, ove possibile, in tempo unico del tumore primitivo e delle metastasi.

BIBLIOGRAFIA

1. Fowler JC, Marovich R, Johnson JT. *Evaluating a neck mass: narrowing the differential diagnosis*. YAAPA. 2012; 25: 30-35.
2. Goffart Y, Hamoir M, Deron P, Claes J, Remacle M. *management of neck masses in adults*. B-ENT. 2005; suppl 40: 133-140.
3. Gleeson M, Herbert A, Richards A. *management of lateral neck masses in adults*. BMJ. 2000; 11: 1521-1524.
4. Schwetschenau E, Kelley DY. *The adult neck mass*. Am Fam Physician. 2002; 66: 831-838.
5. Mondin V, Ferlito A, Muzzi E, Silver CE, Fagan YY, Devaney KO, Rinaldo A. *Tyroglossal duct cyst: personal experience and literature review*. Auris Nasus Larynx. 2008; 35: 11-25.
6. Agarwal AK, Kanekar SG. *Submandibular and sublingual spaces: diagnostic imaging and evaluation*. Otolaryngol Clin North Am. 2012; 25: 1311-1323.
7. Esen G. *Ultrasound of superficial lymph nodes*. European Journal of Radiology. 2006; 58: 345-359.
8. Bou-Assaly W, McKellop J, Mukherji S. *Computed tomography imaging of acute neck inflammatory processes*. World J Radiol. 2010; 28: 91-96.
9. Ahmad T, Naeem M, Ahmad S, Samad A, Nasir A. *Fine needle aspiration cytology (FNAC) and neck swellings in the surgical outpatient*. J Ayub Med Col Abbottabad. 2008; 20: 30-32.
10. Layfield LJ. *Fine-needle aspiration in the diagnosis of head and neck lesions: a review and discussion of problems in differential diagnosis*. Diagn Cytopathol. 2007; 35: 798-805.

11. Spiegel JH, Jalisi S. *Contemporary diagnosis and management of head and neck cancer*. Otolaryngol Clin North Am. 2005; 38: 13-14.
12. Maki A, Wiesernauer CA, Ignacio RC Jr. *Atypical location of giant dermoid cyst of the neck*. Am Surg. 2010; 76: 120-121.
13. Brook I. *microbiology and management of infected neck cyst*. J Oral Maxillofac Surg. 2005; 63: 392-395.
14. Joseph J, Lim K, Ramsden J. *Investigation prior to thyroglossal duct cyst excision*. Ann R Coll Surg Engl. 2012; 94: 181-184.
15. Geddes G, Butterfly MM, Patel SM, Marra S. *Pediatric neck masses*. Pediatr Rev. 2013; 34: 115-124.
16. Connor SE, Fliss C, Langdon JD. *Vascular masses of the head and neck*. Clin Radiol. 2005; 60: 856-868.

NEUROPSICHIATRIA E NEUROCULTURA

Andrea Nani¹, Andrea E. Cavanna^{1,2,3}

¹ Michael Trimble Neuropsychiatry Research Group
University of Birmingham and BSMHFT - Birmingham, UK

² School of Life and Health Sciences
Aston University - Birmingham, UK

³ University College London and Institute of Neurology - London, UK

Parole chiave: *Neurologia*
Psichiatria
Neuropsichiatria
Neurologia del comportamento
Neurocultura

Key words: *Neurology*
Psychiatry
Neuropsychiatry
Behavioral neurology
Neuroculture

Riassunto

La neuropsichiatria e la neurologia del comportamento sono settori “di confine” della medicina all’interno dei quali si sono avuti negli ultimi anni notevoli sviluppi. Uno degli obiettivi di queste discipline è di oltrepassare la divisione concettuale tra disturbi psichiatrici dovuti ad alterazioni della “mente” e disturbi neurologici dovuti a lesioni strutturali del “cervello”. In questo nuovo quadro teorico, la neuropsichiatria integra conoscenze provenienti dalla psichiatria, dalla neurologia e dalla neuropsicologia, così da indagare nel paziente neuropsichiatrico il complesso intreccio tra manifestazioni comportamentali e alterazioni organico-funzionali. Su queste basi, la neuropsichiatria aspira a comprendere i disturbi del comportamento attraverso le interazioni di fattori neurobiologici e psicologici. Inoltre, lo studio di tipiche patologie neuropsichiatriche – quali la malattia di Parkinson, la sindrome di Tourette e le diverse forme di epilessia – può fornire spunti di

notevole valore per la comprensione degli aspetti essenziali di cui è costituita la natura umana: la coscienza, il concetto di persona e di identità individuale. Lo sviluppo di discipline integrate come la neuropsichiatria, che privilegiano un approccio olistico allo studio del sistema mente/cervello, è stato favorito dalla grande espansione delle metodiche di indagine del funzionamento del sistema nervoso *in vivo*, a cominciare dalle neuroimmagini. I risultati delle neuroscienze confermano che ogni aspetto del comportamento umano risulta essere correlato a una specifica attività cerebrale. Posti nella giusta prospettiva, questi studi costituiscono nuovi promettenti campi di indagine scientifica e possono dare notevoli contributi per un rinnovato dialogo tra scienze biologiche e scienze umane.

Abstract

Over the last few years, relevant developments have been achieved in the “frontier” medical disciplines of neuropsychiatry and behavioral neurology. One of the aims of these fields is to transcend the conceptual dichotomy between psychiatric conditions due to alterations of the “mind” and neurological conditions due to structural lesions of the “brain”. Within this new theoretical framework, neuropsychiatry combines expertise coming from psychiatry, neurology and neuropsychology in order to investigate the complex relationship between behavioral manifestations and functional-organic impairments in the neuropsychiatric patient. On this basis, neuropsychiatry aims to understand behavioral disorders through the interactions of psychological and neurobiological factors. Moreover, the study of exemplar neuropsychiatric pathologies – such as Parkinson disease, Tourette syndrome and the different types of epilepsy – can provide valuable insights into the understanding of essential features of human nature: consciousness, the concept of self and personal identity. The development of integrated disciplines such as neuropsychiatry, which promotes a holistic approach to the study of the mind/brain system, has been supported by unprecedented developments in the methodologies to study nervous system activity *in vivo*, especially neuroimaging techniques. Neuroscientific evidence confirms that every aspect of human behavior correlates with specific patterns of brain activity. Put into perspective, these studies represent new promising fields of scientific inquiry and can provide relevant contributions toward a refreshing dialogue between humanities and biological sciences.

1. Neuropsichiatria e neurologia del comportamento

La neuropsichiatria è lo studio integrato dei disturbi psichiatrici e neurologici, volto a una migliore comprensione neuroscientifica del comportamento e alla cura di individui affetti da disturbi comportamentali su base neurologica.

Definizione di neuropsichiatria dell'American Neuropsychiatric Association (ANPA).

La neuropsichiatria clinica e la neurologia del comportamento sono settori della medicina che nel corso degli ultimi anni hanno subito uno sviluppo notevole su scala internazionale. Uno degli obiettivi di queste discipline “di confine” consiste nell’oltrepassare l’antica contrapposizione tra psichiatria e neurologia, che vuole la prima dedicata allo studio e alla cura delle malattie mentali e la seconda dedicata allo studio e alla cura dei disturbi che colpiscono direttamente il sistema nervoso. In altre parole, nel campo di interesse della psichiatria rientrerebbero le patologie della “mente”, a lungo ritenute non riconducibili a specifiche alterazioni del cervello; mentre nel campo di interesse della neurologia rientrerebbero le patologie direttamente derivanti da danni strutturali, che troverebbero pertanto le loro cause in vere e proprie alterazioni organiche del sistema nervoso. In realtà, la contrapposizione si basa sulla possibilità che possa essere mantenuta una netta distinzione concettuale tra sintomi “psichiatrici” (alterazioni del comportamento e delle facoltà cognitive) e sintomi “neurologici” (alterazioni sensori-motorie), ipotesi che diventa sempre più difficile da sostenere alla luce dei dati delle moderne neuroscienze⁽¹⁾. Anche in ambito clinico si avverte la crescente esigenza di valutare il paziente neurologico o psichiatrico da un punto di vista più globale o, per usare un termine di moda negli ultimi anni, “olistico”. La maggior parte delle patologie del sistema nervoso centrale, infatti, presentano aspetti di confine, a cavallo cioè tra la neurologia e la psichiatria. Una completa valutazione del paziente deve pertanto tener conto del complesso intreccio fra manifestazioni comportamentali e alterazioni organico-funzionali, in modo da agevolare la comprensione del variegato ventaglio di sintomi che il paziente neuropsichiatrico può presentare.

Di qui la necessità di sviluppare discipline mediche che usufruiscano dell’apporto di conoscenze provenienti da settori confinanti e affini. In particolare, la neuropsichiatria si avvale dei contributi fondamentali della neurologia, della psichiatria e della neuropsicologia⁽²⁾. L’ambito clinico e di ricerca della neuropsichiatria, quindi, riguarda la complessa relazione tra il comportamento umano e le funzioni cerebrali, e gli studi in tale campo

aspirano a comprendere i disturbi del comportamento sulla base delle interazioni tra fattori neurobiologici e psicologici⁽³⁾. La neuropsichiatria clinica copre pertanto un ampio spettro di patologie che presentano al contempo sintomi neurologici (disfunzioni sensori-motorie ecc.) e problemi comportamentali (disturbi psichiatrici come depressione, ansia, discontrollo degli impulsi ecc.), richiedendo pertanto competenze multidisciplinari (Figura 1).

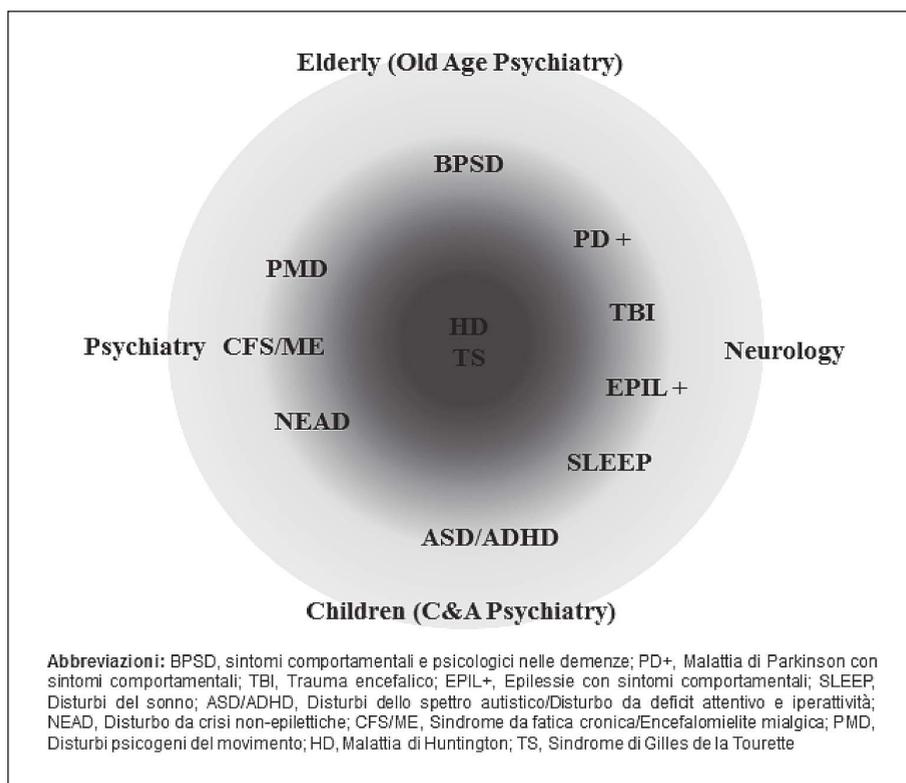


Figura 1. Le più comuni patologie neuropsichiatriche, ordinate in base alla prossimità con la psichiatria (a sinistra) e la neurologia (a destra) e in base al coinvolgimento di pazienti giovani (in basso) e anziani (in alto).

Lo sviluppo di discipline integrate volte allo studio e alla cura delle patologie o disfunzioni che colpiscono il delicato equilibrio del sistema mente/cervello va di pari passo con le continue scoperte che afferiscono al vasto campo delle neuroscienze. In particolare, il notevole sviluppo delle metodiche di studio

che grazie all'utilizzo di sofisticate tecniche di neuroimaging consentono di analizzare l'attività del cervello *in vivo*, ha stimolato la nascita di un fenomeno che prende nome di "neurocultura", una cornice concettuale che idealmente vorrebbe comprendere ogni manifestazione dell'ingegno umano all'interno di un quadro di riferimento neurobiologico.

Alla luce di queste considerazioni, proporremo qui di seguito alcuni modelli di patologie neuropsichiatriche *par excellence*, attualmente classificate tra i disturbi del movimento (malattia di Parkinson e sindrome di Tourette) e le epilessie (epilessie idiopatiche generalizzate ed epilessia del lobo temporale), per poi concludere affrontando temi di più ampio respiro, quali l'importanza della neuropsichiatria per lo studio scientifico della coscienza, del concetto di persona e di identità individuale e per la nascente neurocultura.

2. Disturbi del movimento

2a. malattia di Parkinson

Ci siamo imbattuti in qualcosa di nuovo: che la malattia di Parkinson è una patologia neuropsichiatrica

Yves Agid

La prima descrizione clinica della malattia di Parkinson si deve al medico inglese James Parkinson, che pubblicò la sua monografia sulla "paralisi agitante" nel 1817 (Figura 2). Questa patologia è caratterizzata dalla progressiva degenerazione delle aree cerebrali deputate alla produzione di dopamina, in particolare le porzioni ventrolaterale e caudale della *substantia nigra*. Si determinano così gravi alterazioni nelle vie dopaminergiche che proiettano verso lo striato dorsale⁽⁴⁻⁶⁾. Oggi si sa che la dopamina è un neurotrasmettitore essenziale nella regolazione non solo dei comportamenti motori, ma anche degli impulsi comportamentali finalizzati a una ricompensa ("reward")⁽⁷⁾.

Dopo la malattia di Alzheimer, la malattia di Parkinson è la seconda patologia neurodegenerativa più comune⁽⁸⁾. La prevalenza di questa malattia nelle nazioni industrializzate è stimata nell'ordine dello 0.3% dell'intera popolazione, percentuale che sale all'1% se si considera la popolazione sopra i 60 anni di età⁽⁹⁾. Sono maggiormente colpiti gli uomini rispetto alle donne e raramente la malattia si manifesta prima dei 50 anni di età. Si stima che vi siano dagli 8 ai 18 casi nuovi all'anno ogni 100.000 individui^(10,11). L'esatta

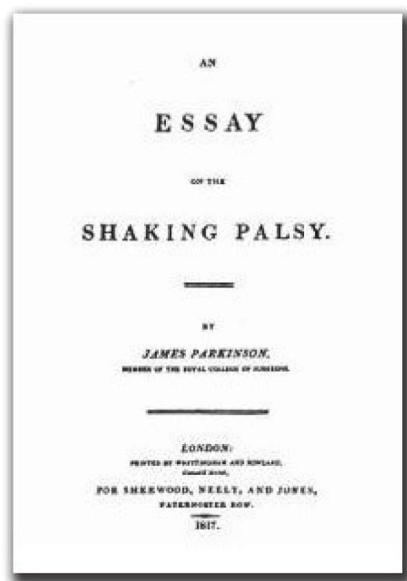


Figura 2. Frontespizio del saggio sulla “paralisi agitante” del medico inglese James Parkinson (1817).

eziologia di questa malattia è ancora sconosciuta^(12,13). Specifiche mutazioni genetiche sono responsabili solamente di una minima parte dei casi di malattia, circa il 10%, così da far propendere per un modello eziopatogenetico multifattoriale comprendente stress ossidativo e altri fattori ambientali⁽⁸⁾. Le alterazioni nel circuito di produzione della dopamina provocano un ventaglio di sintomi motori, cognitivi e comportamentali. Dal punto di vista motorio, le caratteristiche cliniche principali della malattia di Parkinson comprendono tremore, rigidità, bradicinesia e instabilità posturale. Tra gli aspetti comportamentali, invece, le sindromatologie neuropsichiatriche di più comune riscontro sono la depressione, l’ansia e l’apatia^(14,15). In particolare, i sintomi depressivi, che sono strettamente associati alla percezione da parte del paziente del proprio stato di salute, sono presenti in circa il 30-40% dei pazienti affetti da malattia di Parkinson^(16,17). A loro volta, sindromatologie ansiose si manifestano all’incirca nel 40% dei pazienti⁽¹⁸⁾. Il meccanismo patogenetico di queste alterazioni comportamentali sembra essere in larga parte collegato al deficit monoaminergico intrinseco al processo neurodegenerativo che determina i sintomi motori della malattia.

Nel corso degli ultimi anni diversi studi hanno evidenziato la rilevanza clinica di un altro gruppo di disturbi comportamentali riscontrati nei

pazienti affetti da malattia di Parkinson in trattamento farmacologico. Le psicosi (più frequentemente nella forma di allucinazioni visive a contenuto non minaccioso) possono essere indotte dalla prolungata assunzione di farmaci e di norma interessano circa tra il 20% e il 40% dei pazienti con malattia di Parkinson⁽¹⁹⁾. Inoltre, quando presenti, tendono a essere persistenti e progressive⁽²⁰⁾. Altri disturbi comportamentali in comorbidità sono raggruppati sotto la definizione di disturbo da discontrollo degli impulsi, nelle sue varie forme del gioco d'azzardo patologico, oniomania ("shopping" compulsivo), utilizzo compulsivo di internet e disturbo sessuale compulsivo^(21,22). La caratteristica principale di questi disturbi è l'incapacità a controllare gli impulsi volti a eseguire certi comportamenti percepiti come gratificanti, i quali pertanto vengono compulsivamente reiterati⁽²³⁾. Altri disturbi associati alla malattia di Parkinson e caratterizzati da comportamenti ripetitivi e compulsivi sono il disturbo da disregolazione della dopamina ("Dopa Dysregulation Syndrome" o DDS, in cui i pazienti tendono a voler assumere dosi sempre maggiori del farmaco antiparkinsoniano) e il "punding" (la fascinazione per attività prive di scopo o comportamenti sterili e stereotipati, come la manipolazione ripetitiva di oggetti, ecc.)⁽²⁴⁻²⁶⁾. L'eziologia di queste comorbidità è principalmente associata a cause iatrogene, dovute agli interventi di terapie farmacologiche. Poiché la malattia di Parkinson presenta alterati circuiti di produzione dopaminergica, i trattamenti farmacologici sono basati sulla somministrazione di precursori di dopamina (L-dopa) e di farmaci dopaminoagonisti, che alterano la neurotrasmissione dopaminergica sia a livello dei circuiti a funzione prevalentemente motoria (gangli della base)⁽²⁷⁻²⁹⁾, sia delle connessioni implicate nelle spinte motivazionali ai comportamenti (nucleus accumbens e sistema limbico)⁽³⁰⁻³³⁾.

Infine, in letteratura è stata suggerita l'interessante ipotesi che alcuni pazienti affetti da malattia di Parkinson sottoposti a stimolazione cerebrale bilaterale profonda del nucleo subtalamico (Deep Brain Stimulation, DBS) possano subire cambiamenti relativamente al proprio senso di identità⁽³⁴⁻³⁶⁾. In altre parole, la stimolazione profonda di certe aree cerebrali potrebbe favorire l'instaurarsi di cambiamenti comportamentali dovute a un mutamento di personalità. L'ipotesi è suggestiva e merita di essere ulteriormente indagata, così come appare meritevole di approfondimento l'ipotesi che processi mentali come la procedura placebo possano indurre alterazioni neurofisiologiche in grado di modulare le prestazioni motorie dei pazienti con malattia di Parkinson⁽³⁷⁻³⁹⁾.

2b. *Sindrome di Tourette*

La comprensione di una tale sindrome amplierà necessariamente, e di molto, la nostra comprensione della natura umana in generale. Non conosco alcun'altra sindrome che abbia un interesse paragonabile.

Lettera di Aleksandr Lurija a Oliver Sack, in O. Sacks,
The man who mistook his wife for a hat (1985).

La sindrome di Gilles de la Tourette (sindrome di Tourette nella letteratura anglosassone) è un disturbo cronico dello sviluppo caratterizzato da tic motori multipli e da almeno un tic vocale o fonico⁽⁴⁰⁻⁴⁵⁾. La Tabella I fornisce in dettaglio i criteri diagnostici della sindrome di Tourette secondo il sistema nosografico di più diffuso utilizzo, il *Diagnostic and Statistical manual for mental Disorders*⁽⁴⁵⁾. L'esordio avviene normalmente prima dei 18 anni di età (in media verso i 3-8 anni per i tic motori e gli 11 anni per i tic vocali o fonici) e si calcola che circa l'1% della popolazione pediatrica in età scolare soddisfi i criteri diagnostici per la patologia, in forme più o meno severe⁽⁴⁶⁾. L'eziologia della sindrome di Tourette comprende fattori genetici e ambientali, quali ripetute infezioni streptococciche e complicanze pre- e peri-natali⁽⁴⁷⁾. Le varianti genetiche coinvolte nella sindrome sono diverse, ed è stata avanzata l'ipotesi che questa patologia si manifesti in svariati fenotipi clinici⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾. Il modello fisiopatologico della sindrome di Tourette attualmente più accreditato correla la sintomatologia a un'alterazione del circuito dopaminergico cortico-striato-talamo-corticale⁽⁵¹⁾.

Esordio	Entro i 18 anni
Presenza di tic motori	Multipli
Presenza di tic vocali	Almeno 1
Decorso	Graduale, con periodi di maggiore e minore frequenza
Durata	Più di 1 anno
Periodo libero dai tic	Non più di 3 mesi consecutivi
Altre caratteristiche	Il disturbo non è dovuto agli effetti diretti dell'assunzione di sostanze (es. stimolanti) o a una condizione medica generale (es. malattia di Huntington o encefalite post-virale).

Tabella I. Criteri diagnostici per la sindrome di Tourette.

Gli aspetti clinici diagnostici della sindrome di Tourette comprendono un vasto repertorio di tic motori e vocali⁽⁵²⁾. I tic sono rapidi movimenti o spasmi di gruppi muscolari (tic motori) o brevi suoni o vocalizzi che derivano dal passaggio di aria attraverso la bocca, la gola e il naso (tic vocali o fonici)⁽⁵³⁻⁵⁵⁾. In generale, i tic si suddividono in semplici e complessi. Esempi di tic motori semplici, che interessano prevalentemente la muscolatura mimica del volto, sono l'ammiccamento, la rotazione degli occhi, la protrusione della lingua, le smorfie del viso, ecc⁽⁵⁶⁾. Esempi di tic motori complessi sono gli atti di saltare, di accovacciarsi, di aggiustarsi i vestiti, ecc. I tic vocali o fonici semplici sono emissioni di suoni o rumori senza significato, come i grugniti, i colpi di tosse, i fischi, e così via. I tic vocali o fonici complessi, invece, sono caratterizzati dalla produzione di parole o brevi frasi dotate di significato, per esempio parole ripetute (palilalia) o a contenuto osceno (coprolalia)⁽⁵⁷⁾. Sono anche stati descritti gesti e verbalizzi a contenuto non osceno ma socialmente inappropriato⁽⁵⁸⁾. Tutti le tipologie di tic sono accomunate dalla caratteristica di essere precedute da sensazioni soggettive di natura sgradevole ("premonitory urges" o "sensory tics": tensione interna, senso di incompletezza ecc.), che trovano un sollievo transitorio grazie all'espressione dei tic stessi⁽⁵⁹⁻⁶⁴⁾. Specifici tic possono interferire con le attività della vita quotidiana, compresa la scrittura^(65,66), mentre la natura ripetitiva dei tic può causare lesioni di vario tipo⁽⁶⁷⁻⁷⁰⁾. Il contesto sociale può svolgere un ruolo fondamentale per l'espressione di particolari tic⁽⁷¹⁾ e specifiche alterazioni cognitive⁽⁷²⁻⁷⁵⁾, soprattutto nel dominio della cognizione sociale⁽⁷⁶⁻⁸⁰⁾, sono state correlate all'alterata funzionalità dei gangli della base e dei circuiti fronto-striatali⁽⁸¹⁻⁸²⁾.

Lo spettro psicopatologico della sindrome di Tourette è assai complesso⁽⁸³⁻⁹⁰⁾. Infatti circa il 90% dei pazienti con sindrome di Tourette sviluppa disturbi psichiatrici in comorbilità. Tra i disturbi più frequenti vi sono il disturbo ossessivo-compulsivo (obsessive-compulsive disorder, OCD) e il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (attention-deficit and hyperactivity disorder, ADHD)⁽⁹¹⁾. In merito all'OCD, gli studi suggeriscono che un certo grado di compulsività sia intrinseco ai pazienti affetti da sindrome di Tourette, sebbene tra questi la percentuale di coloro che soddisfano i criteri diagnostici per l'OCD possa variare tra l'11% e l'80%⁽⁹²⁻⁹⁷⁾. I sintomi ossessivo-compulsivi associati ai tic riguardano in prevalenza l'aritmomania, il desiderio di fare le cose in modo giusto e completo ("just-right experiences") e i rituali di controllo⁽⁹⁸⁾. È stato osservato che lo spettro sintomatologico ossessivo-compulsivo dei pazienti con sindrome di Tourette si sovrappone solo parzialmente a quello dei pazienti con diagnosi di OCD in assenza di tic: è verosimile che questi quadri

clinici siano l'espressione del coinvolgimento di reti neurali distinte. In merito all'ADHD, si riscontra un alto tasso di comorbidità (60-80%) con la sindrome di Tourette, specialmente nei pazienti più giovani⁽⁹⁹⁻¹⁰²⁾. Dal punto di vista clinico, inoltre, il confine tra queste condizioni neuropsichiatriche è ambiguo, in quanto entrambe presentano aspetti clinici parzialmente sovrapposti. Da una parte, problemi di attenzione, di impulsività e di iperattività precedono comunemente la manifestazione dei tic, dall'altra, la capacità di sostenere la concentrazione può essere profondamente indebolita dallo sforzo costante per tentare di controllare i tic.

Altre comorbidità che si riscontrano spesso nei pazienti con sindrome di Tourette sono i disturbi dell'umore, come la depressione e il disturbo bipolare⁽¹⁰³⁾, e specifici disturbi da discontrollo degli impulsi (qualitativamente differenti dai disturbi comportamentali di natura iatrogena riscontrati nei pazienti con malattia di Parkinson), comprendenti il disturbo esplosivo intermittente nell'infanzia, la tricotillomania, i comportamenti autolesivi, ecc.⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁷⁾. Sia i tic sia le comorbidità neuropsichiatriche presentano una maggiore prevalenza in pazienti affetti da disturbi pervasivi dello sviluppo, come l'autismo⁽¹⁰⁸⁾. Infine, i disturbi di personalità sono stati riscontrati con una prevalenza più elevata in popolazioni cliniche di pazienti con sindrome di Tourette rispetto alla popolazione generale⁽¹⁰⁹⁻¹¹¹⁾. Infine, sia i tic che i disturbi comportamentali ad essi correlati possono persistere in forma grave durante l'età adulta^(112,113), e possono pertanto determinare una importante compromissione della qualità di vita dei pazienti di ogni età⁽¹¹⁴⁻¹²²⁾.

Attualmente non esiste cura per le sindromi ticcose. Le terapie farmacologiche per la sindrome di Tourette prevedono l'utilizzo di neurolettici (che operano bloccando i recettori di tipo 2 della dopamina) e gli antipsicotici atipici (che parimenti svolgono azione antagonista a livello dei recettori D2 della dopamina, ma in modo più selettivo)⁽¹²³⁻¹³⁰⁾. Altri agenti farmacologici comunemente utilizzati sono gli agonisti alfa-2-adrenergici, che inibiscono l'attività noradrenergica^(131,132). Oltre alla terapia farmacologica sono stati sviluppati protocolli terapeutici che includono tecniche comportamentali come l'"habit reversal therapy" e l'"exposure and response prevention"^(133,134). Infine, casi selezionati possono beneficiare dell'impiego della tossina botulinica, mentre l'intervento di DBS è stato proposto per i pazienti con sintomatologia più grave e refrattaria⁽¹³⁵⁻¹⁴²⁾.

La complessità sintomatologica della sindrome di Tourette, che spazia dalla motricità ("motion") alla psicologia ("emotion") la rende, come giustamente pensava Aleksandr Lurija, una tra le condizioni neuropsichiatriche più affascinanti per lo studio e la comprensione della natura umana.

L'iperproduzione di fenomeni motori e comportamentali ad essa associata ha indotto studiosi contemporanei a ipotizzare che Wolfgang Amadeus Mozart (Figura 3) ne fosse affetto. In realtà, tra le evidenze storiche non vi sono



Figura 3. Il musicista austriaco Wolfgang Amadeus Mozart (1756-1791), un caso controverso di sindrome di Tourette.

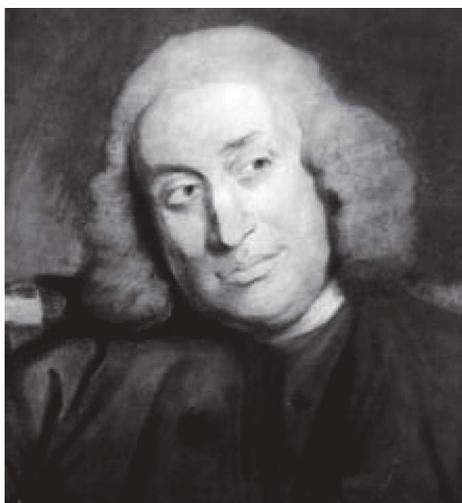


Figura 4. Il letterato inglese Samuel Johnson (1709-1784), un caso indiscusso di sindrome di Tourette.

prove certe che il compositore austriaco potesse essere afflitto dalla sindrome di Tourette⁽¹⁴³⁾. Vi sono invece documenti convincenti per una diagnosi retrospettiva in un contemporaneo di Mozart, il letterato inglese Samuel Johnson, autore tra l'altro di uno dei più importanti dizionari della lingua inglese (Figura 4). I sintomi caratteristici della sindrome di Tourette sono infatti stati descritti dettagliatamente in diversi passi della celebre biografia di Samuel Johnson scritta da James Boswell⁽¹⁴⁴⁾: “mentre parlava seduto sulla sua sedia, spesso teneva la testa piegata di lato verso la spalla destra, e la scuoteva come in un tremore, muovendo il suo corpo avanti e indietro e sfregando il suo ginocchio sinistro con il palmo della mano. Negli intervalli fra le parole emetteva diversi suoni dalla bocca...”.

3. Le epilessie

3a. Epilessie generalizzate

Ebbi l'impressione che il cielo cadesse sulla terra e che poi mi inghiottisse.

Descrizione di Fjodor Dostoevskij del suo primo attacco epilettico in una lettera ad Anna Korvin Krukovskaia e a sua sorella Sonja (1865).

L'epilessia riveste grande interesse in neuropsichiatria non soltanto per la possibile associazione con specifici sintomi comportamentali⁽¹⁴⁵⁻¹⁴⁷⁾, ma anche perché nel corso degli ultimi anni lo studio di questa patologia ha aperto una vera e propria finestra sui meccanismi cerebrali responsabili delle alterazioni di coscienza⁽¹⁴⁸⁻¹⁵⁵⁾. Molte manifestazioni epilettiche, infatti, sono associate a modificazioni dello stato di coscienza, tanto che una valutazione clinica di tali modificazioni è fondamentale per la diagnosi e per la classificazione delle crisi epilettiche⁽¹⁵⁶⁾. L'epilessia è causata da alterazioni funzionali di varia origine delle strutture neocorticali e colpisce circa l'1% della popolazione⁽¹⁵⁷⁾. Le crisi epilettiche sono causate da scariche neuronali altamente sincronizzate. Tra queste, quelle caratterizzate da specifiche alterazioni dello stato di coscienza sono principalmente le crisi generalizzate (crisi di tipo assenza e crisi convulsive)^(158,159) e le crisi parziali complesse⁽¹⁶⁰⁻¹⁶²⁾. In questo paragrafo ci occuperemo delle prime due, in cui si riscontra una perdita totale di coscienza (“black-out”)^(163,164).

Le crisi epilettiche generalizzate di piccolo male, o assenze, hanno tipicamente una breve durata (5-10 secondi). Sono più frequenti nei bambini e possono ripetersi anche decine di volte nell'arco di una giornata. Durante

una crisi di tipo assenza il paziente generalmente mantiene uno sguardo fisso, non è in grado di rispondere a domande o a comandi e, nel caso fosse impegnato in una specifica attività, si arresta temporaneamente. Alcuni pazienti, tuttavia, riescono a proseguire l'esecuzione di azioni motorie semplici, ripetitive e automatiche, come tamburellare con un dito⁽¹⁶⁵⁾. Il black-out della coscienza e dei suoi contenuti è improvviso e numerosi studi hanno ipotizzato che le assenze siano generate da ritmi alterati nelle oscillazioni di neuroni appartenenti a una vasta rete comprendente le corteccie di entrambi gli emisferi e i nuclei talamici^(166,167). Queste oscillazioni sono correlate a manifestazioni rilevabili all'elettroencefalogramma (EEG) di scariche bilaterali con complessi punta-onda aventi una frequenza di 3Hz, che normalmente durano meno di 10 secondi^(168,169).

Le crisi epilettiche generalizzate di grande male sono similmente caratterizzate da una completa perdita di coscienza, accompagnate però da episodi convulsivi con violenti spasmi bilaterali spesso drammatici. Anche in questi casi, il paziente non risponde né a domande né a comandi né ad altri stimoli e riporta amnesia sia per la durata della crisi sia per il periodo immediatamente successivo. Lo stato di non rispondenza associato all'attività motoria dura generalmente circa 1-2 minuti^(164,170). Studi basati su tecniche di elettrofisiologia e mappatura metabolica hanno ipotizzato che il cervello nel suo complesso possa essere omogeneamente coinvolto nelle crisi convulsive generalizzate^(171,172). Tuttavia, alcuni recenti indagini con tecniche di neuroimmagine hanno suggerito che alcune crisi possano mostrare aspetti asimmetrici⁽¹⁷³⁾. Questi e altri risultati indicano la possibilità che vi siano alterazioni in pattern neuronali diffusi a livello corticale e sottocorticale. L'inizio della crisi avrebbe un'attivazione regionale corticale per poi diffondersi al tronco dell'encefalo e al cervelletto. Le aree sottocorticali coinvolte giocherebbero un ruolo critico nelle manifestazioni motorie delle crisi tonico-cloniche, così come nella completa perdita di coscienza. In particolare, un'intensa attivazione metabolica del cervelletto, mediata da forti connessioni talamiche a proiezione corticale, potrebbe essere la fonte della tipica confusione post-ictale⁽¹⁵⁸⁾. Attraverso questo influsso inibitorio, il talamo potrebbe così deattivare ampie aree corticali. Significativamente, c'è una stretta correlazione tra le aree della corteccia deattivate durante le crisi generalizzate e le aree che fanno parte del cosiddetto network di attivazione di default (Default Mode Network, DMN), un'ampia e distribuita rete di unità funzionali coordinata dalla corteccia prefrontale e postero-mediale (precuneo e cingolo posteriore)⁽¹⁷⁴⁻¹⁷⁹⁾ che sembra essere responsabile del mantenimento di funzioni associate alla consapevolezza di

sé e dell'ambiente circostante durante la veglia cosciente^(180,181). Similmente, il DMN risulta disattivato anche durante le crisi di tipo assenza⁽¹⁸²⁾ e le crisi parziali con secondaria generalizzazione (“network inhibition hypothesis”)⁽¹⁸³⁾. Secondo questa ipotesi, proposta da Blumenfeld e collaboratori, l'alterata attività corticale e talamica determinerebbe una diffusa inibizione delle aree associative fronto-parietali implicate nel mantenimento del livello di coscienza⁽¹⁸⁴⁻¹⁸⁹⁾.

3b. Epilessia del lobo temporale

In quei momenti che avevano la durata dei lampi, il senso della vita e la coscienza di sé quasi si decuplicavano. mente e cuore si illuminavano di una luce straordinaria; tutte le emozioni, tutti i dubbi sembravano placarsi di colpo e risolversi in una calma estrema, piena di serena armonia e di speranza, fino alla comprensione delle cause ultime.

Fjodor Dostoevskij. *L'idiota* (1869)

Le crisi epilettiche parziali originano in precisi focolai della corteccia cerebrale per poi rimanere ivi confinate oppure per diffondersi ad altre aree cerebrali (diventando così crisi secondariamente generalizzate). La classica distinzione tra crisi parziali semplici e complesse è stata recentemente sostituita dalla nuova classificazione proposta dall'International League Against Epilepsy con crisi focali senza o con alterazioni di coscienza^(190,191).

Sin dalle prime osservazioni del neurologo inglese John Hughlings-Jackson (1835-1911) è stato chiaro che l'attività epilettica derivante dal lobo temporale può alterare i contenuti di coscienza e causare vivide esperienze a carattere fenomenico⁽¹⁹²⁾. Di norma, tali esperienze sono di breve durata e coincidono con l'inizio di una crisi (“aura epilettica”). Tali esperienze soggettive ictali sono talvolta seguite da automatismi e comportamenti stereotipati in condizione di alterata responsività e susseguente amnesia^(193,194). Sia le aure epilettiche che le esperienze fenomeniche ictali possono avere contenuto affettivo, mnemonico e dispercettivo. In prevalenza i contenuti coinvolgono le modalità visive e uditive. I pazienti possono vedere scene complesse, volti, o udire voci o segmenti musicali e, caratteristicamente, tali contenuti sembrano loro familiari, sebbene rimangano solitamente colpiti dalla natura illusoria di queste esperienze⁽¹⁹⁵⁾. Nel caso in cui il senso di familiarità sia legato a una situazione presente, il paziente può avere l'impressione di avere già visto o vissuto quella situazione, sperimentando così il cosiddetto “déjà-vu”⁽¹⁹⁶⁾.

La componente affettiva delle esperienze fenomeniche comprende sentimenti di paura, euforia, colpa, depressione, rabbia, e, più raramente, eccitamento sessuale e piacere estatico. Solitamente sono i contenuti percettivi allucinatori o mnestici ad essere accompagnati da esperienze emotive, tuttavia esse possono anche presentarsi isolatamente. Il paziente, in tal caso, prova comunemente un senso alterato dell'esperienza di sé (depersonalizzazione) o un senso alterato dell'esperienza del mondo che lo circonda (derealizzazione)⁽¹⁹⁷⁾. Occasionalmente sono stati descritti dai pazienti stati di fervore mistico e religioso⁽¹⁹⁸⁾. Queste rare sensazioni sono state meravigliosamente raccontate da uno dei più grandi scrittori della letteratura russa, Fjodor Dostoevskij, anch'egli affetto da epilessia (Figura 5). Infatti si leggono vivide descrizioni di aure estatiche nell'*Idiota*, un capolavoro della letteratura mondiale il cui protagonista, il principe Miškin, soffre di epilessia: "A un tratto, in mezzo alla tristezza, al buio e all'oppressione, il suo cervello sembrava accendersi di colpo, tendendo in un estremo impulso tutte le proprie energie vitali. In quell'attimo, che aveva la durata di un lampo, la sensazione della vita e il senso dell'autocoscienza sembravano decuplicare di forza. Il cuore e lo spirito si illuminavano di una luce straordinaria".

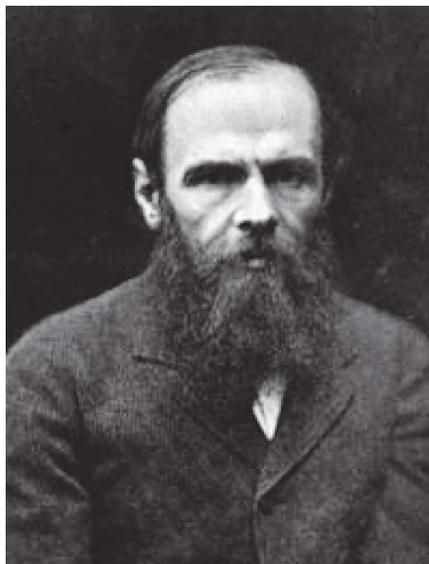


Figura 5. Lo scrittore russo Fjodor Dostoevskij (1821-1881), affetto da epilessia, descrisse crisi epilettiche con protagonisti i personaggi dei suoi romanzi.

I correlati neurobiologici delle esperienze soggettive associate alle crisi del lobo temporale coinvolgono principalmente le strutture della porzione mesiale. Da qui spesso l'attività epilettica si diffonde poi a strutture sottocorticali. A sua volta, il coinvolgimento del sistema limbico attribuirebbe alle esperienze fenomeniche il loro particolare colore affettivo ed emozionale. Come per le assenze, anche per le crisi epilettiche del lobo temporale è stata proposta l'ipotesi che le alterazioni del livello di coscienza siano dovute all'inibizione dell'attività di strutture sottocorticali essenziali per il mantenimento dello stato di vigilanza (“network inhibition hypothesis”)⁽¹⁹⁹⁾.

Lo studio della alterazioni di coscienza in epilessia ha innanzi tutto un risvolto pratico, in quanto elemento fondamentale per il corretto inquadramento diagnostico dell'epilessia⁽²⁰⁰⁻²⁰²⁾. Inoltre le sensazioni o esperienze fenomeniche ictali, che sono state definite – utilizzando un termine del gergo filosofico – “qualia epilettici”, possono fornire un modello sperimentale per lo studio dei meccanismi cerebrali responsabili dei contenuti soggettivi di coscienza⁽²⁰³⁻²⁰⁷⁾. Infatti i contenuti di coscienza possono essere compresi all'interno di un modello bidimensionale degli stati alterati di coscienza^(208,209). Il modello sfrutta un sistema ad assi cartesiani in cui è possibile misurare obiettivamente il grado o livello di vigilanza (asse delle ordinate) e l'intensità dei contenuti esperienziali (asse delle ascisse)

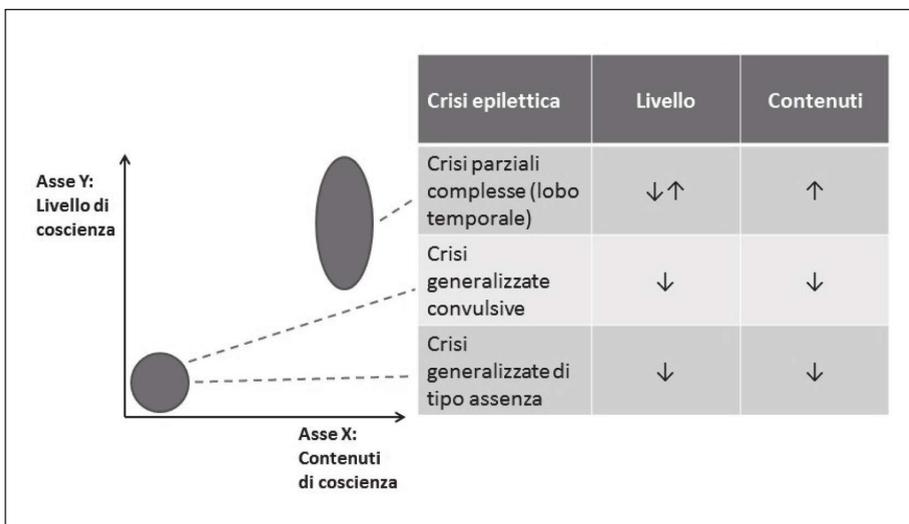


Figura 6. Variazioni di livello e contenuti di coscienza nei vari tipi di crisi epilettiche, e loro collocazione all'interno del modello bidimensionale per lo studio della coscienza in epilessia.

durante la crisi epilettica. All'interno di questo sistema di riferimento è possibile posizionare ogni crisi epilettica che alteri in misura più o meno accentuata lo stato di coscienza. Durante le crisi parziali complesse, i pazienti potranno riportare diversi gradi di intensità sia per la dimensione del livello di coscienza (gradi di rispondenza) che per la dimensione dei contenuti esperienziali ("vividness"). Di contro, durante le crisi generalizzate, in cui vi è perdita totale di coscienza e conseguentemente assenza di esperienze soggettive, il grafico indicherà grado zero per entrambe le coordinate. La Figura 6 mostra le possibili variazioni di livello e di contenuti di coscienza nei vari tipi di crisi epilettiche, insieme alla loro collocazione nel quadro del modello bidimensionale.

4. Neuropsichiatria, comportamento e coscienza

Per capire noi stessi, dobbiamo capire come si comportano le cellule nervose e come interagiscono.

Francis Crick. *La scienza e l'anima* (1994).

Le patologie neuropsichiatriche cui abbiamo accennato nei paragrafi precedenti sono di estremo interesse per lo studio del rapporto tra mente e cervello. Lo studio del cervello malato è, infatti, complementare allo studio del cervello sano: sia l'uno sia l'altro sono fondamentali per la corretta comprensione della mente. In particolare, l'assunto che ogni funzione cognitiva è strettamente correlata a strutture e a reti di attivazione neuronale ("neural networks") è variamente supportata dalla constatazione che deficit cerebrali selettivi, cioè che interessano determinate aree cerebrali, sono accompagnati da deficit altrettanto selettivi a livello di funzionalità mentale. In altre parole, è ormai assodato che, qualora queste strutture e queste reti neurali soffrano un danno più o meno grave, inevitabilmente le funzioni cognitive che sono da essi supportate debbano in proporzione risentirne, attraverso alterazioni o perdita della funzionalità.

La ricerca neuroscientifica e la neuropsichiatria clinica in particolare dimostrano che la funzione dipende dalla struttura, la quale, a sua volta, si sviluppa e si mantiene in relazione alla funzione. Nelle parole di Antonio Ruffini, "la forma è l'immagine plastica della funzione". Il cervello è un organo estremamente plastico e dinamico, capace di rinnovare la propria architettura in modi strabilianti. Ogni giorno si formano nuove connessioni tra i neuroni, mentre altre vengono meno. L'elastica capacità di riorganizzazione del cervello è, tuttavia, basata su un delicato equilibrio ed è, inevitabilmente,

soggetta a limiti intrinseci. Ciò si nota drammaticamente nei cambiamenti che si riscontrano a livello mentale nei pazienti affetti da patologie neuropsichiatriche.

La malattia di Parkinson e la sindrome di Tourette testimoniano quanto sia importante il movimento per la cognizione e per l'organizzazione del pensiero. Un'alterata funzionalità motoria mostra pertanto di avere effetti rilevanti non solo per la normale pratica di conduzione quotidiana della vita, ma anche per il proprio senso di identità e la costruzione di un senso del sé come persona. La sindrome di Tourette è, inoltre, estremamente interessante per lo studio del senso della consapevolezza motoria: l'identificazione dei meccanismi attraverso cui il paziente affetto da sindrome di Tourette giunge all'irresistibile necessità di eseguire un tic porterà sicuramente una maggiore comprensione sulla sottile distinzione tra quali siano i correlati neurobiologici che accompagnano la volontarietà dell'azione e quelli che invece accompagnano la sensazione che l'azione compiuta appartenga effettivamente all'attore. L'epilessia, a sua volta, si sta mostrando una patologia sempre più fondamentale per lo studio dei meccanismi cerebrali della coscienza, intesa sia come vigilanza che come consapevolezza o "coscienza fenomenica" (l'aspetto soggettivo e personale dell'essere coscienti)⁽²¹⁰⁻²¹¹⁾. Grazie anche agli studi sull'epilessia, la coscienza si sta rivelando una proprietà composita della mente umana e, per così dire, stratificata⁽²¹²⁾. Si possono infatti avere variazioni sia relativamente al grado di vigilanza (grado di rispondenza del paziente durante la crisi epilettica), sia relativamente all'intensità dei contenuti soggettivi di coscienza (fenomeni esperienziali in corso di crisi del lobo temporale). È facile prevedere come lo studio approfondito dell'attività cerebrale responsabile delle crisi epilettiche possa rivelarsi utile non soltanto per descrivere la fisiopatologia delle epilessie e per migliorarne la cura, ma anche per meglio comprendere la complessa connessione che unisce le due dimensioni del livello di vigilanza e dei contenuti di coscienza⁽²¹³⁻²¹⁵⁾.

Le ricerche nell'ambito di queste patologie neuropsichiatriche, e le scoperte scientifiche che ne conseguono, stimolano preziose riflessioni teoriche che si inseriscono di diritto nei dibattiti filosofici sull'origine e la natura della coscienza⁽²¹⁶⁻²¹⁸⁾. In tal senso, i risultati neuroscientifici possono costituire un vero e proprio tribunale empirico ove mettere alla prova e/o avvalorare teorie elaborate dai ricercatori contemporanei in psicologia cognitiva e filosofia della mente.

5. Neurocultura

La scienza non sostituisce il senso comune, ne costituisce invece un'estensione.

Willard Van Orman Quine. *The Scope and Language of Science* (1957).

È noto che le neuroscienze contribuiscono in egual misura sia allo studio del cervello sano sia allo studio del cervello malato. La singolare espansione di quest'area scientifica a cavallo tra il XX e il XXI secolo è stata resa possibile da diversi fattori, a cominciare dall'avvento di sofisticate tecniche di neuroimmagine, che hanno permesso di esaminare l'attività cerebrale nel momento stesso della sua formazione. È come se fossimo riusciti ad aprire una finestra sulla mente umana, ovvero su un mondo che è sempre stato vicino a noi, sebbene ben celato alla vista. È stato suggerito che l'impatto scientifico delle tecniche di neuroimmagine può essere paragonato solamente alla rivoluzione astronomica inaugurata da Galileo Galilei con il suo telescopio⁽²¹⁴⁾. E se Galileo poté affermare che il mondo è scritto in termini matematici, le neuroscienze potrebbero a loro volta affermare che tutto ciò che l'uomo è e fa può essere scritto in termini di comunicazioni neuronali. Tale assunto si ritrova infatti alla base della nascente neurocultura. Qui di seguito forniremo una rapida rassegna delle aree tematiche in cui le neuroscienze stanno dando contributi importanti e, in molti casi, controversi.

Le neuroscienze culturali si prefiggono di esaminare come i processi psicologici e i sottostanti correlati neurali possano variare tra gruppi culturali diversi⁽²¹⁹⁾. Di quest'ampia disciplina fanno parte le neuroscienze sociali⁽²²⁰⁾, volte allo studio dei comportamenti sociali, e le neuroscienze affettive, volte allo studio delle emozioni⁽²²¹⁾. La neuroeconomia studia invece i meccanismi neurali e i correlati biologici alla base dei comportamenti economici e si situa all'incrocio tra le neuroscienze e le scienze sociali^(222,223). Vi è poi la neuroestetica, che spazia dall'analisi dell'attività cerebrale durante la contemplazione di un'opera d'arte all'origine neurobiologica delle valutazioni estetiche^(224,225). Un campo che suscita vivaci dibattiti, soprattutto per le importanti implicazioni a livello sociale e legale, è quello della neuroetica e del neurodiritto. In questo caso, l'obiettivo delle neuroscienze è di comprendere le basi neurali della moralità e dei comportamenti commessi in violazione dell'ordinamento giuridico, al fine di assistere il ramo giudiziario nella talvolta difficile valutazione della responsabilità penale⁽²²⁶⁻²²⁸⁾. Infine, interessanti campi di studio sono la neuropolitica e la neuroteologia. La prima disciplina si occupa di scoprire quanto della propensione ad accettare idee

politiche possa essere ascritto a tratti neurobiologici⁽²²⁹⁾; la seconda di studiare i correlati neurali dell'esperienza religiosa e mistica⁽²³⁰⁾.

Dopo questa breve rassegna è facile comprendere come ci possa essere chi ha parlato, probabilmente a ragione, di abuso del prefisso neuro-, coniato il termine “neuro-mania” e invitando a ridimensionare il potere esplicativo di questo paradigma^(231,232). Al di là dei suoi eccessi, la neurocultura non deve essere demonizzata come forma di impoverimento culturale e ostinato tentativo di ridurre i mirabili risultati dell'ingegno umano a pochi ingredienti neurobiologici. Al contrario, rappresenta un importante sviluppo delle neuroscienze cliniche e della neuropsichiatria, e inaugura un nuovo dialogo, più consapevole che in passato, tra scienze biologiche e scienze umane. È stato osservato che alfabetizzazione scientifica e qualità del vivere sociale vanno di pari passo, con più bassi livelli di corruzione nei Paesi a più alto livello di prestazioni intellettuali⁽²³³⁾. La neurocultura può pertanto essere considerata come un arricchimento nel panorama scientifico attuale, che, echeggiando le parole del filosofo americano W.V. Quine, non mira a sostituirsi al senso comune (e, potremmo aggiungere noi, al pensiero umanistico), ma piuttosto a estendere sia l'uno sia l'altro.

BIBLIOGRAFIA

1. Conn R, Cavanna AE. *A meeting point for Neurology and Psychiatry?* The Psychiatrist. 2013; 37: 147-148.
2. Arambepola NMA, Rickards H, Cavanna AE. *The evolving discipline and services of neuropsychiatry in the United Kingdom.* Acta Neuropsychiatrica. 2012; 24: 191-198.
3. Sachdev PS. *Neuropsychiatry: A discipline for the future.* J Psychosom Res. 2002; 53: 625-627.
4. Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F. *Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington: Clinical, morphological and neurochemical correlations.* J Neurol Sci. 1973; 20: 415-455.

5. Fearnley J, Lees AJ. *Ageing and Parkinson's disease. Substantia nigra regional selectivity.* Brain. 1991; 114: 2283-2301.
6. Housden CR, O'Sullivan SS, Joyce EM, Lees AJ, Roiser JP. *Intact reward learning but elevated delay discounting in Parkinson's disease patients with impulsive-compulsive spectrum behaviors.* Neuropsychopharmacol. 2010; 35: 2155-2164.
7. Bodi N, Keri S, Nagy H, Moustafa A, Myers CE, Daw N, Dibó G, Takáts A, Bereczki D, Gluck MA. *Reward-learning and the novelty-seeking personality: A between- and within-subjects study of the effects of dopamine agonists on young Parkinson's patients.* Brain. 2009; 132: 2385-2395.
8. de Lau LM, Breteler MM. *Epidemiology of Parkinson's disease.* Lancet Neurol. 2006; 5: 525-535.
9. Nussbaum RL, Ellis CE. *Alzheimer's disease and Parkinson's disease.* N Engl J Med. 2003; 348: 1356-1364.
10. Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Morales-Gonzalez JM, Porta-Etessam J, Trincado R, Vega S, Louis ED, Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. *Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain.* Neurology. 2004; 62: 734-741.
11. de Lau LM, Giesbergen PC, de Rijk MC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. *Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: The Rotterdam Study.* Neurology. 2004; 63: 1240-1244.
12. Hardy J, Cookson MR, Singleton A. *Genes and parkinsonism.* Lancet Neurol. 2003; 2: 221-228.
13. Healy DG, Abou-Sleiman PM, Wood NW. *PINK, PANK, or PARK? A clinicians' guide to familial parkinsonism.* Lancet Neurol. 2004; 3: 652-662.
14. Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Janvic C, Karlsen K, Tandberg E, Cummings JL. *Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease.* J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999; 67: 492-496.
15. Aarsland D, Marsh L, Schrag A. *Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease.* Mov Disord. 2009; 24: 2175-2186.
16. Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. *A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease.* Mov Disord. 2008; 23: 183-189.
17. Starkstein SE, Leentjens AFG. *The nosological position of apathy in clinical practice.* J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008; 79: 1088-1092.
18. Richard IH. *Anxiety disorders in Parkinson's disease.* Adv Neurol. 2005; 96: 42-55.
19. Fenelon G, Mahieux F, Huron R, Ziegler M. *Hallucinations in Parkinson's disease: Prevalence, phenomenology and risk factors.* Brain. 2000; 123: 733-745.
20. Marsh L. *Psychosis in Parkinson's disease.* Curr Treat Options Neurol. 2004; 6: 181-189.
21. Weintraub D. *Dopamine and impulse control disorders in Parkinson's disease.* Ann Neurol. 2008; 64: S93-S100.11.
22. Barns MPN, Rickards H, Cavanna AE. *The prevalence and clinical characteristics of pathological gambling in Parkinson disease: An evidence-based review.* Funct Neurol. 2010; 25: 9-13.

23. Balarajah S, Cavanna AE. *The pathophysiology of impulse control disorders in Parkinson disease*. Behav Neurol. 2013; 26: 237-244.
24. Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, O'Sullivan JD, Appel S, Lawrence AD, Lees AJ. *Punding in Parkinson's disease: Its relation to the dopamine dysregulation syndrome*. Mov Disord. 2004; 19: 397-405.
25. O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ. *Punding in Parkinson's disease*. Pract Neurol. 2007; 7: 397-399.
26. Spencer AH, Rickards H, Fasano A, Cavanna AE. *The prevalence and clinical characteristics of punding in Parkinson's disease*. Mov Disord. 2011; 26: 578-586.
27. Cavanna AE. *Behavioural and cognitive dysfunction across basal ganglia disorders*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012; 83: 950-951.
28. Cavanna AE. *The behavioural neurology of basal ganglia disorders*. Behav Neurol. 2013; 26: 217-218.
29. Ward P, Seri S, Cavanna AE. *Functional neuroanatomy and behavioural correlates of the basal ganglia: Evidence from lesion studies*. Behav Neurol. 2013; 26: 219-223.
30. Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. *Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000; 68: 423-428.
31. Driver-Dunckley E, Samanta J, Stacy M. *Pathological gambling associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease*. Neurology. 2003; 61: 422-423.
32. Stamey W, Jankovic J. *Impulse control disorders and pathological gambling in patients with Parkinson disease*. Neurologist. 2008; 14: 89-99.
33. Cauda F, Cavanna AE, D'Agata F, Sacco K, Duca S, Geminiani G. *Functional connectivity and coactivation of the nucleus accumbens: A combined functional connectivity and structure-based meta-analysis*. J Cogn Neurosci. 2011; 23: 2864-2877.
34. Demetriades P, Rickards H, Cavanna AE. *Impulse control disorders following deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: Clinical aspects*. Parkinsons Dis. 2011: 658415.
35. Pidgeon C, Cavanna AE. *Brain stimulation for basal ganglia disorders*. J Spine Neurosurg. 2012; 1: 1000e102.
36. Witt K, Kuhn J, Timmermann L, Zurovski M, Woopen C. *Deep brain stimulation and the search for identity*. Neuroethics. 2013; 6: 499-511.
37. Pollo A, Torre E, Lopiano L, Rizzone M, Lanotte M, Cavanna AE, Bergamasco B, Benedetti F. *Expectation modulates the response to subthalamic nucleus stimulation in Parkinsonian patients*. Neuroreport. 2002; 13: 1383-1386.
38. Cavanna AE. *Studio neurofisiologico dell'effetto placebo nel dolore e nei disturbi motori*. Giorn Accad Med Torino. 2004; 167: 261-266.
39. Cavanna AE, Strigaro G, Monaco F. *Brain mechanisms underlying the placebo effect in neurological disorders*. Funct Neurol. 2007;22:89-94.
40. Robertson MM, Cavanna AE. *Tourette syndrome: The facts*. Oxford University Press, 2008 (2nd Ed), Oxford.

41. Cavanna AE, Shah S. *Update on Tourette syndrome*. Psychiatr Times. 2010; 27: 32-34.
42. Robertson MM, Cavanna AE. *Tourette syndrome*. In: "Handbook of Developmental Disorders: Science and Practice", 2011: 433-456, Sage, London.
43. Cavanna AE, Termine C. *Tourette syndrome*. Adv Exp Med Biol. 2012; 724: 375-383.
44. Cavanna AE, Seri S. *Tourette's syndrome*. Br Med J. 2013; 347: f4964.
45. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical manual for mental Disorders, 5th edition (DSM-5)*. American Psychiatric Association, 2013, Washington, DC.
46. Robertson MM, Eapen V, Cavanna AE. *The international prevalence, epidemiology and clinical phenomenology of Tourette syndrome: A cross-cultural perspective*. J Psychosom Res. 2009; 67: 475-483.
47. Madhusudan N, Cavanna AE. *The role of immune dysfunction in the development of tics and susceptibility to infections in Tourette syndrome: A systematic review*. Basal Ganglia. 2013;3:77-84.
48. Keen-Kim D, Freimer NB. *Genetics and epidemiology of Tourette's syndrome*. J Child Neurol. 2006;21:665-671.
49. Abelson JF, Kwan KY, O'Roak BJ, Baek DY, Stillman AA, Morgan TM, Mathews CA, Pauls DL, Rasin MR, Gunel M, Davis NR, Ercan-Sencicek AG, Guez DH, Spertus JA, Leckman JF, Dure LS 4th, Kurlan R, Singer HS, Gilbert DL, Farhi A, Louvi A, Lifton RP, Sestan N, State MW. *Sequence variants in SLITRK1 are associated with Tourette's syndrome*. Science. 2005; 310: 317-320.
50. Ali F, Morrison KE, Cavanna AE. *The complex genetics of Gilles de la Tourette syndrome: Implications for clinical practice*. Neuropsychiatry. 2013; 3: 321-330.
51. Frey KA, Albin RL. *Neuroimaging of Tourette's syndrome*. J Child Neurol. 2006; 21: 672-677.
52. Cavanna AE, Piedad J. *Clinical rating instruments in Tourette syndrome*. In: "Tourette Syndrome", 2013: 411-438, Oxford University Press, New York.
53. Jankovic J, Fahn S. *The phenomenology of tics*. Mov Disord. 1986; 1: 1-26.
54. Cavanna AE, Robertson MM, Critchley HD. *Catatonic signs in Gilles de la Tourette syndrome*. Cogn Behav Neurol. 2008; 21: 34-37.
55. Martino D, Madhusudan N, Zis P, Cavanna AE. *An introduction to the clinical phenomenology of Tourette syndrome*. Int Rev Neurobiol. 2013; 112: 1-32.
56. Martino D, Cavanna AE, Robertson MM, Orth M. *Prevalence and phenomenology of eye tics in Gilles de la Tourette syndrome*. J Neurol. 2012; 259: 2137-2140.
57. Eddy CM, Cavanna AE. *"It's a curse!": Coprolalia in Tourette syndrome*. Eur J Neurol. 2013; 20: 1467-1470.
58. Eddy CM, Cavanna AE. *on being your worst enemy: An investigation of socially inappropriate symptoms in Tourette syndrome*. J Psychiatr Res. 2013; 47: 1259-1263.
59. Cavanna AE, Nani A. *Tourette syndrome and consciousness of action*. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2013; 3: tre-03-181-4368-1.
60. Crossley E, Cavanna AE. *Sensory phenomena: Clinical correlates and impact on quality of life in adult patients with Tourette syndrome*. Psychiatry Res. 2013; 209: 705-710.

61. Rajagopal S, Seri S, Cavanna AE. *Premonitory urges and sensorimotor processing in Tourette syndrome*. Behav Neurol. 2013; 27: 65-73.
62. Crossley E, Seri S, Stern JS, Robertson MM, Cavanna AE. *Premonitory urges for tics in adult patients with Tourette syndrome*. Brain Dev. 2014; 36: 45-50.
63. Eddy CM, Rickards HE, Cavanna AE. *Physiological awareness is negatively related to inhibitory functioning in Tourette syndrome*. Behav Modif. 2014 in press.
64. Eddy CM, Cavanna AE. *Premonitory urges in adults with complicated and uncomplicated Tourette syndrome*. Behav Modif. 2014 in press.
65. Cavanna AE, Ali F, Rickards H. *Paligraphia and written jocularity in Gilles de la Tourette syndrome*. Mov Disord. 2011; 26: 930-931.
66. Mitchell JW, Cavanna AE. *Handwriting abnormality in Tourette syndrome*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2013; 25:e40.
67. Cavanna AE, Monaco F, Mula M, Robertson MM, Critchley HD. *Uneven focal shoe deterioration in Tourette syndrome*. Neuropsychiatr Dis Treat. 2006; 2: 587-588.
68. Weil RS, Cavanna AE, Willoughby JMT, Robertson MM. *Air swallowing as a tic*. J Psychosom Res. 2008; 65: 497-500.
69. Cavanna AE, Cavanna S, Bertero L, Monaco F, Critchley HD. *multiple self-injurious behaviours in Gilles de la Tourette syndrome*. J Pediatr Neurol. 2009; 7: 293-296.
70. Mitchell JW, Cavanna AE. *Bilateral shoe deterioration as a result of complex motor tics in Tourette syndrome*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2014; 26: e22-23.
71. Cavanna AE, Ali F, Leckman J, Robertson MM. *Pathological laughter in Gilles de la Tourette syndrome: An unusual phonic tic*. Mov Disord. 2010; 25: 2233-2239.
72. Cavanna AE, Eddy C, Rickards H. *Cognitive functioning in Tourette syndrome*. Discov Med. 2009; 8: 191-195.
73. Eddy CM, Rizzo R, Cavanna AE. *Neuropsychological aspects of Tourette syndrome: A review*. J Psychosom Res. 2009; 67: 503-513.
74. Robertson MM, Cavanna AE. *The neuropsychiatry and neuropsychology of Gilles de la Tourette syndrome*. In: "Neuropsychological Assessment of Neuropsychiatric Disorders", 2009 (3rd Ed): 241-266, Oxford University Press, New York.
75. Eddy CM, Rickards HE, Cavanna AE. *Executive functions in uncomplicated Tourette syndrome*. Psychiatry Res. 2012; 200: 46-48.
76. Eddy CM, Mitchell IJ, Beck SR, Cavanna AE, Rickards H. *Impaired comprehension of nonliteral language in Tourette syndrome*. Cogn Behav Neurol. 2010; 23: 178-184.
77. Eddy C, Mitchell IJ, Beck SR, Cavanna AE, Rickards H. *Altered attribution of intention in Tourette syndrome*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2010; 22: 348-351.
78. Eddy CM, Mitchell IJ, Beck SR, Cavanna AE, Rickards H. *Social reasoning in Tourette syndrome*. Cogn Neuropsychiatry. 2011; 16: 326-347.
79. Eddy CM, Cavanna AE. *Altered social cognition in Tourette syndrome: Nature and implications*. Behav Neurol. 2013; 27: 15-22.

80. Eddy CM, Cavanna AE. *Do patients with Tourette syndrome jump to conclusions?* J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2014 in press.
81. Martino D, Draganski B, Cavanna AE, Church A, Defazio G, Robertson MM, Frackowiak RSJ, Giovannoni G, Critchley HD. *Anti-basal ganglia antibodies and Tourette's syndrome: A voxel based morphometry and diffusion tensor imaging study in an adult population.* J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008; 79: 820-822.
82. Cavanna AE, Stecco A, Rickards H, Servo S, Terazzi E, Peterson B, Robertson MM, Carriero A, Monaco F. *Corpus callosum abnormalities in Tourette syndrome: A MRI-DTI study of monozygotic twins.* J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010; 81: 533-535.
83. Cavanna AE, Mula M, Critchley HD, Robertson MM, Monaco F. *The psychopathological spectrum of Gilles de la Tourette syndrome.* Ital J Psychopathol. 2006; 12: 433-443.
84. Robertson MM, Cavanna AE. *The Gilles de la Tourette syndrome: A principal component factor analytic study of a large pedigree.* Psychiatr Genet. 2007; 17: 143-152.
85. Cavanna AE, Servo S, Monaco F, Robertson MM. *The behavioral spectrum of Gilles de la Tourette syndrome.* J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2009; 21: 13-23.
86. Robertson MM, Cavanna AE. *The many faces of Gilles de la Tourette syndrome.* J Psychosom Res. 2009; 67: 467-468.
87. Termine C, Selvini C, Balottin U, Luoni C, Eddy CM, Cavanna AE. *Self-, parent-, and teacher-reported behavioural symptoms in young people with Tourette syndrome: A case-control study.* Eur J Paediatr Neurol. 2011; 15: 95-100.
88. Cavanna AE, Rickards HE. *The psychopathological spectrum of Gilles de la Tourette syndrome.* Neurosci Biobehav Rev. 2013; 37: 1008-1015.
89. Termine C, Luoni C, Selvini C, Bandera V, Balottin U, Eddy CM, Cavanna AE. *mother-child agreement on behavioural ratings in Tourette syndrome: A controlled study.* J Child Neurol. 2014; 29: 79-83.
90. Cavanna AE, Martino D. *How many Gilles de la Tourette syndromes?* Eur J Neurol. 2014; 21: 685-686.
91. Cavanna AE, Critchley HD, Orth M, Stern JS, Young M-B, Robertson MM. *Dissecting the Gilles de la Tourette spectrum: A factor analytic study on 639 patients.* J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011; 82: 1320-1323.
92. Robertson MM. *Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment.* Brain. 2000; 123: 425-462.
93. Cavanna AE, Strigaro G, Martino D, Robertson MM, Critchley HD. *Compulsive behaviours in Gilles de la Tourette syndrome.* Confin Neuropsychiatrica. 2006; 1: 37-40.
94. Robertson MM, Cavanna AE. *The disaster was my fault!* Neurocase. 2007; 13: 446-451.
95. Mula M, Cavanna AE, Critchley HD, Robertson MM, Monaco F. *Phenomenology of obsessive compulsive disorder in patients with temporal lobe epilepsy and Gilles de la Tourette syndrome.* J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2008; 20: 223-226.
96. Lombroso PJ, Scahill L. *Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder.* Brain Dev. 2008; 30: 231-237.

97. Blundo C, Cavanna AE. *Neuropsichiatria dello spettro ossessivo-compulsivo-impulsivo*. In: "Neuroscienze cliniche del comportamento", 2011 (3rd Ed): 249-268, Elsevier, Milano.
98. Neal M, Cavanna AE. "Not just right experiences" in patients with Tourette syndrome: Complex motor tics or compulsions? *Psychiatry Res*. 2013; 210: 559-663.
99. Jankovic J. *Tourette's syndrome*. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1184-1192.
100. Leckman JF. *Tourette's syndrome*. *Lancet* 2002; 360: 1577-1586.
101. Cavanna AE, Cavanna S, Monaco F. *Anger symptoms and "delinquent" behavior in Tourette syndrome with and without attention deficit hyperactivity disorder*. *Brain Dev*. 2008; 30: 308.
102. Simpson HA, Jung L, Murphy TK. *Update on attention-deficit/hyperactivity disorder and tic disorder: a review of the current literature*. *Curr Psychiatry Rep*. 2011; 13: 351-356.
103. Cavanna AE, Robertson MM, Bertero L, Cavanna S. *Depression in children with Gilles de la Tourette syndrome*. In: "Depression in children", 2009: 279-288, Nova Science Publishers 2009, New York.
104. Frank M, Piedad J, Rickards H, Cavanna AE. *The role of impulse control disorders in Tourette syndrome: An exploratory study*. *J Neurol Sci*. 2011; 310: 276-278.
105. Wright A, Rickards H, Cavanna AE. *Impulse control disorders in Gilles de la Tourette syndrome*. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012; 24: 16-27.
106. Cox JH, Cavanna AE. *Irritability symptoms in Gilles de la Tourette syndrome*. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2014 in press.
107. Robertson MM, Cavanna AE, Eapen V. *Gilles de la Tourette syndrome and disruptive behavior disorders: Prevalence, associations and explanation of the relationships*. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2014 in press.
108. Clarke RA, Lee S, Eapen V. *Pathogenetic model for Tourette syndrome delineates overlap with related neurodevelopmental disorders including autism*. *Transl Psychiatry*. 2012; 2: e158.
109. Robertson MM, Banerjee S, Hiley PJ, Tannock C. *Personality disorder and psychopathology in Tourette's syndrome: A controlled study*. *Br J Psychiatry*. 1997; 171: 283-286.
110. Cavanna AE, Robertson MM, Critchley HD. *Schizotypal personality traits in Gilles de la Tourette syndrome*. *Acta Neurol Scand*. 2007; 116: 385-391.
111. Eddy CM, Rickards H, Critchley HD, Cavanna AE. *A controlled study of personality and affect in Tourette syndrome*. *Compr Psychiatry*. 2013; 54: 105-110.
112. Draganski B, Martino D, Cavanna AE, Hutton C, Orth M, Robertson MM, Critchley HD, Frackowiak RS. *multispectral brain morphometry in Tourette syndrome persisting into adulthood*. *Brain*. 2010; 133: 3661-3675.
113. Hassan N, Cavanna AE. *The prognosis of Tourette syndrome: Implications for clinical practice*. *Funct Neurol*. 2012; 27: 23-27.
114. Cavanna AE, Schrag A, Morley D, Orth M, Robertson MM, Joyce E, Critchley HD, Selai C. *The Gilles de la Tourette Syndrome-Quality of Life scale (GTS-QoL): Development and validation*. *Neurology*. 2008; 71: 1410-1416.
115. Eddy CM, Cavanna AE, Gulisano M, Agodi A, Barchitta M, Cali P, Robertson MM, Rizzo R. *Clinical correlates of quality of life in Tourette syndrome*. *Mov Disord*. 2011; 26: 735-738.

116. Eddy CM, Rizzo R, Gulisano M, Agodi A, Barchitta M, Cali P, Robertson MM, Cavanna AE. *Quality of life in young people with Tourette syndrome: A controlled study.* J Neurol. 2011; 258: 291-301.
117. Eddy CM, Cavanna AE, Gulisano M, Cali P, Robertson MM, Rizzo R. *The effects of comorbid obsessive-compulsive disorders and attention-deficit hyperactivity disorder on quality of life in Tourette syndrome.* J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2012; 24: 458-462.
118. Cavanna AE, David K, Robertson MM, Orth M. *Predictors during childhood of future health-related quality of life in adults with Gilles de la Tourette syndrome.* Eur J Paediatr Neurol. 2012; 16:605-612.
119. Cavanna AE, David K, Bandera V, Termine C, Balottin U, Schrag A, Selai C. *Health-related quality of life in Gilles de la Tourette syndrome: A decade of research.* Behav Neurol. 2013; 27: 83-93.
120. Cavanna AE, Luoni C, Selvini C, Blangiardo R, Eddy CM, Silvestri P, Cali P, Seri S, Balottin U, Cardona F, Rizzo R, Termine C. *The Gilles de la Tourette Syndrome-Quality of Life Scale for Children and Adolescents (GTS-QoL-C&A): Development and validation of the Italian version.* Behav Neurol. 2013; 27: 95-103.
121. Cavanna AE, Luoni C, Selvini C, Blangiardo R, Eddy CM, Silvestri PR, Cali PV, Gagliardi E, Balottin U, Cardona F, Rizzo R, Termine C. *Disease-specific quality of life in young patients with Tourette syndrome.* Pediatr Neurol. 2013; 48: 111-114.
122. Cavanna AE, Luoni C, Selvini C, Blangiardo R, Eddy CM, Silvestri PR, Cali PV, Gagliardi E, Balottin U, Cardona F, Rizzo R, Termine C. *Parent- and self-report HR-QoL measures in young patients with Tourette syndrome.* J Child Neurol. 2013; 28: 1305-1308.
123. Gulisano M, Cali PV, Cavanna AE, Eddy C, Rickards H, Rizzo R. *Cardiovascular safety of aripiprazole and pimozide in young patients with Tourette syndrome.* Neurol Sci. 2011; 32: 1213-1217.
124. Cavanna AE, Nani A. *Pharmacological treatment of tics in Gilles de la Tourette syndrome.* Clin Management Issues. 2011; 5: 145-155.
125. Eddy CM, Rickards H, Cavanna AE. *Treatment strategies for tics in Tourette syndrome.* Ther Adv Neurol Disord. 2011; 4: 25-45.
126. Rizzo R, Eddy CM, Cali P, Gulisano M, Cavanna AE. *metabolic effects of aripiprazole and pimozide in children with Tourette syndrome.* Pediatr Neurol. 2012; 47: 419-422.
127. Cavanna AE, Selvini C, Termine C, Luoni C, Eddy CM, Rickards H. *Tolerability profile of aripiprazole in patients with Tourette syndrome.* J Psychopharmacol. 2012; 26: 891-895.
128. Thomas R, Cavanna AE. *The pharmacology of Tourette syndrome.* J Neural Transm. 2013; 120: 689-694.
129. Waldon K, Hill S, Termine C, Balottin U, Cavanna AE. *Trials of pharmacological interventions for Tourette syndrome: A systematic review.* Behav Neurol. 2013; 26: 265-273.
130. Martino D, Cavanna AE. *Advances in the neurochemistry and neuropharmacology of Tourette syndrome.* Academic Press, 2013, London.
131. Cavanna AE, Selvini C, Termine C, Balottin U, Eddy CM. *Tolerability profile of clonidine in the treatment of adults with Tourette syndrome.* Clin Neuropharmacol. 2012; 35: 269-272.

132. Katuwawela I, Cavanna AE. *Good response to clonidine in Tourette syndrome associated with chromosomal translocation involving the ImmP2L gene*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2012; 24: e17.
133. Dutta N, Cavanna AE. *Effectiveness of Habit Reversal Therapy in the treatment of Tourette syndrome and other chronic tic disorders: A systematic review*. Funct Neurol. 2013; 28: 7-12.
134. Frank M, Cavanna AE. *Behavioural treatments for Tourette syndrome: An evidence-based review*. Behav Neurol. 2013; 27: 105-117.
135. Rickards H, Wood C, Cavanna AE. *Hassler and Dieckmann's seminal paper on stereotaxic thalamotomy for Gilles de la Tourette syndrome: Translation and critical reappraisal*. Mov Disord. 2008; 23: 1966-1972.
136. Porta M, Sassi M, Ali F, Cavanna AE, Servello D. *Neurosurgical treatment for Gilles da la Tourette syndrome: The Italian perspective*. J Psychosom Res. 2009; 67: 585-590.
137. Porta M, Brambilla A, Cavanna AE, Servello D, Sassi M, Rickards H, Robertson MM. *Thalamic deep brain stimulation for treatment-refractory Tourette syndrome: Two-year outcome*. Neurology. 2009; 73: 1375-1380.
138. Porta M, Menghetti C, Sassi M, Brambilla A, Defendi S, Servello D, Selvini C, Eddy C, Rickards H, Cavanna AE. *Treatment-refractory Tourette syndrome*. Ital J Psychopathol. 2011; 17: 225-233.
139. Cavanna AE, Eddy CM, Mitchell R, Pall H, Mitchell I, Zrinzo L, Foltynie T, Jahanshahi M, Limousin P, Hariz MI, Rickards H. *An approach to deep brain stimulation for severe treatment-refractory Tourette syndrome: The UK perspective*. Br J Neurosurg. 2011; 25: 38-44.
140. Dutta N, Cavanna AE. *Deep brain stimulation for Tourette syndrome*. J Spine Neurosurg. 2013; 2:1-2.
141. Piedad JCP, Rickards HE, Cavanna AE. *What patients with Gilles de la Tourette syndrome should be treated with deep brain stimulation and what is the best target?* Neurosurgery. 2012; 71: 173-192.
142. Porta M, Cavanna AE, Zekaj E, D'Adda F, Servello D. *Selection of patients with Tourette syndrome for deep brain stimulation (DBS) surgery*. Behav Neurol. 2013; 27: 125-131.
143. Monaco F, Servo S, Cavanna AE. *Famous people with Gilles de la Tourette syndrome?* J Psychosom Res. 2009; 67: 485-490.
144. Boswell J. *The Life of Samuel Johnson*. Penguin Classics, 2008 (first published in 1791), London.
145. Cavanna AE, Mula M, Strigaro G, Servo S, Tota G, Barbagli D, Collimedaglia L, Viana M, Cantello R, Monaco F. *Clinical correlates of pathological gambling symptoms in patients with epilepsy*. Epilepsia. 2008; 49: 1460-1464.
146. Cavanna AE, Cavanna S, Bertero L, Robertson MM. *Depression in women with epilepsy: Clinical and neurobiological aspects*. Funct Neurol. 2009; 24: 83-87.
147. Jones R, Rickards H, Cavanna AE. *The prevalence of psychiatric disorders in epilepsy: A critical review of the evidence*. Funct Neurol. 2010; 25: 191-194.
148. Cavanna AE. *Seizures and consciousness*. In: "Behavioral aspects of epilepsy: principles and practice", 2008: 99-104, Demos, New York.

149. Cavanna AE, Ali F. *Epilepsy: The quintessential pathology of consciousness*. Behav Neurol. 2011; 24: 3-10.
150. Cavanna S, Cavanna AE. *Consciousness in epilepsy*. Funct Neurol Rehabil Ergon. 2011; 1: 53-60.
151. Cavanna AE, Shah S, Eddy CM, Williams A, Rickards H. *Consciousness: A neurological perspective*. Behav Neurol. 2011; 24: 107-116.
152. Cavanna AE. *Epilepsy and disorders of consciousness*. Behav Neurol. 2011; 24: 1.
153. Cavanna AE. *La coscienza*. In: "Neuroscienze cliniche del comportamento", 2011 (3rd Ed): 169-180, Elsevier, Milano.
154. Cavanna AE, Eddy CM, Mann JP. *Epilepsy and the neural correlates of consciousness*. In: "Consciousness, Perception, and Behavior: Conceptual, Theoretical, and Methodological Issues", 2011: 29-41, University Press of the South, New Orleans, LA.
155. Cavanna AE. *Epilepsy as a pathology of consciousness*. Epilepsy Behav. 2014; 30: 1.
156. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. *Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009*. Epilepsia. 2010; 51: 676-85.
157. McCorry DJP, Cavanna AE. *New thoughts on first seizure*. Clin Med. 2010; 4: 395-398.
158. Paige AL, Cavanna AE. *Generalized tonic-clonic seizures*. In: "Neuroimaging of consciousness", 2013: 81-97, Springer Verlag, Berlin.
159. Bagshaw AP, Rollings D, Khalsa S, Cavanna AE. *multimodal neuroimaging investigations of alterations to consciousness: The relationship between absence epilepsy and sleep*. Epilepsy Behav. 2014; 30: 33-37.
160. Bagshaw AP, Cavanna AE. *Brain mechanisms of altered consciousness in focal seizures*. Behav Neurol. 2011; 24: 35-41.
161. Cavanna AE, Rickards H, Ali F. *What makes a simple partial seizure complex?* Epilepsy Behav. 2011; 22: 651-658.
162. Ali F, Rickards H, Cavanna AE. *The assessment of consciousness during partial seizures*. Epilepsy Behav. 2012; 23: 98-102.
163. Crick F, Koch C, Kreiman G, Fried I. *Consciousness and neurosurgery*. Neurosurgery. 2004; 55: 273-282.
164. Kalamangalam GP. *Epilepsy and the physical basis of consciousness*. Seizures. 2001; 10: 484-491.
165. Avoli M, Gloor P, Kostopoulos G, Naquet T. *Generalized epilepsy*. Birkhauser, 1990, Boston.
166. Snead OC. *Basic mechanisms of generalized absence seizures*. Ann Neurol. 1995; 37: 146-157.
167. Blumenfeld H. *The thalamus and seizures*. Arch Neurol. 2002; 59: 135-137.
168. Goldie L, Green JM. *Spike and wave discharges and alterations of conscious awareness*. Nature. 1961; 191: 200-201.

169. Vuilleumier P, Assal F, Blanke O, Jallon P. *Distinct behavioral and EEG topographic correlates of loss of consciousness in absences*. *Epilepsia*. 2000; 41: 687-693.
170. Porter RJ. *Disorders of consciousness and associated complex behaviors*. *Semin Neurol*. 1991; 11: 110-117.
171. Lee KH, Meador KJ, Park YD, King DW, Murro AM, Pillai JJ, Kaminski RJ. *Pathophysiology of altered consciousness during seizures: Subtraction SPECT study*. *Neurology*. 2002; 59: 841-846.
172. Fiset P, Paus T, Daloze T, Plourde G, Meuret P, Bonhomme V, Hajj-Ali N, Backman SB, Evans AC. *Brain mechanisms of propofol-induced loss of consciousness*. *J Neurosci*. 1999; 19: 5506-5513.
173. Walser G, Unterberger I, Dobesberger J, Embacher N, Falkenstetter T, Larch J, Kuchukhidze G, Gotwald T, Ortler M, Bauer G, Trinka E. *Asymmetric seizure termination in primary and secondary generalized tonic-clonic seizures*. *Epilepsia*. 2009; 50: 2035-2039.
174. Cavanna AE, Trimble MR. *The precuneus: A review of its functional anatomy and behavioural correlates*. *Brain*. 2006; 129: 564-583.
175. Cavanna AE. *The precuneus and consciousness*. *CNS Spectr*. 2007; 12: 545-552.
176. Cavanna AE, Bertero L, Cavanna S. *The functional neuroimaging of the precuneus*. *Neurosci Imaging*. 2008; 2: 161-175.
177. Cavanna AE, Trimble MR. *Behavioral correlates of posteromedial parietal cortex hypometabolism in a family with idiopathic basal ganglia calcifications*. *J Neurol Sci*. 2008; 266: 160-161.
178. Trimble MR, Cavanna AE. *The role of the precuneus in episodic memory*. In: "Handbook of Behavioural Neuroscience: Episodic Memory Research", 2008: 363-377, Elsevier Science, Amsterdam.
179. Cauda F, Geminiani G, D'Agata F, Sacco K, Duca S, Bagshaw AP, Cavanna AE. *Functional connectivity of the posteromedial cortex*. *PLoS One*. 2010; 5: e13107.
180. Boly M, Phillips C, Tshibanda L, Vanhaudenhuyse A, Schabus M, Dang-Vu TT, Moonen G, Hustinx R, Maquet P, Laureys S. *Intrinsic brain activity in altered states of consciousness. How conscious is the default mode of brain function?* *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1129: 119-129.
181. Bagshaw AP, Cavanna AE. *Resting state networks in paroxysmal disorders of consciousness*. *Epilepsy Behav*. 2013; 26: 290-294.
182. Gotman J, Kostopoulos G. *Absence seizures*. In: "Neuroimaging of consciousness", 2013: 63-79, Springer Verlag, Berlin.
183. Norden AD, Blumenfeld H. *The role of subcortical structures in human epilepsy*. *Epilepsy Behav*. 2002; 3: 219-231.
184. Cavanna AE, Monaco F. *Brain mechanisms of altered conscious states during epileptic seizures*. *Nat Rev Neurol*. 2009; 5: 267-276.
185. Cavanna AE, Bagshaw AP, McCorry D. *The neural correlates of altered consciousness during epileptic seizures*. *Discov Med*. 2009; 8: 31-36.
186. Cavanna AE, Ali F. *Brain mechanisms of impaired consciousness in epilepsy*. In: "The neuropsychiatry of epilepsy", 2011: 209-220, Cambridge University Press, Cambridge.

187. Mann JP, Cavanna AE. *What does epilepsy tell us about the neural correlates of consciousness?* J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2011; 23: 375-383.
188. Danielson NB, Guo JN, Blumenfeld H. *The default mode network and altered consciousness in epilepsy.* Behav Neurol. 2011; 24:55-65.
189. Foley E, Cerquiglini A, Cavanna A, Nakubulwa MA, Furlong PL, Witton C, Seri S. *magnetoencephalography in the study of epilepsy and consciousness.* Epilepsy Behav. 2014; 30: 38-42.
190. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of seizures.* Epilepsia. 1981; 22: 480-501.
191. Blume WT, Luders HO, Mizrahi E, Tassinari C, Emde Boas W, Engel J Jr. *ILAE Commission report – glossary of descriptive terminology for ictal semiology: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology.* Epilepsia. 2001; 42: 796-803.
192. Hughlings-Jackson J. *on right or left-sided spasms at the onset of epileptic paroxysms, and on crude sensation warnings and elaborate mental states.* Brain. 1880; 3: 192-206.
193. Theodore WH, Porter RG, Penry JK. *Complex partial seizures: Clinical characteristics and differential diagnosis.* Neurology. 1983; 33: 1115-1121.
194. Taylor DC, Lochery M. *Temporal lobe epilepsy: origin and significance of simple and complex auras.* J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1987; 50: 673-681.
195. Devinsky O, Luciano D. *Psychic phenomena in partial seizures.* Semin Neurol. 1991; 11: 100-109.
196. Bancaud J, Brunet-Bourgin F, Chanvel P, Hargren E. *Anatomical origin of déjà-vu and vivid “memories” in human temporal lobe epilepsy.* Brain. 1994; 117: 71-91.
197. Fried I. *Auras and experiential responses arising in the temporal lobe.* J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1997; 9: 420-428.
198. Hansen BA, Brodtkorb E. *Partial epilepsy with “ecstatic” seizures.* Epilepsy Behav. 2003; 4: 667-673.
199. Furman M, Blumenfeld H. *Temporal lobe seizures.* In: “Neuroimaging of consciousness”, 2013: 51-62, Springer Verlag, Berlin.
200. Ali F, Rickards H, Bagary M, Greenhill L, McCorry D, Cavanna AE. *Ictal consciousness in epilepsy and non-epileptic attack disorder.* Epilepsy Behav. 2010; 19: 522-525.
201. Mitchell J, Ali F, Cavanna AE. *Dissociative experiences and quality of life in patients with non-epileptic attack disorder.* Epilepsy Behav. 2012; 25: 307-312.
202. Eddy CM, Cavanna AE. *Video-electroencephalography investigation of ictal alterations of consciousness in epilepsy and non-epileptic attack disorder: Practical considerations.* Epilepsy Behav. 2014; 30: 24-27.
203. Monaco F, Mula M, Cavanna AE. *Altered states of consciousness and emotional “qualia” in epilepsy.* Ital J Psychopathol. 2004; 10: 459-467.
204. Monaco F, Mula M, Cavanna AE. *Consciousness, epilepsy and emotional qualia.* Epilepsy Behav. 2005; 7: 150-160.

205. Monaco F, Mula M, Cavanna AE. *The neurophilosophy of epileptic experiences*. Acta Neuropsychiatrica. 2011; 23: 184-187.
206. Alvarez-Silva S, Alvarez-Rodriguez J, Cavanna AE. *Epileptic aura and qualitative alterations of consciousness in focal seizures: A neuropsychiatric approach*. Epilepsy Behav. 2012; 23: 512-513.
207. Hanoğlu L, Özkara C, Yalçiner B, Nani A, Cavanna AE. *Epileptic qualia and self-awareness: A third dimension for consciousness*. Epilepsy Behav. 2014; 30: 62-65.
208. Cavanna AE, Mula M, Servo S, Strigaro G, Tota G, Barbagli D, Collimedaglia L, Viana M, Cantello R, Monaco F. *measuring the level and contents of consciousness during epileptic seizures: The Ictal Consciousness Inventory*. Epilepsy Behav. 2008; 13: 184-188.
209. Nani A, Cavanna AE. *The quantitative measurement of consciousness during epileptic seizures*. Epilepsy Behav. 2014; 30: 2-5.
210. Cavanna AE, Nani A. *Do consciousness and attention have shared neural correlates?* Psyche. 2008; 14: 83-88.
211. Nani A, Cavanna AE. *Brain, consciousness, and causality*. J Cosmol. 2011; 14: 95-107.
212. Cavanna AE, Nani A. *Strati di coscienza e dilemmi morali*. Torino Medica. 2012; 23: 14-16.
213. Cavanna AE, Nani A. *Consciousness: States, mechanisms and disorders*. 2012: Nova Science Publishers, New York.
214. Cavanna AE, Nani A, Blumenfeld H, Laureys S. *Neuroimaging of consciousness*. Springer Verlag, 2013, Berlin.
215. Cavanna AE, Seri S, Nani A. *Consciousness and neuroscience*. In: "Neuroimaging of consciousness", 2013: 3-21, Springer Verlag, Berlin.
216. Cavanna AE, Trimble MR, Critchley HD, Servo S, Strigaro G, Monaco F. *Brain, bicamerality, and consciousness*. Confin Neuropsychiatrica. 2007; 2: 65-69.
217. Cavanna AE, Servo S, Monaco F. *From the "bicameral mind" to modern consciousness*. Conf Cephal. 2007; 16: 1-7.
218. Cavanna AE, Trimble MR, Cinti F, Monaco F. *The "bicameral mind" 30 years on: A critical reappraisal of Julian Jaynes' hypothesis*. Funct Neurol. 2007; 22: 11-15.
219. Chiao JY, Ambady N. *Cultural neuroscience*. In: "Handbook of Cultural Psychology", 2007: 237-254, Guilford Press, New York.
220. Cacioppo JT, Lorig TS, Nusbaum HC, Berntson GG. *Social neuroscience: Bridging social and biological systems*. In: "The Sage handbook of methods in social psychology", 2004: 383-404, Sage, Thousand Oaks, CA.
221. Davidson RJ. *Affective neuroscience and psychophysiology: Toward a synthesis*. Psychophysiology. 2003; 10: 655-665.
222. Rustichini A. *Neuroeconomics: What have we found, and what should we search for*. Curr Opin Neurobiol. 2009; 19: 672-677.
223. Levallois C, Clithero JA, Wouters P, Smidts A, Huettel SA. *Translating upwards: Linking the neural and social sciences via neuroeconomics*. Nat Rev Neurosci. 2012; 13: 789-797.

224. Conway BR, Rehding A. *Neuroaesthetics and the trouble with beauty*. PLoS Biol 2013; 11: e1001504.
225. Di Dio C, Gallese V. *Neuroaesthetics: A review*. Curr Opin Neurobiol. 2009; 19: 682-687.
226. Funk CM, Gazzaniga MS. *The functional brain architecture of human morality*. Curr Opin Neurobiol. 2009; 19: 678-681.
227. Scott TR. *Neuroscience may supersede ethics and law*. Sci Eng Ethics. 2012; 18: 433-437.
228. Cavanna AE, Nani A. *Neuroscienze, coscienza e responsabilità penale*. Torino Medica. 2012; 23: 16-20.
229. Oxley DR, Smith KB, Alford JR, Hibbing MV, Miller JL, Scalora M, Hatemi PK, Hibbing JR. *Political attitudes vary with physiological traits*. Science. 2008; 321: 1667-1670.
230. Fingelkurts AA, Fingelkurts AA. *Is our brain hardwired to produce God, or is our brain hardwired to perceive God? A systematic review on the role of the brain in mediating religious experience*. Cogn Process. 2009; 10: 293-326.
231. Tallis R. *Aping Mankind: Neuromania, Darwinitis and the misrepresentation of Humanity*. Acumen Publishing, 2012, Durham.
232. Legrenzi P, Umiltà C. *Neuro-mania: Il cervello non spiega chi siamo*. Il Mulino, 2009, Bologna.
233. Corbellini G. *Scienza, quindi democrazia*. Einaudi, 2011, Torino.

**L'ECOGRAFIA CEREBRALE TRANSCRANICA
NELLA DIAGNOSI PRECOCE
DELLA MALATTIA DI PARKINSON**

Patrizio Prati, Leonardo Scarzella, Ugo Riba

CIDIMU - Torino

Parole Chiave: *Ecografia cerebrale transcranica
malattia di Parkinson
Sindrome parkinsoniana
Parkinsonismi atipici
Diagnosi precoce*

Keys words: *Transcranial brain sonography
Parkinson Disease
Parkinsonian syndromes
Atypical Parkinsonian syndromes
Early diagnosis*

Riassunto

L'ecografia parenchimale transcranica (ECT) è una nuova tecnica ultrasonora che permette la visualizzazione del parenchima cerebrale e del sistema ventricolare. Prevede l'impiego di sonde a bassa frequenza di emissione ed alta potenza per consentire il passaggio degli ultrasuoni attraverso l'osso temporale.

La visualizzazione del parenchima cerebrale attraverso l'ecografia è consentita dalla differenza di impedenza acustica dei vari mezzi che il fascio ultrasonoro incontra lungo il suo cammino. È così possibile differenziare varie strutture cerebrali anche profonde come il mesencefalo, i nuclei della base o il sistema ventricolare rendendo possibile la visualizzazione di lesioni occupanti spazio come tumori od ematomi. Dalla metà degli anni 90 l'ECT è impiegata con successo nella diagnostica in alcune malattie neurodegenerative del cervello, in particolare nella m. di Parkinson. L'ecografia cerebrale infatti permette di visualizzare con precisione la sostanza nera del mesencefalo strategicamente coinvolta nella deplezione neuronale nigro-striatale della

malattia. L'associazione tra iperecogenicità della sostanza nera e malattia di parkinson idiopatica (MP) è molto elevata.

L'ECT è impiegata nella diagnosi precoce di MP, nella diagnosi differenziale tra MP e parkinsonismi secondari ed atipici, nella diagnosi del tremore essenziale e, in associazione con altre metodiche di screening, nella individuazione di soggetti a rischio di MP.

I vantaggi principali dell'ecografia cerebrale sono la non invasività, la ripetibilità, la breve durata d'esame, la grande disponibilità della metodica (al contrario di altre come la SPECT o la RM), la refrattarietà ai movimenti del paziente, il basso costo, l'elevata risoluzione delle immagini e la visualizzazione dinamica on-time del cervello.

Di contro esistono alcune limitazioni come una cattiva finestra acustica (circa il 10% dei pazienti caucasici) che rende difficile o impossibile il passaggio degli ultrasuoni e l'esperienza dell'esaminatore che è cruciale in questo esame.

Abstract

Transcranial B-mode sonography (TCS) is a new reliable, non-invasive, ultrasonographic technique, which provides valuable information about the morphology of the brain and the ventricular system. Several independent studies have detected an echographic pathological pattern in up to 90% of patients with Parkinson Disease: the hyperechogenicity of the Substantia Nigra (SN+). This technique is helpful for the diagnosis of various movement disorders and it is recommended for the early diagnosis of Parkinson Disease (PD), for the differential diagnosis of PD from secondary and atypical parkinsonian syndromes, for the diagnosis of Essential Tremor and, in conjunction with other screening tests, for the detection of subjects at risk for PD. The Transcranial Brain sonography presents numerous advantages: TCS has non-invasive approach, wide availability, real-time imaging, short investigation times, limited cost and it is independent from patient movements. This technique provides images whose resolution is even higher than the one obtained by conventional MRI scans. However, TCS has some limitations: the main limitation is the dependency on the quality of the temporal acoustic bone window. (5-10% of caucasian individuals can not be thoroughly and effectively esplorable). The other principal limitation is the dependency on the qualification and the experience of the investigator. Therefore, Transcranial Sonography can be seen as an ideal tool for routine diagnosis of movement disorders and screening, in conjunction with other tests, for specific markers (ie. SN+) in large populations.

Introduzione

L'ecografia cerebrale transcranica (ECT) è una nuova tecnica ultrasonora inizialmente sviluppatasi per individuare le stenosi arteriose intracraniche.

Essa si pone dunque nel solco dell'impiego degli ultrasuoni in medicina e in neurologia in particolare a partire dagli anni sessanta quando, utilizzando l'effetto Doppler, si cominciò ad diagnosticare le stenosi ed ostruzioni vasali. Il passo successivo, unitamente all'analisi spettrale, fu l'ecografia vascolare in grado di visualizzare le pareti dei vasi e la presenza di placche aterosclerotiche.

Nel 1982 R. Aaslid⁽¹⁾ con l'introduzione del Doppler Transcranico (sonde con emissione di alta energia a bassa frequenza) fu possibile oltrepassare la barriera dell'osso temporale ed utilizzare gli ultrasuoni come mezzo diagnostico nella valutazione delle malattie cerebrovascolari acute e croniche. L'impiego di basse frequenze di emissione a 2-3 MHz ha consentito negli anni 90 la visualizzazione sonografica delle principali strutture parenchimali del cervello come il ponte e il sistema ventricolare. La misura dei ventricoli cerebrali in particolare, divenne ben presto possibile ed affidabile⁽²⁾ G. Becker fu il primo in grado di visualizzare mediante l'ecografia cerebrale un'alterazione della Sostanza Nera mesencefalica⁽³⁾.

Metodologia e setting

La visualizzazione del parenchima cerebrale attraverso l'ecografia (ECT) è permessa dalla differenza di impedenza acustica dei vari mezzi che il fascio ultrasonoro incontra lungo il suo cammino. Normalmente vengono utilizzati i seguenti parametri ultrasonori: penetrazione 14-16 cm, range dinamico 45-55dB, amplificazione del contorno media o elevata. Il Time gain compensation viene adattato visivamente a seconda della qualità dell'immagine oppure viene utilizzato, quando presente, la funzione automatica di "tissue equalization" presente sugli ecografi di ultima generazione. Il post-processing setting deve essere calibrato su una moderata soppressione degli echi parenchimali confondenti.

L'ECT è in grado di individuare con precisione le strutture cerebrali in corrispondenza della linea mediana dato che la zona focale di un fascio ultrasonoro a 2-3 MHz si situa ad una distanza di 4-8 cm dalla zona di contatto transtemporale della sonda.

È così possibile differenziare varie strutture cerebrali come il ponte, il mesencefalo e le sue strutture come la Sostanza Nera (SN), il Nucleo Rosso (NR), il rafe mediano, i gangli basali.

Il potere risolutivo dell'ECT è molto elevato (0.6 x 1.1 mm) spesso superiore alla RM cerebrale convenzionale⁽⁴⁾ che deve scontare anche i minimi movimenti respiratori del paziente.

I vantaggi principali dell'ecografia cerebrale sono la non invasività, la ripetibilità, la breve durata d'esame, la grande disponibilità della metodica (al contrario di altre come la SPECT o la RM), la refrattarietà ai movimenti del paziente, il basso costo, l'elevata risoluzione delle immagini e la visualizzazione dinamica on-time del cervello.

Di contro esistono alcune limitazioni come una cattiva finestra acustica (circa il 10% dei pazienti caucasici) che rende difficile o impossibile il passaggio degli ultrasuoni e l'esperienza dell'esaminatore che è cruciale in questo esame.

La standardizzazione della metodica è stata oggetto di un workshop e di una Consensus Conference in occasione del 9° Meeting della European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics (ESNCH) tenutosi a Wetzlar nel 2004⁽⁵⁾.

Modalità di esame

Il paziente deve essere posto in posizione supina con l'esaminatore alla testa del paziente. L'esame è eseguito bilateralmente utilizzando la finestra transtemporale. La sonda è appoggiata saldamente sulla zona preauricolare parallelamente alla linea orbito-meatale. È possibile utilizzare anche una finestra transfrontale con la sonda posta in posizione frontale paramediana, ma questa posizione non è utile per l'esplorazione ultrasonora dei pazienti con disturbi del movimento.

L'esplorazione transtemporale secondo un accesso assiale individua tre piani: quello mesencefalico, quello diencefalico e quello della fossa cranica posteriore o cerebellare.

Il primo utilizza i punti di repere rappresentati dalla formazione ipocogena a farfalla del mesencefalo, contornata dalle aree di iperecogenicità delle cisterne basali, interpeduncolari, ambiens e cisterne quadrigemine (Figura 1).

Una volta visualizzato il mesencefalo, l'immagine è zoomata 2,3 volte e la SN è visualizzata come una struttura all'interno del mesencefalo a forma irregolare, a cravatta, ad ecografia variabile. Mentre un tempo la SN veniva valutata visivamente, attraverso una scala semiquantitativa, attualmente si utilizza una misurazione planimetrica attraverso la funzione area dell'ecografo. Valori superiori a 0.20 cm² e fino a 0.25 cm² sono

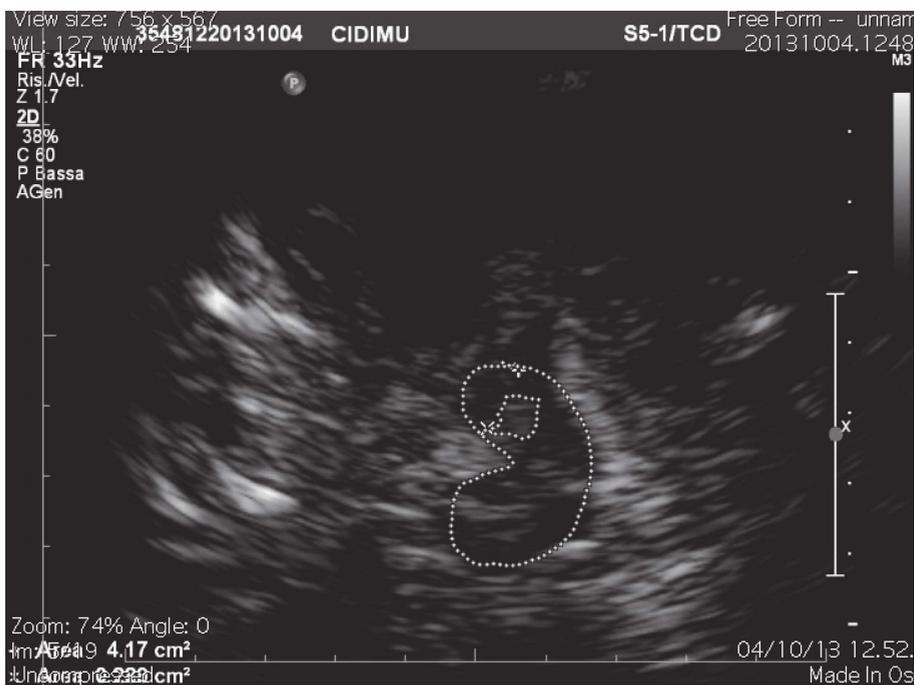


Figura 1. Ecografia cerebrale transcranica: piano mesencefalico, scansione assiale in un paziente affetto da mP idiopatica. Notare l'iperecogenicità della sostanza nera e l'allargamento della area (0.28 cm^2).

considerati patologici, rappresentando il 25 % percentile della popolazione normale.

Valori superiori a 0.25 cm^2 vengono ritenuti francamente patologici (10% percentile della popolazione normale)⁽⁶⁾. La misurazione è effettuata a livello ipsilaterale rispetto all'insonazione. Vi sono alcuni artefatti o pitfalls di cui è necessario tenere conto come la presenza del nucleo rosso che può talora erroneamente venire inglobato nella SN. Anche le arterie penetranti iperecogene o la riverberazione degli echi cisternali possono alterare la conformazione della SN. In tali casi l'esperienza dirimente dell'esaminatore è fondamentale.

Il Nucleo Rosso è individuabile come un ecosegnale tipo punto nei pressi della SN, più frequentemente in posizione anteriore e mediale; se esso è relativamente importante nella valutazione dei disturbi del movimento, la sua precisa individuazione è significativa nell'attribuire un significato di iperecogenicità alla SN. L'iperecogenicità del NR,

normalmente semiquantitativa, è associata alla sindrome delle gambe senza riposo⁽⁷⁾.

Il rafe mediano (RM) corrisponde a una linea iperecogena mediana che divide le due parti a farfalla del mesencefalo. Deve essere valutato bilateralmente; la sua assenza o discontinuità è considerata patologica ed è associata a disturbi depressivi⁽⁸⁾.

Il piano diencefalico è essenziale nella valutazione di un paziente con disturbi del movimento poiché consente la visualizzazione del terzo ventricolo, dei talami, del nucleo lenticolare (NL) e caudato (NC). Esso è ottenuto inclinando la sonda di 10-20° verso l'alto ed utilizzando come punto di reperi la ghiandola pineale che è normalmente calcificata e sulla linea mediana (Figura 2).

Le caratteristiche di ecogenicità delle strutture profonde mesencefalico nei disturbi del movimento sono riassunte nella Tabella I.

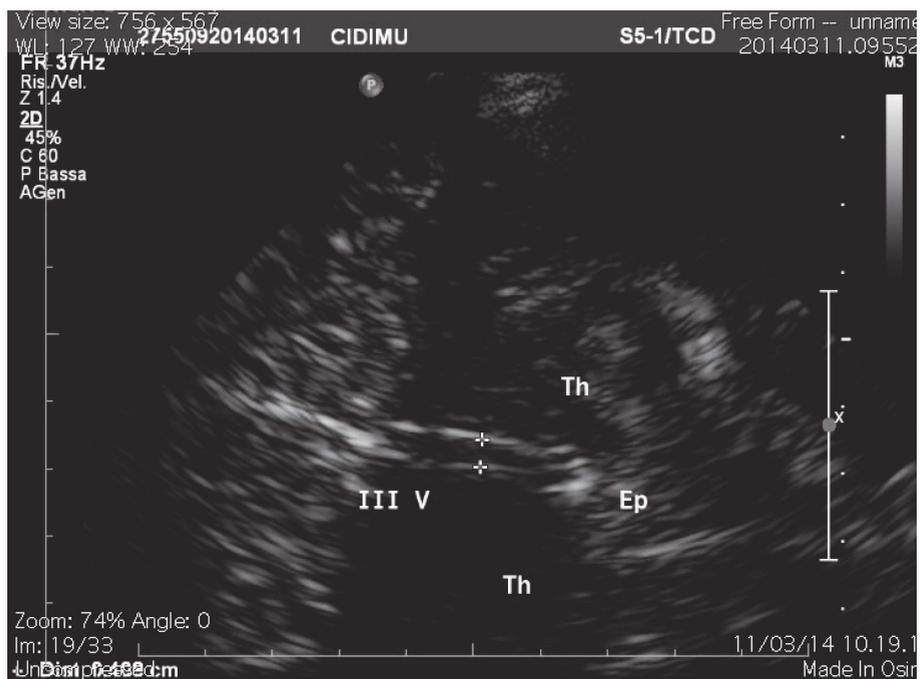


Figura 2. Ecografia cerebrale transcranica: piano diencefalico, scansione assiale in un soggetto sano. Si osservi il terzo ventricolo delimitato dai cursori, la Ghiandola Pineale (EP), i Talami (Th).

ECOGENICITÀ	CONDIZIONI ASSOCIATE
Iperecogenicità SN	Malattia di Parkinson Demenza a corpi di Lewy Degenerazione Corticobasale
Iperecogenicità NR	Restless Leg Syndrome
Ipoecogenicità del RM	Disturbi depressivi
Iperecogenicità NL	Distonia idiopatica Parkinsonismi atipici Malattia di Wilson
Iperecogenicità del NC	M. di Huntington

Tabella I.

Riproducibilità e affidabilità diagnostica

Numerosi studi hanno mostrato come l'ECT sia una metodica riproducibile con un'alta sensibilità e specificità nella diagnosi di malattia di Parkinson (MP) idiopatica⁽⁹⁾.

In particolare S. van de Loo e coll⁽¹⁰⁾ hanno studiato in cieco 22 soggetti affetti da MP e 10 controlli sani. Gli AA hanno trovato una significativa iperecogenicità nei pazienti affetti da MP (coefficiente di correlazione (ICC) 0.97 and 0.93 per i due emisferi rispettivamente ed una affidabilità intra-osservatore pari a 0.84 and 0.89. Il cut-off discriminativo ottimale è stato quello di 0.24 cm² (sensibilità 79%, specificità 81%).

Anche la predittività della ECT nella diagnosi differenziale tra MP idiopatica e Parkinsonismi atipici è elevata⁽¹¹⁾. In uno studio prospettico in cieco A. Gaensler e coll hanno seguito per un anno 60 pazienti affetti da una sindrome parkinsoniana non ancora del tutto definita nella fase di inclusione dei pazienti. La sensibilità dell'ECT alla baseline è stata del 90.7% e la specificità del 82.4%; il potere predittivo positivo è stato del 92.9% mentre l'accuratezza diagnostica del 88.3%.

La Scintigrafia ad emissione di fotone singolo (SPECT) e la Tomografia ad emissione di positroni (PET) sono utilizzate nello studio del sistema

neurotrasmettitoriale dopaminergico e sono sempre più largamente utilizzate nella diagnosi di M. di Parkinson e Parkinsonismi.

IL DAT-SPECT è usato come biomarker nella valutazione della progressione della MP mostrando un progressivo declino del ligando DAT striatale con l'evolversi della malattia. IL DATSCAN è una tecnica altamente sensibile (circa il 100%) per misurare il deficit dopaminergico nella MP⁽¹²⁾.

La correlazione tra ECT ed indagini funzionali scintigrafiche è molto stretta anche se queste due tecniche valutano aspetti complementari del fenomeno della degradazione neuronale e della relativa diminuzione dei neurotrasmettitori soprattutto dopaminergici.

Se l'iperecogenicità della SN rappresentasse un aspetto della degenerazione neuronale, l'incremento dell'area di SN+ dovrebbe aumentare con il progredire della malattia e correlare inversamente con la captazione del segnale DAT. Tre importanti studi hanno valutato questo problema^(13,14,15) giungendo alla conclusione, peraltro non univoca, che non vi è correlazione tra incremento del SN+ e ridotta captazione al DATSCAN; gli AA considerano dunque l'SN+ legato al deposito di FE⁺⁽¹⁶⁾ e un marcatore di vulnerabilità dei neuroni dopaminergici⁽⁶⁾. Ulteriori studi sono al riguardo necessari ma attualmente, vista anche la non elevata specificità del DATSCAN nella diagnosi di MP, si considera utile combinare le due metodiche, quella funzionale e quella ultrasonora, compensando in tale maniera le rispettive limitazioni.

Malattia di Parkinson e iperecogenicità della SN

La diagnosi di MP è ancora una diagnosi eminentemente clinica: i principali criteri diagnostici sono quelli della UK Brain Bank⁽¹⁷⁾ e quelli di Gelb⁽¹⁸⁾. I primi sono organizzati in tre steps che soddisfano, rispettivamente, i criteri di diagnosi di sindrome parkinsoniana, i criteri di esclusione, i criteri a supporto della diagnosi di MP. I criteri di Gelb richiedono, invece, la presenza di almeno 2 o 3 sintomi tra tremore a riposo, bradicinesia, rigidità a esordio unilaterale, l'esclusione di altre possibili cause di sindrome parkinsoniana e una risposta evidente alla somministrazione di L-dopa o dopaminoagonisti.

I criteri UK Brain Bank e i criteri di Gelb per malattia di Parkinson possibile e probabile hanno mostrato scarsa specificità (30-40%), il rischio dunque di un elevato numero di falsi positivi è alto.

Tuttavia l'accuratezza della diagnosi clinica di MP è piuttosto limitata. Solamente il 74% di soggetti che assumevano terapia antiparkinson soddisfacevano totalmente i criteri della UK DATA BRAIN BANK⁽¹⁹⁾. I dati provenienti dallo studio di popolazione DATATOP (Deprenyl and

tochopherolantioxidative therapy of Parkinson Disease) mostrano come la diagnosi di MP dovesse essere corretta dopo 7 anni da ulteriori dati clinici, di neuroimaging o anatomopatologici⁽²⁰⁾. Questa incertezza clinica diviene ancora più evidente se vengono presi in considerazione anche i dati post-mortem: la diagnosi di MP è stata confermata dalla presenza di Corpi di Lewy solamente in 76 pazienti su 100 con diagnosi di MP⁽²¹⁾ senza contare che si stima che oltre il 50% dei neuroni dopaminergici è perduto quando la presenza dei primi sintomi motori consentono la diagnosi di MP⁽²²⁾.

La diagnosi di MP è particolarmente complicata nelle fasi precoci di malattia quando non tutti i sintomi motori sono presenti o lo sono in maniera incompleta o sono presenti solamente i cosiddetti sintomi non-motori della malattia come deficit olfattivo, disordini del sonno (REM sleep Behaviour Disorder - RBD), depressione, costipazione. Tali sintomi, che possono divenire assai gravi nel decorso della malattia assumendo un ruolo particolare nella disabilità o nella qualità della vita, rispondono probabilmente ad un substrato neuroanatomico e neuropatologico complesso e diffuso⁽²³⁾.

La TAC cerebrale e la RM convenzionale dell'encefalo permettono l'esclusione delle s. parkinsoniane atipiche o di forme secondarie; tuttavia entrambe queste tecniche non evidenziano specifiche anomalie della MP⁽²⁴⁾. Assai più utili sono i dati funzionali del neuroimaging. La SPECT cerebrale anche in fasi assai precoci di malattia è in grado di rilevare un deficit della concentrazione dopaminergica spesso controlaterale al lato clinicamente maggiormente compromesso, talora bilaterale⁽²⁵⁾. Con il progredire della malattia, la PET è in grado di monitorare il deficit di dopamina e di differenziare pazienti con MP da controlli sani con un'accuratezza assai elevata circa il 90%⁽²⁶⁾.

L'esplorazione del mesencefalo mediante ECT si è rivelato un utile strumento diagnostico perché in oltre il 90% dei casi di MP è stata osservata una iperecogenicità della Sostanza Nera SN+^(27,28,29) (Figura 1). Questo pattern ecografico si è rivelato stabile nel corso della MP e non appare correlato alla durata o alla severità della MP utilizzando la scala di Hoehn e Yahr e UPDRS^(30,31,32).

Tale iperecogenicità è stata posta in relazione con l'incremento della concentrazione tissutale di ferro⁽³³⁾.

È importante segnalare che l'SN+ può essere ritrovata in circa il 10% di soggetti sani⁽³⁴⁾ e solamente nei soggetti anziani o molto anziani tale valore sembra essere maggiore⁽³⁵⁾. Non è ancora chiaro se vi sia una precisa e definitiva correlazione tra area della SN+ ed età⁽³⁶⁾ ma in ogni caso la presenza

di una SN+ consente di differenziare soggetti sani da pazienti affetti da MP con una elevata sensibilità e un potere predittivo positivo molto elevato.

L'uso dell'ECT è giustificato nella diagnosi differenziale con i parkinsonismi secondari (vascolari, metabolici, post-traumatici, idrocefalo) dove tale metodica fornisce importanti seppur indiretti elementi diagnostici e in particolare con i parkinsonismi atipici come l'Atrofia Multisistemica (AM), la Paralisi Soprannucleare Progressiva (PSP) o la Degenerazione Cortico-Basale (DCB)^(37,38).

In questi ultimi casi le tecniche di neuroimaging che mostrano lo stato funzionale del sistema nigro-striatale presinaptico (come per esempio 18F-dopa PET e il DAT SCAN) sono meno specifiche rispetto alla differenziazione MP e soggetti sani⁽³⁹⁾ anche includendo lo studio del neurone post-sinaptico con SPECT (123I iodobenzamide)⁽⁴⁰⁾. Per quanto l'impiego della 18F-FDG PET consenta di ottenere una migliore accuratezza diagnostica⁽⁴¹⁾ allo stato attuale non è ancora ben stabilito quanto precocemente tipiche alterazioni funzionali compaiano in tali malattie.

La RMN dell'encefalo mostra alterazioni sufficientemente tipiche. Nella AM si può osservare una atrofia putaminale, del peduncolo cerebellare medio, del ponte, del cervelletto (hot cross bun sign) o bordi putaminali iperintensi; nella PSP si può notare una atrofia del mesencefalo (segno del colibrì, del pinguino) e una dilatazione del terzo ventricolo. Nella DCB si osserva una atrofia corticale unilaterale.

Comunque questi segni sono l'espressione di una atrofia cerebrale avanzata e quindi la loro utilità nella diagnosi differenziale precoce è discutibile⁽⁴²⁾.

Tenuto conto di tutto ciò, l'impiego della ECT può fornire utili informazioni diagnostiche complementari verificando la presenza/assenza della SN+, della iperrecogenicità dei gangli della base e l'eventuale dilatazione del terzo ventricolo. I dati ultrasonori associati hanno evidenziato in una meta-analisi concernente 500 pazienti con MP, AM, PSP, DCB e cinque studi una sensibilità del 65-98%, una specificità del 70-100% ed un potere predittivo positivo del 84-100%⁽³⁸⁾.

Tali dati possono essere esaminati nel dettaglio nella Tabella II.

Negli ultimi anni sono stati particolarmente studiati gli aspetti genetici nella MP e sebbene nelle forme sporadiche di MP si osservi una moderata aggregazione di rischio nei consanguinei di circa due volte⁽⁴³⁾, alterazioni del sistema nigro-striatale o minime alterazioni cliniche (anche supportate da studi PET) sono assai più frequenti nei consanguinei. Visti questi presupposti l'impiego della ECT è un ottimo ambito di studio di queste complesse problematiche. P. Ruprecht-Dorfler e coll^(44,36) hanno studiato

Dati ECT	Malattia suggerita	Malattia esclusa	Sensibilità	Specificità	PPP
SN+	MP	AM o PSP	82-98%	70-100%	84-100%
SN normale	AM o PSP	MP	72%	98%	91-95%
SN normale e NL+	AM o PSP	MP	56-59%	99-100%	100%
Dilatazione III Ventricolo (> 10 mm)	PSP	MP	84%	98%	94 %
Legenda: SN+: ipercogenicità sostanza nera NL+: ipercogenicità nucleo lenticolare MP: Malattia di Parkinson AM: Atrofia multisistemica PSP: Paralisi Sopranucleare Progressiva					

Tabella II.

14 pazienti affetti da MP e 58 soggetti consanguinei mediante valutazioni cliniche, neuropsicologiche, neurosonologiche e con 18FDopa PET. Essi hanno osservato che 26 su 58 consanguinei presentavano una SN+ e che 24 mostravano lievi segni di rallentamento motorio. Per quanto questi dati debbano essere confermati da altri studi soprattutto longitudinali, l'ipotesi che, in soggetti sani, parenti di primo grado di pazienti con MP, una qualche degenerazione nigrostriatale possa essere invocata, è particolarmente cogente. Tale ipotesi sarebbe anche testimoniata dal riscontro di minime e sub-cliniche alterazioni cliniche e corroborata da una alterazione ecografica specifica, nei soggetti consanguinei di pazienti affetti da MP.

Numerosi studi hanno poi evidenziato in maniera concorde che nelle forme monogeniche di MP con alfa sinucleina, LRRK2, PINK1 DJ-1 l'area di ipercogenicità della sostanza nera era regolarmente maggiore che nei soggetti sani^(45,46,47).

Un altro importante ambito di impiego per l'ECT è rappresentato dalla diagnosi differenziale tra MP e Tremore Essenziale (TE). Quest'ultima malattia è il più comune disturbo del movimento dell'adulto con una prevalenza tra 2.8 e il 4 % negli adulti oltre i 40 anni⁽⁴⁸⁾. Soprattutto nelle fasi più iniziali la sua differenziazione dalla MP è spesso difficile ancorchè assai importante.

La diagnosi mancata o errata o sovra-diagnostica è assai comune⁽⁴⁹⁾ Inoltre l'incidenza del TE e della MP aumenta con l'età e quindi la loro coesistenza è possibile casualmente anche se alcuni studi riportano un'associazione significativa delle due condizioni morbose⁽⁵⁰⁾. Alcuni studi mostrano poi come il TE costituisca un fattore di rischio per la MP nella popolazione generale e studi di famiglie con TE hanno evidenziato un maggiore rischio di MP anche nei parenti di primo grado⁽⁵¹⁾.

Mentre la TAC cerebrale e la RM dell'encefalo non sono utili nella diagnosi di TE, l'impiego del DAT SCAN ha dimostrato di facilitare sensibilmente la diagnosi differenziale nei pazienti con tremore isolato con un'accuratezza diagnostica elevata⁽⁵²⁾. Tuttavia l'impiego di queste tecniche non è ancora molto diffuso per ragioni di costo, di diffusione delle macchine, di accessibilità.

L'ECT ha mostrato in numerosi studi una iperecogenicità della SN+ in circa il 90% dei pazienti con MP ma non in soggetti con TE^(53,54,55).

La prevalenza della SN+ nei pazienti con TE è simile a quella trovata nei soggetti sani il che indicherebbe un incremento del rischio di MP nel sottogruppo di pazienti affetti da TE con SN+.

Si può pertanto concludere che il reperto di normalità ecografica in soggetti con un incerto tremore anche posturale o d'azione e un lieve tremore a riposo, in genere permette la diagnosi di TE. In pazienti con tremore misto e SN+ si sarebbe maggiormente indirizzati ad una diagnosi di MP. In questo caso sono dirimenti ulteriori elementi clinici e il DAT SCAN.

Sulla base di un impiego della ECT sempre più diffuso, tenuto conto di un corpus di evidenze anche provenienti da studi controllati e metanalisi la EFNS ha prodotto all'interno di un documento di linee guida⁽⁵⁶⁾ uno statement concernente l'ecografia cerebrale transcranica.

L'impiego di tale tecnica ultrasonora viene raccomandato con un livello di evidenza A per la:

1. Diagnosi differenziale di MP, parkinsonismi atipici e parkinsonismi secondari
2. Diagnosi precoce di MP
3. Individuazione di soggetti a rischio

La Lega Italiana contro la M. di Parkinson, in un documento dell'Istituto Superiore di Sanità (Diagnosi e terapia della m. di Parkinson, Linee Guida 24, maggio 2013 ISS, Roma)⁽⁵⁷⁾ ha invece raccomandato l'impiego dell'ECT secondo un livello C suggerendone l'impiego all'interno di specifici protocolli di ricerca e motivando la raccomandazione sulla base della necessità di

esperienza nell'esecuzione dell'esame e della possibilità, ritenuta elevata, di una cattiva finestra acustica transtemporale.

L'ECT rappresenta una importante novità nell'ambito della diagnosi di MP e dei disturbi del movimento in genere, tuttavia è necessario tenere conto di alcuni aspetti non completamente delucidati: per esempio il significato della SN+ nella popolazione sana, il ruolo del ferro nel determinismo della SN+, le modalità di misurazione etc.

Su questi argomenti da qualche tempo si è aperto un dibattito nella comunità scientifica e in particolare all'interno della Società Interdisciplinare Neurovascolare Italiana (SINV) che ha promosso alcuni momenti di confronto in numerosi incontri (Congresso Nazionale SINV Biella 28-30 Nov. 2011; Simposio SNO Firenze 15-17 Maggio 2013; Simposio SIN Milano 2-5 Novembre 2013, Congresso Nazionale SINV Ragusa 14-16 Nov 2013).

Sulla base delle riflessioni scaturite è nato un protocollo di ricerca denominato UPDATE (Ultrasonic Parkinson Disease Assessment by Transcranial Echography) volto in particolare ad affrontare il problema della misurazione della SN+ e specificatamente all'elaborazione di un sistema di misurazione investigatore-indipendente.

L'obiettivo primario dello studio è quello di valutare la concordanza tra le misure dell'area di iperecogenicità della Substanza Nigra effettuate manualmente online secondo la procedura standard e le misure effettuate offline con procedura automatizzata utilizzando un software dedicato (MATH PARK) sviluppato in collaborazione con l'Azienda Intelligence in Medical Technology IMT di Parigi.

Lo studio, sperimentale su strumenti diagnostici, a carattere esplorativo, single-arm, con valutazioni ripetute e confronti intra-soggetto, si riferisce a 30 soggetti con MP idiopatica è stato approvato dal Comitato Etico dell'Ospedale di Reggio Emilia il 7 agosto 2013.

Conclusioni

Negli ultimi anni l'ECT ha guadagnato sempre maggiore attenzione ed interesse nella diagnostica dei disturbi del movimento come ad esempio, la distonia, la M. di Wilson, la RLS ma è soprattutto nella diagnosi della MP e dei Parkinsonismi (secondari ed atipici) che ha raggiunto il maggior grado di affidabilità e standardizzazione. I vantaggi di questa metodica sono costituiti dalla non invasività, dalla sua grande diffusione, dall'esplorazione in real time delle strutture profonde dell'encefalo, dalla breve durata dell'esame, dai costi non elevati, e dall'indipendenza dai movimenti dei pazienti. Tali

vantaggi possono essere di notevole aiuto nella valutazione complementare del paziente con altre tecniche di neuroimaging.

Vi sono anche dei limiti rappresentati dalla qualità della finestra acustica transtemporale. Negli individui di razza bianca essa è insufficiente o parzialmente sufficiente nel 5-20% dei casi. Il secondo limite, comune peraltro a tutte le tecniche diagnostiche, è legato all'esperienza e competenza dell'esaminatore. È necessario dunque prevedere uno specifico addestramento in centri qualificati che possano farsi carico di controllare una ragionevole curva di apprendimento.

Il terzo limite è di ordine tecnologico e fa riferimento alla necessità di utilizzare macchine di ultima generazione con software adeguati. In questo senso è ragionevole supporre che nel prossimo futuro saranno a disposizione sistemi intelligenti basati su una complessa analisi dell'eco-segnale della SN in grado di offrire nuovi insight sulla fisiopatologia della malattia di Parkinson permettendo anche misurazioni operatore indipendenti.

Allo stato delle cose l'ECT rappresenta una metodica non invasiva affidabile e sensibile in grado di individuare anomalie delle strutture profonde dell'encefalo non evidenziabili con altre tecniche di neuroimaging utili alla diagnosi dei disturbi del movimento dell'uomo.

BIBLIOGRAFIA

1. Aaslid R, Markwalder H, Nornes H. *Noninvasive transcranial doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries*. J Neurosurg 1982; 57: 769-774.
2. Seidel G, Kaps M, Gerriets T, Hutzelmann A. *Evaluation of the ventricular system in adults by transcranial duplex sonography*. J Neuroimaging. 1995; 5 (2): 105-108.
3. Becker G, Seufert J, Bogdahn U, Reichmann H, Reiners K. *Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography*. Neurology. 1995; 45 (1): 182-184.

4. Walter U, Kanowski M, Kaufmann J, Grossmann A, Benecke R, Niehaus L. *Contemporary ultrasound systems allow high-resolution transcranial imaging of small echogenic deep intracranial structures similarly as MRI: a phantom study.* Neuroimage. 2008; 40 (2): 551-558.
5. Walter U, Behnke S, Eyding J, Niehaus L, Postert T, Seidel G, Berg D. *Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art.* Ultrasound Med Biol. 2007; 33 (1): 15-25.
6. Berg D, Becker G, Zeiler B, Tucha O, Hofmann E, Preier M, Benz P, Jost W, Reiners K, Lange KW. *Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound.* Neurology. 1999; 53 (5): 1026-1031.
7. Godau J, Wevers AK, Gaenslen A, Di Santo A, Liepelt I, Gasser T, Berg D. *Sonographic abnormalities of brainstem structures in restless legs syndrome.* Sleep Med. 2008; 9 (7): 782-789.
8. Walter U, Hoepfner J, Prudente-Morrissey L, Horowski S, Herpertz SC, Benecke R. *Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders.* Brain. 2007; 130: 1799-1807.
9. Berg D, Siefker C, Becker G. *Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings.* J Neurol. 2001; 248 (8): 684-689.
10. van de Loo S, Walter U, Behnke S, Hagenah J, Lorenz M, Sitzer M, Hilker R, Berg D. *Reproducibility and diagnostic accuracy of substantia nigra sonography for the diagnosis of Parkinson's disease.* J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010; 81 (10): 1087-1092.
11. Gaenslen A, Unmuth B, Godau J, Liepelt I, Di Santo A, Schweitzer KJ, Gasser T, Machulla HJ, Reimold M, Marek K, Berg D. *The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study.* Lancet Neurol. 2008; 7 (5): 417-424.
12. Kajimoto Y, Miwa H, Kondo T. *Transcranial sonography in relation to SPECT and mIBG 2010: 49-62.* In "Transcranial Sonography in Movement Disorders" International Review of Neurobiology Vol 90 Ed Elsevier, London UK.
13. Doepp F, Plotkin M, Siegel L, Kivi A, Gruber D, Lobsien E, Kupsch A, Schreiber SJ. *Brain parenchyma sonography and 123I-FP-CIT SPECT in Parkinson's disease and essential tremor.* Mov Disord. 2008; 23 (3): 405-410.
14. Spiegel J, Hellwig D, Möllers MO, Behnke S, Jost W, Fassbender K, Samnick S, Dillmann U, Becker G, Kirsch CM. *Transcranial sonography and [123I]FP-CIT SPECT disclose complementary aspects of Parkinson's disease.* Brain. 200; 129 (Pt 5): 1188-1193.
15. Weise D, Lorenz R, Schliesser M, Schirbel A, Reiners K, Classen J. *Substantia nigra echogenicity: A structural correlate of functional impairment of the dopaminergic striatal projection in Parkinson's disease.* Mov Disord. 2009; 24 (11): 1669-1675.
16. Berg D, Grote C, Rausch WD, Mäurer M, Wesemann W, Riederer P, Becker G. *Iron accumulation in the substantia nigra in rats visualized by ultrasound.* Ultrasound Med Biol. 1999; 25 (6): 901-904.
17. Gibb WRG, Lees AJ. *The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease.* J Neurol, Neurosurg and Psych 1988; 51: 745-752.
18. Gelb DJ et al. *Diagnostic criteria for Parkinson disease.* Arch Neurol 1999; 56: 33-39.

19. Meara J, Bhowmick BK, Hobson P. *Accuracy of diagnosis in patients with presumed Parkinson's disease*. Age Ageing. 1999; 28 (2): 99-102.
20. Jankovic J, Rajput AH, McDermott MP, Perl DP. *The evolution of diagnosis in early Parkinson disease*. Parkinson Study Group. Arch Neurol. 2000; 57 (3): 369-372.
21. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. *Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992; 55 (3): 181-184.
22. Fearnley JM, Lees AJ. *Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity*. Brain. 1991; 114 (Pt 5): 2283-2301.
23. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. *Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease*. Neurobiol Aging. 2003; 24 (2): 197-211.
24. Seppi K, Poewe W. *Brain magnetic resonance imaging techniques in the diagnosis of parkinsonian syndromes*. Neuroimaging Clin N Am. 2010; 20 (1): 29-55.
25. Filippi L, Manni C, Pierantozzi M, Brusa L, Danieli R, Stanzione P, Schillaci O. *123I-FP-CIT semi-quantitative SPECT detects preclinical bilateral dopaminergic deficit in early Parkinson's disease with unilateral symptoms*. Nucl Med Commun. 2005; 26 (5): 421-426.
26. Brooks DJ. *morphological and functional imaging studies on the diagnosis and progression of Parkinson's disease*. J Neurol. 2000; 247 Suppl 2: 11-18.
27. Huang YW, Jeng JS, Tsai CF, Chen LL, Wu RM. *Transcranial imaging of substantia nigra hyperechogenicity in a Taiwanese cohort of Parkinson's disease*. Mov Disord. 2007; 22 (4): 550-5.
28. Ressler P, Skoloudik D, Hlustik P, Kanovský P. *Hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease*. J Neuroimaging. 2007; 17 (2): 164-167.
29. Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Benecke R. *Transcranial brain sonography findings in clinical subgroups of idiopathic Parkinson's disease*. Mov Disord. 2007; 22 (1): 48-54.
30. Berg D, Merz B, Reiners K, Naumann M, Becker G. *Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease*. Mov Disord. 2005; 20: 383-385.
31. Berg D, Siefker C, Becker G. *Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings*. J Neurol. 2001; 248: 684-689.
32. Mahlkecht P, Seppi K, Stockner H, Nocker M, Scherfler C, Kiechl S, Willeit J, Schmidauer C, Gasperi A, Rungger G, Poewe W. *Substantia nigra hyperechogenicity as a marker for Parkinson's disease: a population-based study*. Neurodegener Dis. 2013; 12 (4): 212-218.
33. Zecca L, Berg D, Arzberger T, Ruprecht P, Rausch WD, Musicco M, Tampellini D, Riederer P, Gerlach M, Becker G. *In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography: a new approach for early detection of substantia nigra damage*. Mov Disord. 2005; 20 (10): 1278-1285.
34. Berg D, Becker G, Zeiler B, Tucha O, Hofmann E, Preier M, Benz P, Jost W, Reiners K, Lange KW. *Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound*. Neurology. 1999; 53 (5): 1026-1031.

35. Behnke S, Double KL, Duma S, Broe GA, Guenther V, Becker G, Halliday GM. *Substantia nigra echomorphology in the healthy very old: Correlation with motor slowing*. Neuroimage. 2007; 34 (3): 1054-1059.
36. Schweitzer KJ, Behnke S, Liepelt I, Wolf B, Grosser C, Godau J, Gaenslen A, Bruessel T, Wendt A, Abel F, Müller A, Gasser T, Berg D. *Cross-sectional study discloses a positive family history for Parkinson's disease and male gender as epidemiological risk factors for substantia nigra hyperechogenicity*. J Neural Transm. 2007; 114 (9): 1167-1171.
37. Walter U, Dressler D, Probst T, Wolters A, Abu-Mugheisib M, Wittstock M, Benecke R. *Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic Parkinson disease*. Arch Neurol. 2007; 64 (11): 1635-1640.
38. Berg D, Godau J, Walter U. *Transcranial sonography in movement disorders*. Lancet Neurol. 2008; 7 (11): 1044-1055.
39. Burn DJ, Sawle GV, Brooks DJ. *Differential diagnosis of Parkinson's disease, multiple system atrophy, and Steele-Richardson-olszewski syndrome: discriminant analysis of striatal 18F-dopa PET data*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994; 57 (3): 278-284.
40. Seppi K, Schocke MF, Donnemiller E, Esterhammer R, Kremser C, Scherfler C, Diem A, Jaschke W, Wenning GK, Poewe W. *Comparison of diffusion-weighted imaging and [123I] IBZm-SPECT for the differentiation of patients with the Parkinson variant of multiple system atrophy from those with Parkinson's disease*. Mov Disord. 2004; 19 (12): 1438-1445.
41. Kwon KY, Choi CG, Kim JS, Lee MC, Chung SJ. *Diagnostic value of brain mRI and 18F-FDG PET in the differentiation of Parkinsonian-type multiple system atrophy from Parkinson's disease*. Eur J Neurol. 2008; 15 (10): 1043-1049.
42. Seppi K, Schocke MF. *An update on conventional and advanced magnetic resonance imaging techniques in the differential diagnosis of neurodegenerative parkinsonism*. Curr Opin Neurol. 2005; 18 (4): 370-375.
43. Marder K, Tang MX, Mejia H, Alfaro B, Côté L, Louis E, Groves J, Mayeux R. *Risk of Parkinson's disease among first-degree relatives: A community-based study*. Neurology. 1996; 47 (1): 155-160.
44. Ruprecht-Dörfler P, Berg D, Tucha O, Benz P, Meier-Meitingner M, Alders GL, Lange KW, Becker G. *Echogenicity of the substantia nigra in relatives of patients with sporadic Parkinson's disease*. Neuroimage. 2003; 18 (2): 416-422.
45. Hagenah JM, König IR, Becker B, Hilker R, Kasten M, Hedrich K, Pramstaller PP, Klein C, Seidel G. *Substantia nigra hyperechogenicity correlates with clinical status and number of Parkin mutated alleles*. J Neurol. 2007; 254: 1407-1413.
46. Xiong H, Wang D, Chen L, Choo YS, Ma H, Tang C, Xia K, Jiang W, Ronai Z, Zhuang X, Zhang Z. *Parkin, PINK1, and DJ-1 form a ubiquitin E3 ligase complex promoting unfolded protein degradation*. J Clin Invest. 2009; 119: 650-660.
47. Schweitzer KJ, Brüssel T, Leitner P, Krüger R, Bauer P, Woitalla D, Tomiuk J, Gasser T, Berg D. *Transcranial ultrasound in different monogenetic subtypes of Parkinson's disease*. J Neurol. 2007; 254: 613-616.
48. Dogu O, Sevim S, Camdeviren H, Sasmaz T, Bugdayci R, Aral M, Kalegasi H, Un S, Louis ED. *Prevalence of essential tremor: door-to-door neurologic exams in mersin Province, Turkey*. Neurology. 2003; 61: 1804-1806.

49. Schrag A, Münchau A, Bhatia KP, Quinn NP, Marsden CD. *Essential tremor: an overdiagnosed condition?* J Neurol. 2000; 247: 955-959.
50. Shahed J, Jankovic J. *Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease.* Parkinsonism Relat Disord. 2007; 13 (2): 67-76.
51. Payami H, Larsen K, Bernard S, Nutt J. *Increased risk of Parkinson's disease in parents and siblings of patients.* Ann Neurol. 1994; 36 (4): 659-661.
52. Scherfler C, Schwarz J, Antonini A, Grosset D, Valldeoriola F, Marek K, Oertel W, Tolosa E, Lees AJ, Poewe W. *Role of DAT-SPECT in the diagnostic work up of parkinsonism.* Mov Disord. 2007; 22 (9): 1229-1238.
53. Budisic M, Trkanjec Z, Bosnjak J, Lovrencic-Huzjan A, Vukovic V, Demarin V. *Distinguishing Parkinson's disease and essential tremor with transcranial sonography.* Acta Neurol Scand. 2009; 119: 17-21.
54. Doepp F, Plotkin M, Siegel L, Kivi A, Gruber D, Lobsien E, Kupsch A, Schreiber SJ. *Brain parenchyma sonography and 123I-FP-CIT SPECT in Parkinson's disease and essential tremor.* Mov Disord. 2008; 23 (3): 405-410.
55. Niehaus L, Savyer N, Webwe U, Hertel N, Trottenberg T, Kupsch A. *Brain parenchymal sonography in patients with essential tremor and Parkinson disease.* Cerebrovas. Dis. 2004 17 (Supp 4).
56. Berardelli A1, Wenning GK, Antonini A, Berg D, Bloem BR, Bonifati V, Brooks D, Burn DJ, Colosimo C, Fanciulli A, Ferreira J, Gasser T, Grandas F, Kanovsky P, Kostic V, Kulisevsky J, Oertel W, Poewe W, Reese JP, Relja M, Ruzicka E, Schrag A, Seppi K, Taba P, Vidailhet M. *EFNS/mDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease.* Eur J Neurol. 2013; 20: 16-34.
57. Istituto Superiore di Sanità. *Diagnosi e terapia della m. di Parkinson.* Linee Guida 24, maggio 2013 ISS, Roma.

IMPRONTE DIGITALI: PASSATO E PRESENTE DEL METODO DATTILOSCOPICO

Andrea Giuliano

Gabinetto Interregionale di Polizia Scientifica per il Piemonte e la Valle d'Aosta
di Torino

Parole chiave: *Impronte digitali*
Dattiloscopia
Identificazione personale

Key words: *Fingerprints*
Dactyloscopy
Personal identification

Riassunto

Le creste papillari sono uniche e immutabili; esse sono molto importanti nel campo dell'identificazione personale. La dattiloscopia sfrutta queste proprietà in tre distinti ambiti: riconoscimento degli alias, delle tracce papillari rilevabili dalla scena del crimine e del cadavere ignoto (sono esemplificati due casi di routine).

La dattiloscopia, grazie alla sua praticità e ai sistemi computerizzati (AFIS/APIS), è procedura molto diffusa, e non solo in ambito giudiziario. Ciò porta a sostenere l'utilità di istituire un'anagrafe dattiloscopica, votata al riconoscimento di ignoti e alla prevenzione di condotte illecite mediante sostituzione di persona.

Abstract

Friction ridges are unique and permanent; they are very important in the domain of personal identification. Dactyloscopy exploits these properties in three fields: alias, latents on the crime scene and unknown dead body (ex. two cases). Dactyloscopy, owing to its practicality and computerized systems (AFIS/APIS), is very diffused, not only in forensic. This fact supports the importance of a large scale database for missing persons and to prevent crimes.

Introduzione

Le creste papillari che caratterizzano la cute della mano e del piede sono segni distintivi, unici e immutabili. Siano impronte ottenute con inchiostro, siano tracce lasciate per semplice contatto sugli oggetti, questi caratteri trovano largo impiego in criminalistica e assurgono a metodologia di interesse giudiziario e medico-legale in tema di identificazione personale.

Da oltre cento anni le impronte sono sinonimo di identità⁽¹⁾, perché esse consentono di riconoscere il vivente, ancorché sotto false generalità, le tracce rilevabili dai luoghi di reato e il cadavere senza nome che nessuno reclama. Ciò porta a circoscrivere tre ambiti di utilizzo:

- I) quello specificamente identificativo, principalmente per soggetti sottoposti a controllo (per identificazione, per reato, ecc.) o per coloro le cui impronte sono rilevate per le procedure di verifica in materia di rilascio del permesso di soggiorno ovvero per il riconoscimento di *status*;
- II) quello di esame e di identificazione delle minute tracce che possono reperirsi, mediante accorgimenti e tecniche varie, sul luogo del reato e su oggetti attinenti;
- III) quello del riconoscimento del cadavere ignoto.

La Polizia Scientifica ha attivato da tempo un proprio servizio – lasciato di Salvatore Ottolenghi che fondò una vera e propria Scuola nel 1902⁽²⁾ – dedicato a tali questioni: ha così preso forma, anche in Italia, una branca criminalistica dai contorni propri, diffusamente nota come Dattiloscopia.

Identificazione del vivente

Il fotosegnalamento è processo agile che consente di fissare l'identità fisica di persone per le quali la legge prevede l'esecuzione di taluni rilievi cosiddetti segnaletici (fotografici, descrittivi, dattiloscopici e antropometrici), perché a fini di giustizia è necessario contare su un'identificazione certa, oggettiva, legata più alla persona fisica che alle sue dichiarazioni. Ciò consente di rubricare i trascorsi e di pervenire a riscontro in caso di futuro rilevamento.

I rilievi dattiloscopici – le impronte – si ottengono mediante accorta inchiostrazione delle mani e apposizione su schede cartacee (cartellini segnaletici); recentemente la tecnica dell'inchiostro⁽³⁾ ha lasciato il posto a quella mediante lettori ottici, apparecchi che rendono più rapide e agevoli le operazioni di rilevamento.

Le impronte sono uniche, ma vanno ricercate. Una classificazione manuale per ritrovare le impronte fu concepita dal piemontese Giovanni Gasti, padre

della dattiloscopia italiana e collaboratore di Ottolenghi, l'appassionato maestro di quella onorata generazione⁽⁴⁾. Intorno al Duemila le ricerche dattiloscopiche hanno iniziato ad avvalersi di sistemi computerizzati – AFIS (Automated Fingerprint Identification System) e APIS (Automated Palmprint Identification System) – che consentono di interagire direttamente a monitor⁽⁵⁾.

In Italia ha luogo la correlazione costante con le impronte presenti nell'archivio nazionale (Casellario centrale di identità del Ministero dell'Interno). La gestione dei soggetti fotosegnalati e dei loro alias, che già negli anni Novanta permetteva di poter contare su un numero identificativo di elencazione⁽⁶⁾, oggi consente alla Polizia Scientifica di generare il CUI (Codice Univoco Identificativo), alfanumerico che fissa l'elenco dei precedenti dattiloscopici di una persona sottoposta a fotosegnalamento.

È noto che il disegno papillare può essere disturbato da eventi di natura diversa. Alterazioni della cute possono trovare origine nelle lievi lesioni che le mani si procurano nelle normali attività quotidiane; altre sono esiti di patologie della cute o effetti collaterali di particolari farmaci. Sono da registrare anche le complicanze per attività lavorative gravose dove, ad esempio, sia costante l'esposizione all'acqua o ad agenti irritanti (acidi, solventi ecc.), oppure quelle che concernono le impronte di soggetti in là con gli anni. Impronte difettose, peraltro, possono essere provocate, molto semplicemente, da cattiva pratica nell' eseguirne la rilevazione, attività non difficile, ma che richiede professionalità.

Fatti salvi questi esiti, sono purtroppo note pratiche dolose per tentare di cancellare il disegno papillare dai polpastrelli così da rendere difficoltoso se non impossibile il riconoscimento dei trascorsi dichiarati sotto falso nome: dalle abrasioni, alle ustioni, all'impiego di acidi, sono diversi i casi di individui che hanno provato a cancellare i caratteri papillari tanto che alcuni episodi, per la loro bizzarria, sono entrati a pieno titolo nella storia della criminalistica poiché chi se ne è reso protagonista ha praticato interventi davvero drastici, come il farsi trapiantare la cute del torace ai polpastrelli⁽⁷⁾.

Il fenomeno è recentemente tornato alla ribalta in Italia laddove taluni, per evitare che i propri trascorsi ne confermassero le recidive, hanno utilizzato metodi diversi per “abradere” i propri polpastrelli sino a impedire il riconoscimento se questo si fosse basato solo sulla lettura delle impronte digitali. A Torino l'affaire è assurto alle cronache stante l'elevato numero di individui che eludevano il riconoscimento con alcuni dolorosi escamotage: costoro vennero ribattezzati *fantasmi senza nome*.

Un problema che ha trovato soluzione sul tavolo di lavoro dei dattiloscopisti torinesi. Poiché in questi soggetti i palmi apparivano solitamente risparmiati dalle alterazioni, i riconoscimenti si ottennero grazie all'accorto utilizzo del sistema APIS, specifico per le ricerche delle impronte palmari⁽⁸⁾.

Il fenomeno ha poi portato a inserire nell'ordito penale una norma scritta proprio per punire tali pratiche laddove se ne riscontri l'intenzionalità (articolo 495 ter codice penale).

Identificazione delle tracce papillari

È nota la possibilità di evidenziare tracce papillari sulla scena del crimine oppure su reperti attinenti.

Se le mani sono pulite, l'impronta non sarà immediatamente visibile, poiché costituita essenzialmente da sudore: sono quelle che si dicono impronte latenti e che necessitano di alcuni accorgimenti per poter essere evidenziate. In altri casi l'impronta si renderà visibile perché le creste papillari lasceranno il loro disegno per asportazione. Si avranno invece degli stampi modellando una superficie cedevole, come ad esempio l'argilla. Il disegno sarà subito percepibile anche se si tocca qualcosa con le mani sporche: in questi casi si parla di impronte per apposizione⁽⁹⁾.

Poiché solitamente si tratta di toccate frammentarie, e talora sovrapposte, è necessario che le tracce papillari siano sottoposte a un rigoroso controllo per stabilirne l'utilizzabilità per future comparazioni. Le tracce papillari ritenute utili saranno poi confrontate con le impronte di persone che hanno avuto motivo di venire a contatto con i luoghi (cosiddette impronte per esclusione) e con quelle di eventuali indagati (confronti per sospetto). Le tracce ancora da riconoscere passano poi alla fase di ricerca. Questa ricerca è condotta anche attraverso i sistemi computerizzati (AFIS/APIS). Ciò consente di "interrogare" il patrimonio dattiloscopico del Casellario centrale di identità. Ogni risultanza proposta dai sistemi richiede una peculiare verifica eseguita dal dattiloscopista.

In Italia, l'identità – tra traccia e impronta in archivio – è accolta dalla giurisprudenza al raggiungimento di un certo numero di caratteri (minuzie) ritrovati comuni, per forma e posizione, in assenza di dissomiglianze non oggettivamente spiegabili⁽¹⁰⁾. All'estero esiste anche una diversa valutazione che prescinde da un numero minimo e stima le analogie ispirandosi ad un concetto che molti definiscono olistico, di più ampia visione⁽¹¹⁾.

Nel campo del riconoscimento delle tracce sul luogo del reato la dattiloscopia si attesta a metodica assai valida e pratica, e foriera di numerosi

pronti risultati. In tale contesto, tuttavia, è bene precisare che l'impronta prova la sola "presenza"; le eventuali responsabilità dovranno essere valutate nel più ampio contesto investigativo e probatorio.

Identificazione del cadavere

Sin dagli albori del metodo dattiloscopico, l'utilizzo delle impronte si è diffuso anche nel riconoscimento del cadavere ignoto, ancorché in avanzato stato di decomposizione oppure in preda ad altri fenomeni. La dattiloscopia, peraltro, è tra le procedure specifiche anche quando i cadaveri da identificare sono tragicamente numerosi, in quelli che si definiscono disastri di massa (mass disasters)⁽¹²⁾.

Le tecniche per rilevare le impronte al cadavere sono le più varie, dal semplice impiego dell'inchiostro da stendere sui polpastrelli, alla fotografia diretta della cute, ai lettori ottici, ad altre più severe e complesse⁽¹³⁾. Si presenta, in tema, un quadro straordinariamente composito, frutto di studi ed esperienze. Ottenute poi le impronte, le ricerche sono eseguite ancora attraverso AFIS o mediante APIS laddove dal cadavere si siano ricavate solo quelle dei palmi.

Fa riflettere il riscontro di campo: la realtà di un comune Gabinetto di Polizia Scientifica porta a constatare che oggi, quando il normale riconoscimento *de visu* non sia possibile o non sia avvenuto, l'Autorità non tarda a chiedere che si proceda alla rilevazione delle impronte per un confronto con quelle archiviate nel Casellario nazionale, sapendo di poter contare su risposte che nella straordinaria normalità sono fornite nella stessa giornata di effettuazione dei rilievi in obitorio.

È evidente che il problema del riconoscimento del cadavere ignoto è intimamente connesso a quello delle persone scomparse; da tempo si discutono modelli e sistemi per interfacciare i dati degli scomparsi e quelli ricavati dal cadavere ignoto in occasione del rinvenimento⁽¹⁴⁾. A fronte di ciò, il metodo dattiloscopico, grazie ai sistemi AFIS e APIS, rappresenta una pratica ed economica risposta anche per questo genere di problemi.

Possono farsi due semplici esempi tratti da una più ampia casistica di servizio. Uno riguarda un cadavere macerato, restituito dalle acque del Po dove aveva soggiornato per settimane: la rilevazione di un'impronta, risparmiata dai fenomeni, ha consentito di pervenire a riscontro nel sistema AFIS. Un altro concerne uno sconosciuto, giunto in coma presso struttura ospedaliera, per il quale il titolare del competente Commissariato di Pubblica Sicurezza non tarda a chiedere il nostro intervento: letti i polpastrelli, è subito

dato nome trattandosi di impronte già presenti in archivio. In entrambi i casi il riscontro all'Autorità è fornito a ore dalle rispettive richieste di intervento e comparazione.

Riflessioni conclusive

La dattiloscopia eccelle nei diversi ambiti in cui è chiesto il suo servizio, sia che si parli di riconoscimento, sia che si parli di tracce sul luogo del reato, sia che si parli di cadavere senza nome, e questo in forza a principi chiari e determinati.

La dattiloscopia è un sistema di identificazione attivo 7 giorni su 7, nell'arco delle 24 ore, funzionate in ambito nazionale e che può contare su un imponente archivio di riscontro dove operare ricerche oggi rese più esaustive e complete dalle funzionalità dei nuovi sistemi computerizzati.

Impronte digitali tanto pratiche da essere state adottate per gli usi più diversi, dall'autenticazione biometrica, alle transazioni commerciali. E straordinari i risultati nell'utilizzo dell'impronta nei documenti di riconoscimento, soprattutto per le questioni legate alla circolazione delle persone da uno Stato a un altro, quali l'ingresso, il soggiorno, l'asilo.

E un ulteriore passo in avanti si potrebbe fare se la normativa si ampliasse andando a considerare, anche in Italia, la possibilità di una più estesa rilevazione delle impronte digitali a tutti i cittadini⁽¹⁵⁾. Sono innumerevoli le voci che si sono levate in tal senso, sia dai primi fautori della dattiloscopia, sia, al presente, dagli addetti ai lavori, dai giuristi e dalle associazioni maggiormente interessate al tema delle persone scomparse⁽¹⁶⁾. Un'*Anagrafe dattiloscopica*, peraltro, risulterebbe assai utile anche nel prevenire e arginare la piaga delle condotte illecite messe in atto mediante sostituzione di persona.

Si ringrazia il personale del Gabinetto Interregionale di Polizia Scientifica per il Piemonte e la Valle d'Aosta di Torino (dirigente Domenico Albano).

BIBLIOGRAFIA

1. Galton F. *Finger Prints*. Macmillan & Co., 1892, London.
2. Ottolenghi S. *Trattato di Polizia Scientifica. Identificazione fisica applicata alla medicina e alle funzioni di polizia*. Società Editrice Libreria, 1910, Milano.
3. Ministero dell'Interno, Direzione Generale di P.S., Scuola di Polizia Scientifica e Servizio di Segnalamento. *Istruzioni per il segnalamento dattiloscopico*. Tip. Bodoni, 1910, Roma.
4. Gasti G. *L'identification dactyloscopique et le système italien de classification*. Comptes-Rendus du VIe Congrès International d'anthropologie criminelle. 1908; 321-336.
5. Komarinski P. *Automated Fingerprint Identification Systems (AFIS)*. Elsevier Academic Press, 2005, Burlington.
6. Camposano R, De Porcellinis P. *Il segnalamento di polizia*. Direzione Centrale della Polizia Criminale, Servizio Polizia Scientifica, 2000, Roma.
7. Morland N. *La criminologia scientifica*. G. Casini Editore, 1953, Roma.
8. Giuliano A. *Soggetti non identificabili per impronte digitali illeggibili: metodo risolutivo di comparazione fra impronte palmari (APIS) impiegato con successo dalla Polizia Scientifica*. *Minerva Medicoleg.* 2008; 128: 9-18.
9. Paceri R. *La Polizia Scientifica. Guida alle indagini tecniche di polizia*. Laurus, 1978, Firenze.
10. Giuliano A. *In tema di prova dattiloscopica*. *Il Foro It.* 2013; CXXXVIII: 297-301.
11. The Report of the International Association for Identification, Standardization II Committee. September 30, 2010.
12. Interpol. *Disaster Victim Identification Guide*. 2009.
13. Grande A, Tancredi DM. *metodologia medico legale per l'identificazione dattiloscopica del cadavere*. Società Editrice Universo, 2001, Roma.
14. Cattaneo C, Giovanetti G, Porta D, Marinelli E, D'Agostino N, Grandi M. *Il problema del cadavere sconosciuto visto attraverso uno studio retrospettivo di nove anni (345 casi): un problema ancora e sempre da risolvere*. *Minerva Medicoleg.* 2005; 125: 9-18.
15. Conso G. *Impronte digitali da generalizzare*. *Archivio Pen.* 1975; XXXI: 95-97.
16. Giuliano A. *Su di un caso di identificazione di cadavere carbonizzato: perdurante validità della tecnica dattiloscopica e importanza di una banca dati non soltanto «criminale»*. *Riv. It. Med. Leg.* 2011; 6: 1771-1780.

I MICROBIOTA E LA SALUTE: DALL'UOMO ALLE PIANTE E VICEVERSA

Paola Bonfante, mara Novero

Dipartimento di Scienze della Vita e Biologia dei Sistemi - Università di Torino

Parole chiave: *Piante*
microbiota
Salute
Funghi
Associazioni simbiotiche

Key words: *Plants*
microbiota
Health
Fungi
Symbiotic associations

Riassunto

Un numero sempre crescente di dati sperimentali dimostra come lo stato di salute di un organismo, sia animale sia vegetale, dipenda dalle comunità microbiche associate. Oggi sappiamo che un corpo umano contiene dieci volte più cellule batteriche che umane e le centinaia di specie diverse di batteri che tappezzano la nostra pelle e le nostre cavità non sono viaggiatori clandestini, ma regolano molte delle nostre funzioni. Essi costituiscono il microbioma umano, una straordinaria sorgente di diversità individuale che controlla funzioni vitali come l'immunità, l'obesità o l'invecchiamento. Lo scopo della nota è quello di illustrare come anche le piante interagiscano con migliaia di microorganismi che vivono nella rizosfera o sulle foglie. Lo sviluppo delle nuove tecnologie basate su piattaforme che permettono un rapido ed esteso sequenziamento (Next Generation Sequencing) ha permesso di dare un nome a molti di questi microorganismi. Molti studi attuali hanno però semplificato la complessità del microbioma considerando solo gli organismi procarioti. Al contrario, i funghi sono componenti essenziali del microbioma e tra quelli benefici un ruolo ben noto è attribuito a quelli che agiscono nel biocontrollo

dei patogeni e ai saprotrofi che favoriscono il riciclo di nutrienti: tuttavia, i primi attori sono sicuramente i funghi micorrizici. Essi sono cruciali per la salute e produttività delle piante. Studiare che cosa accade nel suolo permetterà di individuare soluzioni innovative ai problemi che la scienza deve oggi risolvere per rispondere alle sfide del futuro.

Abstract

A growing body of experimental evidence shows that the health status of an organism both animal and plant depends on the microbial communities associated with it. Today we know that a human body contains ten times more bacterial than human cells, and hundreds of different bacterial species cover our skin and our cavities, not as illegal travelers, but as crucial regulators of our physiology. They are the human microbiota, an extraordinary source of individual diversity that controls vital functions such as immunity, obesity or aging. The purpose of the report is to illustrate how plants also interact with thousands of microorganisms living in the rhizosphere or on leaves. The development of new technology-based platforms that allow rapid and extensive sequencing (so-called Next Generation Sequencing) has allowed us to identify many of these microorganisms. However, the study of plant microbiota is often limited to the investigation of prokaryotic organisms. In contrast, fungi are essential components and between them a well-known role is attributed to the fungi that act in the biocontrol of pathogens, and to the saprotrophs that allow the recycling of nutrients: however, the main actors are definitely the mycorrhizal fungi. They are crucial actors in plant health and productivity. To study what happens in the soil will help identify innovative solutions to the challenges that Science has currently to face.

Le comunità dei microrganismi (microbiota) che vivono in associazione con un individuo rappresentano oggi un tema scientificamente molto caldo: basta digitare le parole microbiota/microbiome su Google, che in 0.20-0.40 secondi emergono oltre 2 milioni e mezzo di risultati. Questo mare di informazioni è basato su un numero sempre crescente di studi che dimostrano come lo stato di salute di un organismo, sia animale sia vegetale, dipenda dalle comunità microbiche stabilmente associate. A partire dal lavoro seminale di Eckburg e collaboratori del 2005 su *Science*⁽¹⁾, oggi sappiamo che un corpo umano contiene dieci volte più cellule batteriche che umane e le centinaia di specie diverse di batteri che tappezzano la nostra pelle e le nostre cavità non sono viaggiatori clandestini, ma regolano molte delle nostre funzioni. Essi costituiscono il microbiota umano, una straordinaria sorgente di diversità individuale che interviene in tutti i fenomeni vitali dall'immunità, all'invecchiamento e che coopera per innescare determinate condizioni metaboliche (ad esempio l'obesità). Ogni giorno le maggiori riviste scientifiche portano nuovi risultati che dimostrano l'impatto di questo secondo genoma sulla nostra salute. Per meglio caratterizzarlo, un progetto americano <http://americangut.org/wordpress> si pone come obiettivo quello di fornire una mappa microbica ai cittadini (più di mille individui) che hanno offerto i loro campioni, ponendo attenzione alla dieta, all'età, al genere, allo stato di salute, e all'attività fisica. Sorprendentemente il genere non sembra avere molta influenza sulla biodiversità delle comunità batteriche che sono comunque dominate dai Firmicutes, che includono *Clostridium* e *Lactobacillus*, e dai Bacteroidetes con *Bacteroides* e *Prevotella* come generi dominanti. Tuttavia, le popolazioni variano molto di più a seconda dei distretti considerati (intestino, pelle, bocca). Alcuni partecipanti hanno dato il permesso di rendere pubblici i loro dati permettendo un diretto confronto con altri: tra questi è interessante il caso di Michael Pollan per definizione onnivoro⁽²⁾ il cui microbioma sembra essere molto sensibile alle terapie antibiotiche. La cosiddetta paleodieta è un altro fattore che ha grande impatto, confermando l'idea un po' banale che noi siamo anche quello che mangiamo. Le conclusioni di questo studio sono tuttavia assai interessanti: sembra davvero che una ridotta diversità delle comunità batteriche sia associata a un certo grado di malattie, non diversamente da quanto accade negli ecosistemi.

Dai microbi coltivabili a quelli non coltivabili

Da un punto di vista tecnico gli studi di environmental microbiology parlano di “Microbiota” quando si riferiscono ad una particolare comunità di microbi che vengono identificati in un ambiente (ad esempio, tutti i batteri tassonomicamente conosciuti che sono presenti nell’intestino umano). Al contrario per “Microbioma” si intende il complesso dei geni che i microbi contengono e quindi le funzioni ad essi associate. Indipendentemente dal tipo di informazione che i due termini contengono, essi originano dall’applicazione di nuove tecniche di sequenziamento che vanno sotto il nome di Next Generation Sequencing. Queste tecniche si basano su un concetto molto importante: fino alla fine del XX secolo la microbiologia si basava fondamentalmente sui microbi che crescono nelle capule Petri e che offrono un materiale omogeneo e studiabile direttamente, permettendo di applicare il postulato di Koch. Tuttavia a partire dai pionieristici lavori di Craig Venter sulla biodiversità nascosta in una goccia del mar dei Sargassi⁽³⁾, si è imposta l’idea che i microbi presenti siano per lo più non coltivabili e quindi la loro identificazione e il loro studio devono by-passare il problema di non disporre di colture microbiche che crescono in piastra.

Decifrare le sequenze di DNA è essenziale per quasi tutti i settori della ricerca biologica. Con l’avvento del metodo Sanger, basato sull’elettroforesi capillare (CE), gli scienziati hanno acquisito la capacità di ottenere le informazioni genetiche da qualsiasi sistema biologico. Questa tecnologia è diventata ampiamente adottata nei laboratori di tutto il mondo, anche se ha limitazioni intrinseche in velocità e risoluzione, che spesso impediscono agli scienziati di ottenere le informazioni essenziali di cui hanno bisogno. Per superare questi ostacoli, si segue oggi una nuova tecnologia detta Next-Generation Sequencing (NGS), che offre un approccio fondamentalmente diverso dal sequenziamento Sanger e che ha avviato una vera rivoluzione nella scienza genomica. In cinque anni dall’introduzione della tecnologia NGS si è verificata una profonda trasformazione nel modo in cui gli scienziati estraggono informazioni genetiche dai sistemi biologici, ottenendo una visione straordinariamente ampia sul genoma, trascrittoma e epigenoma di qualsiasi specie di organismo vivente. La NGS ha catalizzato una serie di innovazioni importanti, portando ad importanti avanzamenti nei settori scientifici più ampi, dalle malattie umane all’agricoltura e alla biologia evolutiva. In linea di principio, il concetto alla base della tecnologia NGS è simile a quello della Sanger: vengono identificate sequenzialmente le basi di un frammento di DNA tramite i segnali emessi da ciascun frammento che viene ri-sintetizzato

a partire dal filamento stampo di DNA. Nella NGS il processo però non è limitato ad un solo frammento, ma è esteso a milioni di frammenti attraverso milioni di reazioni condotte parallelamente. Questo progresso consente un rapido sequenziamento di ampi tratti di coppie di basi di DNA che abbracciano interi genomi, e di produrre centinaia di gigabases di dati in una unica corsa di sequenziamento. Per illustrare come funziona questo processo, si consideri un singolo DNA genomico (gDNA) del campione. Il gDNA viene dapprima frammentato in una libreria di piccoli segmenti che sono uniformemente ed accuratamente sequenziati in milioni di reazioni parallele. I dati così ottenuti vengono quindi riassemblati utilizzando, se disponibile, un genoma di riferimento noto come impalcatura (resequencing), o in assenza di un genoma di riferimento (de novo sequencing) (per approfondimenti vedere ad esempio <http://www.youtube.com/watch?v=womKfikWlxM>).

La quantità di dati prodotta dal NGS è imponente: nel 2007, una sola corsa di sequenziamento poteva produrre un massimo di circa un GigaBase (Gb) di dati. Nel 2011 si era già raggiunto un terabase (Tb) di dati con un aumento di mille volte in quattro anni. Con tali capacità, le piattaforme di NGS permettono ai ricercatori di sequenziare più di cinque genomi umani in un'unica corsa, con dei costi molto più favorevoli rispetto a quelli di alcuni anni fa.

La natura potente e flessibile della NGS è ora alla base di molte aree di studio, diventando uno strumento indispensabile per la ricerca biologica: in questo nuovo contesto i progetti dei microbiota sono diventati una realtà accessibile a molti laboratori.

Il Plant Microbiota

Allo stesso modo degli organismi animali le piante interagiscono con migliaia di microorganismi che vivono nella rizosfera, la regione del suolo che viene influenzata dalle attività radicali, o sulle foglie, la cosiddetta fillosfera. I numeri del microbiota vegetale sono assai elevati: si sono evidenziati fino a 10^{11} cellule microbiche per grammo di radice.

Da sempre biologi vegetali e microbiologi hanno studiato l'impatto dei microorganismi sulle piante, ma anche per il mondo delle piante la chiave di volta del cambiamento è stata l'applicazione delle NGS. Nel numero di Agosto 2012, Nature ha dedicato la copertina proprio ai microorganismi che colonizzano la rizosfera delle piante, grazie a due lavori che hanno portato all'identificazione e alla caratterizzazione del microbiota di *Arabidopsis thaliana*: la pianta modello della biologia vegetale^(4,5). Nel giro di un anno

i contributi in questo settore si sono decuplicati. Una bellissima review⁽⁶⁾ riassume i punti più salienti finora ottenuti: la composizione filogenetica delle comunità associate alle piante è definita da relativamente pochi phyla di batteri, tra cui Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes, e Proteobacteria. Viene suggerito un processo di selezione in due fasi in cui la microflora batterica delle radici dapprima si differenzia dal bioma presente nel terreno circostante tramite un processo mediato dalla rizodeposizione; successivamente la nicchia rizosferica alimenta specifiche comunità interagendo con il genotipo dell'ospite. In conclusione, il microbiota sia della foglia che della radice è utile alla pianta perché contiene batteri che forniscono una protezione indiretta ai patogeni.

Lo studio del microbiota ha però spesso portato a semplificare la complessità del sistema come se fosse costituito essenzialmente da organismi procarioti. Al contrario, nel caso del plant microbiota i funghi sono componenti essenziali e – tra quelli benefici – un ruolo ben noto è attribuito ai funghi che agiscono nel biocontrollo dei patogeni⁽⁷⁾, o ai saprotrofi che favoriscono il riciclo di nutrienti⁽⁸⁾ o ancora ai funghi micorrizici che sono attori di primo piano.

I funghi micorrizici sono un gruppo molto diversificato di miceti che appartengono a diversi taxa fungini e che stabiliscono delle associazioni simbiotiche definite come micorrize con le radici di quasi tutte le piante che si trovano sulla terra. La funzione ormai riconosciuta per queste simbiosi è che la pianta migliora la sua nutrizione minerale, registrando un effetto positivo sulla sua crescita, cedendo in cambio zuccheri al fungo. Grazie alla simbiosi micorrizica, la pianta risulta essere più resistente a stress biotici o abiotici, aumenta la tolleranza alla mancanza di acqua o alla presenza di inquinanti, e porta a una riduzione della sua suscettibilità ai più comuni agenti patogeni. Lo scambio equilibrato tra i due partner è ora descritto come un mercato biologico dove ognuno dei due partner ha la giusta ricompensa⁽⁹⁾.

Tra i molteplici tipi di simbiosi micorriziche, quella arbuscolare (AM) è il tipo più diffuso, dal momento che si trova in oltre l'80% delle piante terrestri e coinvolge come funghi simbiotici i Glomeromycota, un antico phylum che si è coevoluto con le piante da almeno 450 milioni di anni⁽¹⁰⁾. I funghi AM contribuiscono alla diffusione delle sostanze nutritive dal terreno alle piante, aumentando così la loro produttività e conferendo resistenza allo stress. Allo stesso tempo, come biotrofi obbligati, essi non possono crescere in coltura pura, ma dipendono dalla pianta per la loro vitalità e in particolare per i carboidrati. La loro unicità è dovuta anche ad

altre caratteristiche biologiche: il concetto di specie è mal definito in questo gruppo fungino e riflette un alto grado di variabilità genetica e funzionale; situazione che ha anche portato a difficoltà nella definizione della loro posizione filogenetica. Sulla base del genoma di *Rhizophagus irregularis*, un fungo ubiquitario che è stato il primo fungo AM sequenziato^(11,12), si può affermare che i Glomeromycota siano più vicini ai Mucormycotina, un gruppo fungino basale, che non agli Asco- e Basidiomiceti⁽¹³⁾. Una caratteristica particolare è il fatto che le spore e le ife contengono migliaia di nuclei e questo rende gli approcci genetici classici del tutto inadatti. Infine molti funghi AM contengono endobatteri nel loro citoplasma, e questo porta ad un aumento inatteso della loro complessità genetica^(14,15). D'altra parte, la disponibilità di strumenti genetici e informazioni genomiche per diverse piante ospiti, hanno messo in luce i molteplici aspetti delle interazioni pianta-fungo, tra cui il processo di colonizzazione delle radici, la comunicazione tra i simbionti e il contributo di ciascun partner al funzionamento dell'associazione⁽¹⁶⁾.

I funghi AM sono una componente importante del microbiota vegetale, in quanto sono importanti determinanti della biodiversità vegetale, della variabilità degli ecosistemi e della produttività vegetale⁽¹⁷⁾. Dati i loro potenziali effetti benefici, è essenziale comprendere i fattori che controllano l'assemblaggio, la distribuzione e le dinamiche dei funghi AM al fine di individuare i principali driver delle comunità microbiche in ecosistemi naturali e agricoli, e di monitorare e massimizzare le loro funzioni sull'ecosistema. In questo contesto due progetti attualmente in corso nei nostri laboratori (Risinnova e Mycoplant) hanno lo scopo di identificare le comunità microbiche, associate a due piante che hanno grande interesse per l'economia nazionale, il riso e il pomodoro rispettivamente, e che – nello stesso tempo – sono piante modello, grazie al sequenziamento dei loro genomi e del numero di mutanti disponibili. Attraverso l'uso delle NGS da una parte stiamo osservando come nel riso le comunità batteriche e fungine, comprensive anche dei funghi simbionti, siano molto sensibili non solo alla nicchia ecologica (suolo vs radice), ma anche alla procedura agronomica (P. Abbruscato, E. Lumini et al, unpublished). Nel ciclo di produzione il riso alterna fasi in asciutta a quelle in sommersione: analisi della biodiversità unite a osservazioni di sommersione simulata in microcosmi dimostrano che la sommersione fa praticamente scomparire i funghi AM dalle radici⁽¹⁸⁾, mentre essi permangono nella rizosfera circostante. Nel modello pomodoro, il disegno sperimentale prevede di capire come diversi genotipi di pomodoro (ad esempio resistenti o no a patogeni) possano influenzare il microbiota, e

al contrario come suoli con diverse caratteristiche strutturali provenienti da aree geografiche diverse contengano un diverso microbiota, e possano quindi influenzare lo stato di salute della pianta (Figura 1).

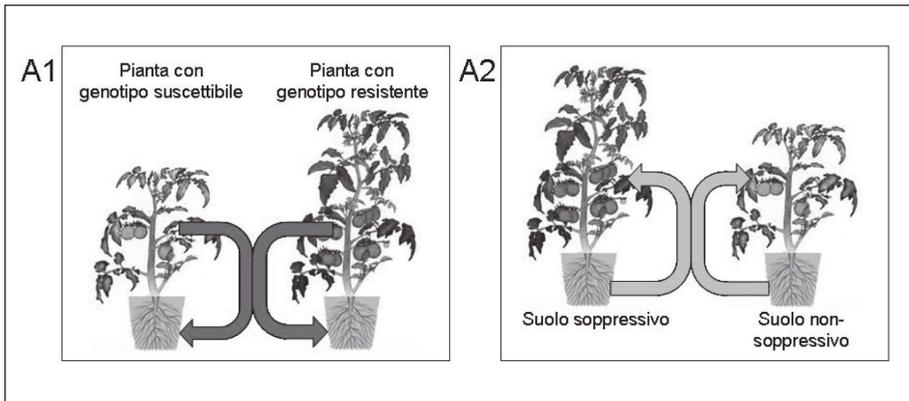


Figura 1. Lo schema illustra il piano di lavoro alla base del progetto mycoplant. Tale progetto è stato sviluppato allo scopo di capire come diversi genotipi di pomodoro (resistenti o no a patogeni) possano influenzare il microbiota, e al contrario come suoli con diverse caratteristiche strutturali provenienti da aree geografiche diverse e soppressivi oppure no nei confronti di determinati patogeni, contengano un diverso microbiota e possano quindi influenzare lo stato di salute della pianta.

Conclusione

L'esplosione di dati che provengono dalle piattaforme NGS dandoci informazioni sulla biodiversità dei funghi sia saprotrofi che simbionti AM, e i dati di trascrittoma e proteoma che rivelano le risposte di molte piante di interesse per l'alimentazione e la salute dell'uomo (riso, pomodoro, vite, patata) hanno aperto molte nuove domande: in che modo la pianta reagisce al fungo cambiando profondamente il suo profilo trascrizionale? Attraverso quali meccanismi risulta più difesa contro i patogeni? Ma la sfida oggi è capire se i funghi che vivono confinati nelle radici abbiano un effetto sistemico, a lunga distanza. Alcuni lavori sul pomodoro suggeriscono che vengano variate alcune proprietà nutrizionali e i nostri dati, ottenuti usando le nuove tecnologie di RNA-seq, dimostrano come il pomodoro prodotto da piante micorrizzate abbia un profilo metabolico profondamente diverso da quello prodotto da piante non micorrizzate o da quello prodotto da piante trattate con alte dosi di fertilizzanti⁽¹⁹⁾.

In conclusione, il microbiota degli animali e dell'uomo è sicuramente un determinante cruciale della salute dell'uomo; ed allo stesso modo il microbiota delle piante e in particolar modo i funghi simbiotici sono essenziali per il benessere delle piante. Le evidenze attuali che suggeriscono un impatto del microbiota sulle parti edibili delle piante evidenziano un circolo virtuoso su cui agire per raggiungere l'obiettivo: cibo sano che arriva da piante sane. Studiare che cosa accade nel suolo e nelle radici permetterà di individuare soluzioni innovative ai problemi che la scienza deve oggi risolvere per rispondere alle sfide del futuro.

Ringraziamenti

I risultati illustrati in questa nota sono stati sviluppati all'interno di ricerche finanziate a P.B. dal progetto Risinnova (AGER-Cariplo) e da MYCOPLANT (Progetto di Ateneo-CSP).

BIBLIOGRAFIA

1. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. *Diversity of the human intestinal microbial flora*. Science. 2005; 308: 1635-1638.
2. Pollan M. *Il dilemma dell'onnivoro*. Adelphi, 2013, Milano.
3. Rusch DB, Halpern AL, Sutton G, Heidelberg KB, Williamson S, Yooseph S, Wu D, Eisen JA, Hoffman JM, Remington K, Beeson K, Tran B, Smith H, Baden-Tillson H, Stewart C, Thorpe J, Freeman J, Andrews-Pfannkoch C, Venter JE, Li K, Kravitz S, Heidelberg JF, Utterback T, Rogers YH, Falcon LI, Souza V, Bonilla-Rosso G, Eguiarte LE, Karl DM, Sathyendranath S, Platt T, Birmingham E, Gallardo V, Tamayo-Castillo G, Ferrari MR, Strausberg RL, Nealson K, Friedman R, Frazier M, Venter JC. *The Sorcerer II Global ocean Sampling Expedition: Northwest Atlantic Through Eastern Tropical Pacific*. In "PLoS Biol.", 2007; 13: 5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1821060/>.

4. Bulgarelli D, Rott M, Schlaeppi K, Ver Loren van Themaat E, Ahmadinejad N, Assenza F, Rauf P, Huettel B, Reinhardt R, Schmelzer E, Peplies J, Gloeckner FO, Amann R, Eickhorst T, Schulze-Lefert P. *Revealing structure and assembly cues for Arabidopsis root-inhabiting bacterial microbiota*. *Nature*. 2012; 488: 91-95.
5. Lundberg DS, Lebeis SL, Paredes SH, Yourstone S, Gehring J, Malfatti S, Tremblay J, Engelbrekton A, Kunin V, del Rio TG, Edgar RC, Eickhorst T, Ley RE, Hugenholtz P, Tringe SG, Dangel JL. *Defining the core Arabidopsis thaliana root microbiome*. *Nature*. 2012; 488: 86-90.
6. Bulgarelli D, Schlaeppi K, Spaepen S, van Themaat EVL, Schulze-Lefert P. *Structure and Functions of the Bacterial microbiota of Plants*. *Annu Rev Plant Biol*. 2013; 64: 807-838.
7. Lorito M, Woo SL, Fernandez IG, Colucci G, Harman GE, Pintor-Toro JA, Filippone E, Muccifora S, Lawrence CB, Zoina A, Tuzun S, Scala F. *Genes from mycoparasitic fungi as a source for improving plant resistance to fungal pathogens*. *P Natl Acad Sci USA*. 1998; 95: 7860-7865.
8. Orgiazzi A, Lumini E, Nilsson RH, Girlanda M, Vizzini A, Bonfante P, Bianciotto V. *Unravelling soil fungal communities from different mediterranean land-use backgrounds*. In "PloS One", 2012; 7. <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0034847>.
9. Kiers ET, Duhamel M, Beesetty Y, Mensah JA, Franken O, Verbruggen E, Fellbaum CR, Kowalchuk GA, Hart MM, Bago A, Palmer TM, West SA, Vandenkoornhuysen P, Jansa J, Bucking H. *Reciprocal rewards stabilize cooperation in the mycorrhizal symbiosis*. *Science*. 2011; 333: 880-882.
10. Bonfante P, Genre A. *mechanisms underlying beneficial plant-fungus interactions in mycorrhizal symbiosis*. In "Nature Communications", 2010; 1. <http://www.nature.com/ncomms/journal/v1/n4/full/ncomms1046.html>.
11. Lin K, Limpens E, Zhang ZH, Ivanov S, Saunders DGO, Mu DS, Pang EL, Cao HF, Cha HH, Lin T, Zhou Q, Shang Y, Li Y, Sharma T, van Velzen R, de Ruijter N, Aanen DK, Win J, Kamoun S, Bisseling T, Geurts R, Huang SW. *Single nucleus genome sequencing reveals high similarity among nuclei of an endomycorrhizal fungus*. In "Plos Genetics", 2014; 10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3886924/>.
12. Tisserant E, Malbreil M, Kuo A, Kohler A, Symeonidi A, Balestrini R, Charron P, Duensing N, Frey NFD, Gianinazzi-Pearson V, Gilbert LB, Handa Y, Herr JR, Hijri M, Koul R, Kawaguchi M, Krajinski F, Lammers PJ, Masclauxm FG, Murat C, Morin E, Ndikumana S, Pagni M, Petitpierre D, Requena N, Rosikiewicz P, Riley R, Saito K, Clemente HS, Shapiro H, Van Tuinen D, Becard G, Bonfante P, Paszkowski U, Shachar-Hill YY, Tuskan GA, Young PW, Sanders IR, Henrissat B, Rensing SA, Grigoriev IV, Corradi N, Roux C, Martin F. *Genome of an arbuscular mycorrhizal fungus provides insight into the oldest plant symbiosis*. *P Natl Acad Sci USA*. 2013; 110: 20117-20122.
13. Schussler A, Schwarzott D, Walker C. *A new fungal phylum, the Glomeromycota: phylogeny and evolution*. *Mycol Res*. 2001; 105: 1413-1421.
14. Bonfante P, Anca IA. *Plants, mycorrhizal fungi, and bacteria: a network of interactions*. *Annu Rev Microbiol*. 2009; 63: 363-383.
15. Desiro A, Salvioli A, Ngonkeu EL, Mondo SJ, Epis S, Faccio A, Kaech A, Pawlowska TE, Bonfante P. *Detection of a novel intracellular microbiome hosted in arbuscular mycorrhizal fungi*. *Isme J*. 2014; 8: 257-270.
16. Gutjahr C, Parniske M. *Cell and developmental biology of arbuscular mycorrhizal symbiosis*. *Annu Rev Cell Dev Bi*. 2013; 29: 593-617.

17. van der Heijden MGA, Verkade S, de Bruin SJ. *mycorrhizal fungi reduce the negative effects of nitrogen enrichment on plant community structure in dune grassland*. *Global Change Biol.* 2008; 14: 2626-2635.
18. Vallino M, Fiorilli V, Bonfante P. *Rice flooding negatively impacts root branching and arbuscular mycorrhizal colonization, but not fungal viability*. *Plant Cell Environ.* 2014; 37 (3): 557-572.
19. Zouari I, Salvioli A, Chialva M, Novero M, Miozzi L, Tenore GC, Bagnaresi P, Bonfante P. *From root to fruit: RNA-Seq analysis shows that arbuscular mycorrhizal symbiosis may affect tomato fruit metabolism*. In "BMC Genomics", 2014; 15: 221. <http://www.biomedcentral.com/1471-2164/15/221>.

**DIFESA DELLE COLTURE E PROTEZIONE
DELL'AMBIENTE E DEI CONSUMATORI:
PROBLEMI E SOLUZIONI NEI PAESI INDUSTRIALIZZATI
E IN QUELLI IN VIA DI SVILUPPO**

maria Lodovica Gullino

Centro di Competenza Agroinnova e DISAFA - Università di Torino

Parole chiave: *Globalizzazione*
Biosicurezza
Patogeni umani
Lotta chimica
Lotta integrata

Key words: *Globalisation*
Biosecurity
Human pathogens
Chemical control
Integrated control

Riassunto

Mentre è risaputo che 870 milioni di persone sono malnutrite, è meno noto che oltre il 15% della produzione globale di cibo viene persa a causa dei danni provocati dalle malattie delle piante. Le malattie delle piante causano, infatti, perdite di produzione variabili dal 15 nei paesi industrializzati al 40% nei paesi in via di sviluppo: la difesa delle colture riveste quindi un'importanza fondamentale per combattere la fame nel mondo. C'è necessità di sfamare una popolazione crescente utilizzando meno terra, acqua, input esterni (fertilizzanti, agrofarmaci...). In questo lavoro ci si concentra su alcuni problemi attuali dell'agricoltura mondiale, considerati in relazione alle malattie delle piante e su alcuni aspetti della difesa delle colture che hanno un effetto sull'ambiente e sulla salute dei consumatori.

Abstract**Plant disease management and protection of environment and consumers: problems and solutions in industrialized and developing countries**

While it is well known that 870 million people are undernourished, only a few people are aware that 15% of food production is lost due to plant diseases. Plant diseases cause losses variable among 15% in industrialized countries and 40% in developing countries. For this reason, disease management plays a major role. It is necessary to feed an increasing population with less cultivated soil, water and external inputs (fertilizers, agrochemicals,...). This paper will focus on selected problems of world agriculture, in relation with plant diseases and their management, with special emphasis on the effect of disease management strategies on environment and consumer's health.

Introduzione

L'agricoltura mondiale, nei paesi industrializzati così come in quelli in via di sviluppo e ad economia emergente, si trova ad affrontare una serie di sfide del tutto nuove rispetto al passato e certamente di non facile né immediata soluzione. Da un lato, infatti, a livello mondiale la popolazione si trova ancora in una fase di crescita, con problemi di denutrizione e malnutrizione in molte aree geografiche mentre, dall'altro, le superfici coltivabili vanno riducendosi, per problemi diversi (erosione dei suoli, cementificazione,...): si calcola che nei paesi industrializzati 40 milioni di ettari sono andati persi negli ultimi 50 anni. Nei paesi in via di sviluppo nello stesso periodo la superficie coltivata è aumentata di 67 milioni di ettari a seguito della messa in coltura di nuovi terreni. Negli anni 2010-2012 circa 870 milioni di persone, delle quali 852 nei paesi in via di sviluppo, è risultata malnutrita. Va, comunque, ricordato che la percentuale di popolazione malnutrita nei paesi in via di sviluppo (PVS) è diminuita del 36% e che la percentuale di persone che vivono con meno di 1,25 dollari al giorno è scesa nei PVS dal 43,1% nel 1990 al 20,6% nel 2010⁽¹⁾. Mentre negli anni '80 del secolo scorso un ettaro di terreno serviva a sfamare mediamente due persone, si prevede che nel 2030 la stessa superficie dovrà servire a sfamare più di cinque persone⁽²⁾. Al tempo stesso, in alcuni paesi, spesso ad economia emergente si è venuta a creare una, a mio modesto parere, pericolosa competizione tra colture agrarie destinate alla produzione di cibo o di carburanti. Quanto la disponibilità di cibo a prezzi raggiungibili sia importante e quanto fragile e vulnerabile sia il nostro modello produttivo ce l'ha dimostrato, del resto, la "primavera araba" nel 2011⁽³⁾. Un improvviso calo delle riserve di prodotti base per l'alimentazione, quali i cereali, e il conseguente aumento del loro prezzo, può causare non solo fame ma, purtroppo, anche gravi disordini. La globalizzazione dei mercati, poi, processo oramai impossibile da contenere, se ha portato, da un lato a una più facile penetrazione dei mercati internazionali da parte di paesi prima svantaggiati ha, dall'altro, favorito la diffusione di problemi nuovi.

Il ruolo della patologia vegetale

Pur non essendoci soluzioni semplici alla povertà, tuttavia i ricercatori possono fornire un importante contributo al problema della disponibilità di cibo. Che ruolo ha la patologia vegetale nel garantire cibo sano, sicuro e per tutti? Quale contributo può offrire la difesa delle colture agrarie e, più in generale, delle piante, per garantire non solo cibo, ma anche un ambiente non inquinato e la salute dei consumatori? L'argomento è ovviamente

molto complesso. Proverò a rispondere almeno in parte ad alcuni di questi quesiti.

Anzitutto va detto che la patologia vegetale è una delle discipline che, in buona misura, può contribuire ad affrontare e, in parte, aiutare a risolvere alcuni dei principali problemi. Come già detto, 870 milioni di persone sono malnutrite. Certamente è meno noto che oltre il 15% della produzione globale di cibo viene persa a causa dei danni provocati dalle malattie delle piante. Le malattie delle piante causano, infatti, perdite di produzione variabili dal 15 (nei paesi industrializzati) al 40% (nei paesi in via di sviluppo): la difesa delle colture riveste quindi un'importanza fondamentale. C'è necessità di sfamare una popolazione crescente utilizzando meno terra, meno acqua, meno input esterni. Ecco perché è indispensabile difendere le colture dai parassiti: in assenza di interventi di difesa le produzioni agrarie dimezzerebbero rispetto ai valori attuali. Nonostante gli interventi di difesa, un terzo delle produzioni sono comunque perse a causa dell'attacco di parassiti animali e vegetali.

Globalizzazione dei mercati

Il fenomeno della globalizzazione ha portato a un oramai inarrestabile movimento di merci da un paese all'altro: oggi consumiamo frutta e ortaggi prodotti in altri continenti e utilizziamo sementi e materiale di propagazione provenienti da altri paesi con molta più facilità che in passato. Tutto ciò è accompagnato da un corollario di effetti tra i quali, relativamente al settore agricolo, il più importante è rappresentato dall'introduzione in nuove aree di specie di patogeni o parassiti in passato non presenti. Tanto che gli esperti del settore parlano addirittura di "specie invasive aliene". I parassiti delle piante non hanno frontiere e superano con grande facilità qualsiasi confine. Ciò accade tanto più facilmente oggi, in una situazione di liberalizzazione del commercio e di aumento dei viaggi. Ma come viaggiano i parassiti? Con le merci (frutta, ortaggi, semi, talee,..), con i mezzi di trasporto (gli aerei sono ottimi vettori a grande distanza di spore di parassiti), con i passeggeri, che possono fungere da vettori più o meno consapevoli di parassiti delle piante.

È risaputo che la produzione del materiale di propagazione (semi, talee,...) si è sempre più concentrata in particolari aree del globo: ad esempio molte ditte sementiere hanno insediato i propri stabilimenti in Paesi in via di sviluppo per poter diminuire i costi di produzione. A ciò si accompagna il rischio di insorgenza di problemi di natura fitosanitaria a causa della mancanza di specifiche analisi sul materiale che viene esportato e che può, pertanto, essere veicolo di parassiti di diversa natura. A farne le spese sono i

Paesi importatori, che hanno cercato di tutelarsi nei confronti di uno scambio di materiale vegetale divenuto nel tempo sempre più libero attraverso l'imposizione di misure legislative che possano scongiurare l'introduzione dei temuti parassiti all'interno di zone in cui non sono ancora presenti, o ne prevenivano comunque la diffusione.

In Europa vigila sulla sanità delle piante da più di 50 anni l'EPPO (European and Mediterranean Plant Protection Organization), che ha stilato fin dagli anni 1970 un elenco dei patogeni da quarantena (cioè di temuta introduzione) suddividendoli in due liste: la prima contiene i patogeni da quarantena veri e propri non ancora presenti all'interno dei Paesi europei e che, pertanto, devono essere tenuti assolutamente lontani dai nostri confini; la seconda quegli organismi che sono già presenti in alcune zone del nostro continente di cui si vuole impedire l'ulteriore diffusione con mezzi che variano da caso a caso. Le liste sono aggiornate di continuo e possono essere consultate sul sito web www.eppo.org.

Quali i rischi più attuali? Tra i patogeni possiamo ricordare *Alternaria mali*, temuta su pomacee perché specie produttrice di micotossine, *Tilletia indica*, agente della carie del grano conosciuta come Karnal bunt e diffusa in alcune zone dell'Asia e degli Stati Uniti, il virus delle Tristeza degli agrumi e lo sharka delle drupacee. Si teme molto l'introduzione da oltreoceano dell'agente della ruggine della soia (*Phakospora pachyrhizi*) che è risultato in grado di causare perdite di produzione anche in misura dell'80% e il diffondersi, anche su specie forestali (in particolare su quercia) di *Phytophthora ramorum*, un vero flagello molto diffuso in ampie zone degli Stati Uniti e per ora rinvenuta in Europa solo su specie ornamentali.

Anche altri patogeni non riportati nelle tabelle dell'EPPO possono risultare altamente dannosi su specie di notevole importanza economica per il nostro Paese. È il caso, ad esempio, delle tracheofusariosi recentemente segnalate in Italia su numerose orticole da foglia, destinate alla cosiddetta IV gamma, trasmesse attraverso seme infetto. Le colture ortofloricole, caratterizzate da estrema dinamicità, offrono un numero rilevante di esempi di problemi fitopatologici causati dall'introduzione di nuovi parassiti⁽⁴⁾.

Possiamo ritenere il nostro Paese tutelato nei confronti dei parassiti e dei patogeni che molto danno potrebbero arrecare alla produzione agricola? A fronte di un quadro normativo comunque chiaro sulla quarantena e sulle relative misure applicative va evidenziato che il punto di debolezza del nostro Paese è rappresentato dalla non adeguata struttura organizzativa dei Servizi Fitosanitari, ai quali spetta il compito di attuare i controlli, peraltro non facili, e gli interventi necessari per prevenire l'introduzione e la diffusione

degli organismi nocivi ad alto rischio fitosanitario. È bene sottolineare, che la non tempestiva ed efficace applicazione delle misure di quarantena, anche in un solo punto di entrata delle merci provenienti da Paesi terzi, si può ripercuotere nelle aree limitrofe fino ad interessare l'intera nazione e gli altri Paesi dell'Unione Europea, con la conseguenza di permettere l'introduzione e la diffusione di organismi nocivi, pregiudicando il complesso sistema comunitario di protezione fitosanitaria.

È, peraltro, utopia pensare di potere intercettare un individuo infetto in grosse partite di semi o di organi di moltiplicazione delle numerosissime specie che si scambiano giornalmente tra paesi e tra continenti diversi. Quello che è certamente urgente e indispensabile è la necessità di migliorare ulteriormente la diagnosi rapida degli organismi patogeni, creando una rete efficiente di laboratori. Si deve, inoltre, essere pronti in qualsiasi momento a impiegare in modo più razionale e corretto le strategie di difesa disponibili contro i diversi parassiti.

È evidente che la globalizzazione non può essere fermata e che bisogna adottare misure concrete che si basano sulla collaborazione tra paesi diversi. Molti progetti di ricerca internazionali hanno affrontato negli ultimi anni questo tema. Ad esempio, un progetto, finanziato dall'Unione Europea nel periodo 2004 – 2007, ha affrontato i problemi fitopatologici connessi al commercio agricolo tra Asia ed Europa, coinvolgendo Italia, Germania, Spagna, Cina e Thailandia e puntando alla condivisione di strategie di prevenzione, prime tra tutte le tecniche di diagnosi molecolare. Lo stesso approccio è stato utilizzato cercando di coinvolgere, oltre ad Europa e Stati Uniti, paesi quali Egitto e Israele, mentre una rete di eccellenza vede 13 Centri di ricerca localizzati in 3 continenti uniti nella messa a punto di strategie di prevenzione dell'introduzione di parassiti in nuove aree geografiche⁽⁵⁾. Quello della biosicurezza è diventato un argomento di grande attualità nel settore della ricerca e numerosi gruppi di ricerca si stanno attrezzando a livello internazionale per affrontarne tutti gli aspetti, inclusi quelli legati all'interazione con i cambiamenti climatici⁽⁶⁾.

Problemi emergenti: patogeni umani

Non pochi sono i cosiddetti “problemi emergenti” nel campo della difesa delle colture, ma tra gli altri un cenno particolare meritano i patogeni umani⁽⁷⁾. Alcuni prodotti orto-frutticoli freschi, in particolare quelli cosiddetti di IV gamma, e germogli possono essere contaminati da *Salmonella* spp., *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Cyclospora* spp.,

Clostridium spp., *Campylobacter* spp., *Shigella* spp. e *Listeria monocytogenes*. In particolare, *Salmonella* spp., *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* e *Clostridium perfringens* sono i microrganismi che hanno causato le principali epidemie degli ultimi anni associate al consumo di prodotti ortofrutticoli freschi. Noti da tempo sono i numerosi episodi di contaminazione di prodotti orticoli freschi da parte di *Escherichia coli* O157:H7 verificatisi negli Stati Uniti d'America.

Prima dell'episodio verificatosi in Germania nel 2011, numerosi casi di contaminazione di vegetali con conseguenti epidemie si sono verificati nel caso di *Escherichia coli* O157:H7 anche in Europa. Segnalazioni di contaminazioni da parte di tale ceppo di *E. coli* hanno riguardato, ad esempio, la Spagna, la Svezia, l'Islanda e l'Olanda. In molti casi il prodotto contaminato era la lattuga. Più recentemente, dopo l'epidemia verificatasi in Germania, l'interesse dei ricercatori si è rivolto al sierotipo O104:H4 di *E. coli*. Gli alimenti incriminati sono stati lotti di germogli consumati crudi e ottenuti da semi di fieno greco.

La presenza di *E. coli* o di *Salmonella enterica* sui prodotti ortofrutticoli costituisce, quindi un importante problema di sicurezza alimentare in molti paesi, anche a causa delle ottime capacità di sopravvivenza dimostrata da tali microrganismi. L'interesse fitopatologico di tale fenomeno è legato alla capacità, oramai ampiamente dimostrata nel caso di alcuni ceppi di tali patogeni, di colonizzare gli ospiti con meccanismi talora simili a quelli utilizzati dai patogeni vegetali veri e propri⁽⁷⁾.

Le tecniche di concimazione e irrigazione del terreno, possono favorire la contaminazione dei vegetali. Poiché l'intestino animale è ricco di batteri enterici patogeni per l'uomo, le feci animali sono il veicolo principale dei patogeni umani. L'applicazione di letame e di acqua di irrigazione contaminati dal batterio *E. coli* O157:H7 ha dimostrato che il batterio può giungere ai tessuti della lattuga attraverso l'apparato radicale. L'acqua di irrigazione prelevata da zone vicine ad allevamenti o pascoli, può essere contaminata da residui animali, liquami e reflui zootecnici.

Utilizzando la pianta come ospite, la specie batterica sopravvive nell'ambiente adattandosi a nuove condizioni fisico-chimiche; la colonizzazione dei tessuti vegetali permette al batterio di inserirsi nella catena alimentare e di giungere all'intestino dell'ospite (animale o uomo) attraverso l'ingestione del prodotto vegetale. Tra i patogeni umani studiati nella colonizzazione delle piante troviamo *Salmonella* spp. e *E. coli* O157:H7. I patogeni umani possono essere presenti sull'ospite superficialmente o, più subdolamente, nei tessuti interni della pianta,

interessando le foglie, l'apparato radicale, il fiore e addirittura il seme. La presenza sul seme permette ai patogeni di essere trasmessi da una generazione all'altra della pianta, garantendo la sopravvivenza della specie e aumentando, quindi la loro pericolosità. I semi di alcuni vegetali, come già visto, vengono impiegati per la produzione di germogli; se essi sono contaminati da batteri come *E. coli* O157:H7, anche i germogli che se ne ottengono risultano contaminati⁽⁷⁾.

È evidente, a questo punto, che gli interventi di difesa per alcune colture non vanno solo più indirizzati ai patogeni tradizionali ma devono anche cercare di tenere conto di questo possibile problema.

Difesa chimica e integrata

In molte situazioni, l'uso di agrofarmaci resta la soluzione principale, talora unica, per limitare le perdite quantitative e qualitative di produzione causate dagli attacchi di parassiti animali e vegetali alle colture agrarie. Per agrofarmaco si intende un principio attivo in grado di contenere lo sviluppo di un parassita (animale o vegetale). Il termine agrofarmaco ha sostituito recentemente quello di fitofarmaco, per evitare confusioni con i prodotti utilizzati fitoterapici usati in medicina umana.

È ben nota la scarsa simpatia che molti consumatori provano nei confronti degli agrofarmaci utilizzati per la difesa delle colture dai parassiti, considerandoli talora addirittura alla stregua di "veleni", dannosi per la salute umana. Gli agrofarmaci, però, non sono assolutamente dei veleni, ma, al contrario, sono dei veri e propri farmaci per le piante, che, dopo una lunga sperimentazione, condotta con modalità simili a quelle utilizzate per lo sviluppo dei farmaci usati in medicina umana e veterinaria, sono registrati e resi disponibili agli agricoltori per combattere parassiti animali e vegetali che potrebbero causare ingenti perdite di produzione.

La ricerca di nuovi principi attivi oggi avviene con criteri e metodi diversi rispetto al passato: accanto allo screening casuale, sempre più ci si affida alla cosiddetta chimica di imitazione, che consiste nella sintesi di prodotti simili ad altri già esistenti, alla valutazione di prodotti naturali e all'ottenimento di loro derivati di sintesi fino ad arrivare ad un approccio biorazionale.

La chimica di imitazione si basa sulla sintesi di nuove molecole, molto simili ad altre già brevettate, ma caratterizzate da un'attività biologica più elevata e/o uno spettro di attività più ampio. Talora, il punto di partenza è costituito da sostanze normalmente presenti in natura (ad esempio antibiotici) che fungono da modello per la sintesi di analoghi più o meno marcatamente

modificati. L'approccio biorazionale, ampiamente adottato nel settore farmaceutico, si basa sullo sviluppo di sostanze capaci di inibire enzimi chiave o processi metabolici indispensabili per il patogeno. Una maggiore conoscenza della struttura delle proteine (recettori) e la disponibilità di strumenti informatici di modellizzazione molecolare rendono questo metodo più facilmente adottabile.

Ancora più recentemente, si sono affermati due nuove "filosofie" nello sviluppo di nuovi agrofarmaci. Con la cosiddetta chimica combinatoria non si procede fin dall'inizio alla sintesi e purificazione dei composti, ma piuttosto migliaia di composti sono prodotti contemporaneamente in quantità bassissime da sistemi robotizzati. Le miscele di composti che ne derivano sono saggiate direttamente per valutarne l'attività biologica. Infine, robot permettono di valutare l'attività biologica di un gran numero di prodotti mediante l'uso di sistemi miniaturizzati e computerizzati basati su organismi interi, piante, parti di animali o enzimi purificati. Sono così costituite collezioni di numerosi prodotti di sintesi o di origine naturale candidati a un possibile sviluppo. È evidente che queste due ultime strategie permettono di aumentare in modo significativo la probabilità di scoprire sostanze dotate di attività biologica sviluppabili come prodotti fitosanitari.

A partire dalla seconda metà degli anni 1980 si è assistito ad una marcata riduzione nello sviluppo di nuove molecole, come conseguenza delle severe restrizioni introdotte per la registrazione di nuovi agrofarmaci, delle difficoltà di migliorare le caratteristiche di prodotti già registrati e del processo di revisione europea dei prodotti fitosanitari. Le nuove normative europee in tema di registrazione degli agrofarmaci rendono ancora più difficile registrare un principio attivo. La probabilità di "scoprire" un nuovo agrofarmaco attraverso i normali programmi di screening è variata nel tempo con la seguente progressione: 1 ogni 5.000 sostanze saggiate negli anni 1950; ogni 10.000 negli anni 1960, 20.000 negli anni 1970; 40.000 negli anni 1980; 50.000-70.000 negli anni 1990; 100.000-120.000 negli anni 2000. Attualmente, lo sviluppo commerciale di un prodotto fitosanitario richiede 8-10 anni e costa, mediamente, 200-250 milioni di Euro (costava l'equivalente di 80 milioni di Euro nel 1976). Questi dati, insieme a considerazioni sui ritorni economici generati dai singoli prodotti, fanno sì che l'industria agrochimica concentri sempre più l'attenzione verso le poche colture che interessano superfici molto estese a livello mondiale (cereali, pomacee, vite, ecc.), tralasciando quelle cosiddette "minori" che non assicurano un mercato potenziale di dimensioni adeguate agli ingenti investimenti richiesti⁽⁸⁾.

Insieme alla ricerca di nuovi principi attivi, un importante ruolo nella protezione delle colture è stato svolto dalla ricerca di nuove formulazioni. Accanto alle tradizionali polveri secche e bagnabili sono andate ad affiancarsi le emulsioni e le sospensioni concentrate (paste o “flowable”), i granuli idrodispersibili, i sublimatori, ecc.. Le nuove formulazioni, oltre a migliorare la distribuzione dei prodotti fitosanitari, migliorandone la micronizzazione, la disperdibilità in acqua e l’adesività, riducono il rischio di effetti fitotossici, l’esposizione e la tossicità per l’uomo e gli animali e migliorano la facilità e sicurezza nella preparazione, confezionamento, trasporto e manipolazione.

La storia dei fungicidi è contraddistinta da tre epoche caratterizzate dalla scoperta e sviluppo di molecole di nuovo tipo. La prima epoca o era dello zolfo va dai tempi antichi al 1878; la seconda, era del rame, dal 1878 al 1934; la terza, era dei fungicidi organici di sintesi, dal 1934 ai giorni nostri.

Dagli anni 1940 gli importanti avanzamenti delle conoscenze di fisiologia vegetale e biochimica portarono agli studi che diedero inizio, alla fine degli anni 1960, alla sub-era dei fungicidi endoterapici. Con questi fungicidi, capaci di penetrare e traslocare all’interno della pianta, si sono conseguiti numerosi vantaggi: resistenza al dilavamento, capacità di interferire con infezioni in atto (potenziale azione curativa), ridistribuzione nelle varie parti della pianta, elevata attività biologica, efficacia a basse dosi d’impiego, selettività, modesto impatto ambientale e bassa tossicità per l’uomo e gli animali. Uno dei prerequisiti per l’attività endoterapica è un’elevata selettività dell’azione tossica, che si deve espletare a carico del fungo bersaglio (target) e non verso le cellule vegetali. Tale selettività è permessa da un meccanismo d’azione a livello cellulare molto specifico che si esplica a carico di singoli siti metabolici (monosito), a differenza dei fungicidi proteggenti tradizionali che hanno, di solito, un meccanismo d’azione aspecifico. L’evoluzione moderna dei fungicidi, segnata da una crescente attenzione per i rischi per l’ambiente e la salute dell’uomo e degli animali, si è così orientata verso l’impiego di molecole con meccanismi d’azione specifici, efficaci già a bassissime dosi e meno pericolose per l’ambiente e l’uomo.

Ai molteplici vantaggi permessi da un meccanismo d’azione specifico si contrappone, come principale svantaggio, il rischio di acquisizione di resistenza nei microrganismi bersaglio. La resistenza ai fungicidi è una delle sfide da affrontare costantemente nella moderna protezione delle piante dalle malattie per le sue importanti ripercussioni su tutte le figure interessate alle produzioni vegetali: l’industria agrochimica, per la perdita di efficacia di molecole che richiedono investimenti sempre più ingenti per la ricerca e lo

sviluppo; gli agricoltori, per le perdite di raccolto causate da malattie non più limitate dai trattamenti; e per i consumatori, per l'incremento dei prezzi causato dai maggiori costi di produzione e da riduzioni dell'offerta.

Un altro aspetto negativo che spesso accompagna l'uso di fungicidi endoterapici è la possibile presenza di residui, fenomeno particolarmente rilevante nel caso di colture di cui si consumino le foglie (insalate, ad esempio). Va però ricordato che l'impiego corretto degli agrofarmaci, ai dosaggi riportati in etichetta e nel rispetto dell'intervallo che deve intercorrere tra l'ultimo trattamento e la raccolta, consente di evitare la presenza di residui superiori a quelli ammessi dalla normativa. L'analisi dei dati raccolti a livello europeo evidenzia, del resto, per l'Italia una situazione, per quanto riguarda i casi di irregolarità, migliore rispetto a Paesi a noi vicini, quali Francia e Germania⁽⁹⁾.

Nel corso del tempo il concetto stesso di difesa delle colture ha subito una profonda evoluzione, evidenziata anche dalla terminologia adottata, con sostituzione del termine lotta con difesa e, infine, con protezione delle colture o persino con gestione delle malattie.

La protezione delle colture è evoluta, quindi, dall'impiego prevalente, se non esclusivo, di prodotti fitosanitari ad un concetto di protezione integrata, basata sull'uso combinato e razionale dei diversi mezzi disponibili mirato a massimizzare i benefici ed a ridurre al minimo i relativi rischi.

La stessa lotta chimica è passata dall'adozione esclusiva di trattamenti preventivi "a turno fisso" o "a calendario" (in passato i soli possibili anche per l'indisponibilità di prodotti endoterapici) a trattamenti da eseguire sulla base dell'effettiva manifestazione della malattia e/o dell'attenta valutazione del rischio di danno. La realizzazione di tali obiettivi è primariamente legata alla possibilità di prevedere le infezioni e alla disponibilità di fungicidi efficaci verso infezioni in atto. Ciò ha portato alla cosiddetta "lotta guidata", superata ed inglobata, poi, dal concetto di protezione integrata che prevede l'uso combinato dei più vari mezzi di intervento con la tendenza, nel tempo, a limitare il più possibile l'impiego di mezzi chimici. Va sottolineato che tale evoluzione, tuttora in corso, si è compiuta anche grazie alla evoluzione delle tecniche colturali, sempre più sofisticate e mirate a ridurre la dannosità dei parassiti, l'impatto ambientale dei processi produttivi ed i costi di produzione.

Le strategie di protezione integrata devono essere pianificate in ciascun contesto colturale, nei differenti ambienti pedo-climatici, nei sistemi colturali convenzionali o in regime di agricoltura biologica, o nei paesi industrializzati rispetto a quelli in via di sviluppo.

Conclusioni

I temi trattati, pur molto rapidamente, indicano alcune delle problematiche che oggi chi si occupa della difesa delle colture deve affrontare, considerando il contesto globale in cui ci si trova ad operare. Paradossalmente, nonostante la disponibilità di sofisticati strumenti di difesa, oggi è più difficile che in passato proteggere le colture dagli attacchi di parassiti. Al tempo stesso deve risultare chiaro al consumatore che la difesa delle colture si sta orientando verso un uso sempre più limitato di agrofarmaci, molto sofisticati nei loro meccanismi di azione. Per finire non dobbiamo dimenticare che le produzioni italiane, grazie alla diffusione capillare delle tecniche di difesa integrata, sono tra le più sicure al mondo.

Ringraziamenti

Lavoro svolto nell'ambito di Progetti finanziati dalla Regione Piemonte.

BIBLIOGRAFIA

1. World Bank. *World Development indicators*. The World Bank, 2014.
2. FAO. *FAO Statistical Yearbook, Word Food and Agriculture*. 2013, Roma.
3. Wright B, Cafiero C. *Grain reserve and food security in the middle East and North Africa*. Food Sec. 2011; 3: 861-876.
4. Garibaldi A, Gullino ML *Emerging soilborne diseases of horticultural crops and new trends in their management*. Acta Horticulturae 2010; 883: 37-47.
5. Gullino ML, Fletcher J, Gamliel A, Stack JP. *Crop Biosecurity. Assuring our global food supply*. Springer, 2008, Dordrecht, Olanda.
6. Stack JP, Fletcher J, Gullino ML. *Climate change and Plant Biosecurity: a new world disorder*. In: "Global Environmental Change: New Drivers for Resistance, Crime and Terrorism?" Nomos, 2013, 161-181, Baden Baden, Germania.

7. Fletcher J, Leach J, Eversole K, Tauxe R. *Human pathogens on plants: designing a multidisciplinary strategy for research*. *Phytopathol.* 2013; 103: 306-315.
8. Leadbeater A, Gisi U. *The challenges of chemical control of plant diseases*. In: "Recent developments in management of plant diseases". 2010,3-17, Springer, Dordrecht, Olanda.
9. EFSA. *The 2010 European Union Report on Pesticide Residues in Food*. *EFSA Journal*, 11, 808 pages, 2013.

REATTIVITÀ BRONCHIALE E CONDIZIONI ATMOSFERICHE

Carlo Gulotta, Emiliano Gatti, Laura maugeri

SCDO Malattie dell'Apparato Respiratorio ad indirizzo Fisiopatologico
Dipartimento di Fisiopatologia Cardio Respiratoria
Azienda Ospedaliera Universitaria San Luigi Gonzaga - Orbassano (TO)

Parole chiave: *Ambiente*
Inquinamento atmosferico
Vie aeree
Reattività bronchiale
monitoraggio

Key words: *Environment*
Air pollution
Airway
Bronchial reactivity
monitoring

Riassunto

La presenza dell'uomo nell'ambiente e le modificazioni ad esso apportate rappresentano oggi una sfida sanitaria. Gli effetti dannosi degli inquinanti ambientali sono prevalenti a livello dell'apparato respiratorio, a causa della grande superficie esposta; particolarmente a rischio sono i bambini, nei quali il sistema respiratorio è in fase di sviluppo.

L'anatomia e la fisiologia del sistema respiratorio possono essere alterate dagli inquinanti atmosferici fino al manifestarsi di condizioni patologiche.

La dimensione delle particelle inalate è critica per il livello di penetrazione a livello dell'albero bronchiale.

L'asma, caratterizzata da iperreattività bronchiale e da flogosi delle piccole vie aeree, è la patologia respiratoria che risente maggiormente dell'inquinamento atmosferico, fattore cruciale sia per la sua insorgenza sia per le riacutizzazioni.

La reattività bronchiale è un fenomeno complesso; un ruolo molto importante è svolto dai recettori che regolano il tono bronchiale. La broncocostrizione nell'asma dà luogo ad importanti fenomeni di disomogeneità spaziale e variabilità temporale.

Il monitoraggio ambientale è necessario per la tutela della salute pubblica, tuttavia anche il monitoraggio di pazienti asmatici o broncopneumopatici può essere molto utile non solo per la gestione dei pazienti, ma anche per fornire indicazioni sulla qualità dell'aria e sui suoi effetti.

Abstract:

The impact of human activities on the environment is nowadays challenging for human well-being and health. The negative effects of air pollutants are particularly expressed on the respiratory system, due to the great exposed area. Children are particularly at risk because their respiratory system is still developing. Respiratory system's anatomy and physiology can be impaired by environmental pollutants, in so far as a disease can occur. Particles' size is critical for the degree of penetration in the bronchial tree. Bronchial asthma, characterized by bronchial hyperresponsiveness and small airways inflammation, is the respiratory disease most widely affected by air pollution, which may contribute both to asthma development and to its exacerbations. Bronchial reactivity is a complex phenomenon; receptors modulating bronchial tone play a major role. Bronchoconstriction in asthma leads to spatial inhomogeneities and temporal variability. Air quality monitoring is necessary for public health care, but asthmatic subjects monitoring can also be very useful for their clinical management. Furthermore, patients monitoring can give some information about air quality and its effects on health.

Introduzione

Nella nostra epoca la vera sfida sanitaria di fronte alla quale ci troviamo è la presenza dell'uomo nell'ambiente. È stato recentemente pubblicato un articolo⁽¹⁾ sul *New England Journal of Medicine* in cui viene sottolineato come l'uomo interferisca costantemente con l'ambiente in cui vive, al punto che la nostra epoca è stata definita "Antropocene", concetto coniato nel 1873 dal geologo Antonio Stoppani e ripreso nel 2000 dal premio Nobel Paul Crutzen per indicare l'epoca in cui il genere umano ha iniziato a influenzare l'ambiente globale attraverso il cambiamento d'uso e lo sfruttamento intensivo del suolo, le deforestazioni, il consumo di combustibili fossili e l'emissione di sostanze chimiche nocive nell'atmosfera. L'essere umano ha dunque un ruolo fondamentale nel modificare l'ambiente, ma la trasformazione dell'ambiente dovuta alle attività umane provoca una serie di problematiche a livello della nostra salute, in particolare per quanto riguarda il sistema respiratorio.

L'apparato respiratorio, infatti, è il sistema corporeo più esposto all'ambiente esterno: partendo dalla superficie di circa 3 cm², che è la sezione della trachea, si arriva a circa 100 m² di superficie alveolo-capillare, passando attraverso ben 140 m² circa di bronchioli respiratori. Si può quindi ben immaginare quanto possa essere importante, sebbene spesso difficilmente rilevabile, l'impatto dell'ambiente sul sistema respiratorio.

La società europea di fisiopatologia respiratoria (ERS), proprio nell'anno del respiro – il 2010 – si è posta il problema della qualità dell'aria⁽²⁾, che di fatto è di competenza di chi si occupa di apparato respiratorio. La qualità dell'aria che respiriamo, infatti, può interferire enormemente sullo stato di salute delle persone, siano esse già malate o soggetti normali.

Una recente review sistematica⁽³⁾ ha valutato gli effetti dell'inquinamento atmosferico sui bambini ed ha mostrato una significativa correlazione tra concentrazione annuale media di PM_{2.5}, uno dei marcatori più importanti di inquinamento ambientale, e rischio di infezioni acute del tratto respiratorio inferiore. A livello mondiale, il PM_{2.5} risulta particolarmente elevato nelle aree dei paesi attualmente in fase di industrializzazione, soprattutto l'estremo oriente. Molto importante, soprattutto nei paesi in via di sviluppo, è anche l'inquinamento domestico da combustibile solido, per cui è stata recentemente posta l'attenzione sulla necessità di monitorare anche questo tipo di esposizione⁽⁴⁾.

Sviluppo dell'apparato respiratorio – Cenni di anatomia e fisiologia

Bisogna considerare che l'influenza dell'ambiente sulla salute si esplica sin dalla prima infanzia. Le vie aeree si formano infatti nella vita intrauterina, ma l'apparato delle vie aeree di conduzione fino ai bronchioli respiratori si sviluppa nei primissimi anni di vita. L'esposizione all'ambiente, quindi, è importante già nella vita intrauterina. È noto, ad esempio, che l'abitudine al fumo della mamma, ma anche di altri familiari, può influire negativamente sullo sviluppo dell'apparato respiratorio del bambino già durante la vita intrauterina, ma soprattutto nella fase successiva, quando lo sviluppo delle vie aeree e della componente respiratoria alveolare del nostro apparato respiratorio si devono armonizzare. Il nostro sistema respiratorio, infatti, è un sistema frattale, in cui le progressive suddivisioni in serie occupano spazi sempre più piccoli che appaiono come modelli identici, progressivamente in scala minore (*self similarity*). La *self-similarity* è caratteristica della geometria a frattali: regole di comportamento di una piccola parte sono le stesse che regolano l'intera struttura. Questo tipo di struttura anatomica estremamente armonica è perfettamente funzionale agli scambi gassosi, che sono il fine

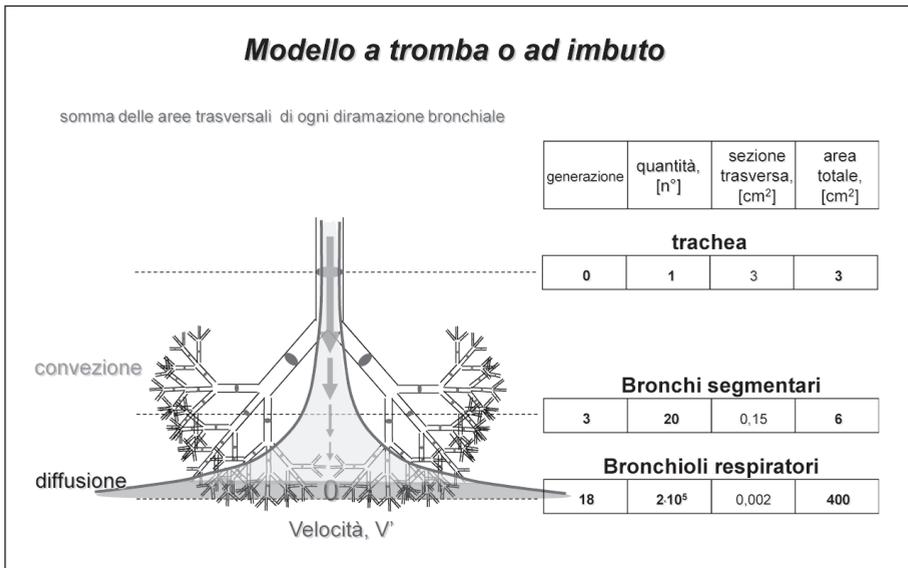


Figura 1. modello a tromba o ad imbuto dell'albero bronchiale. Ad ogni diramazione il calibro delle vie aeree si riduce, ma aumenta esponenzialmente l'area della superficie totale, mentre la velocità del flusso aereo diminuisce progressivamente. A livello delle vie aeree più periferiche, i gas si muovono non più per convezione, ma per diffusione.

ultimo della respirazione. L'albero bronchiale può essere modellizzato come una tromba o un imbuto. L'aria inspirata inizialmente ha un moto di tipo convettivo (dipendente da un gradiente di pressione); in periferia, cioè quando arriva a livello dei bronchioli respiratori, l'aria si sposta invece solo per diffusione (cioè i gas respiratori, ossigeno e anidride carbonica, si muovono per gradiente di concentrazione) (Figura 1).

Il nostro sistema respiratorio – vie aeree di conduzione e scambiatore di gas – è in realtà una struttura anatomica estremamente complessa e dinamica. La resistenza delle vie aeree cambia in continuazione e viene modificata da numerose condizioni; ad esempio l'inspirazione profonda dilata le vie aeree e riduce la resistenza al flusso, mentre l'aumento della pressione addominale, per cause fisiologiche o patologiche (clinostatismo, obesità ecc.), schiaccia le vie aeree, quindi aumenta la resistenza al flusso. La postura, ad esempio, può determinare in modo importante la dispnea, che è un sintomo condiviso tra apparato respiratorio e cardiovascolare.

Quando questa armonicità viene in qualche modo distrutta o comunque alterata, l'apparato respiratorio non funziona più come dovrebbe. Purtroppo i sintomi respiratori sono in genere tardivi rispetto allo sviluppo della patologia, per cui la prevenzione riveste un ruolo fondamentale in questo ambito. In questo contesto il controllo della qualità dell'aria fa parte di quella prevenzione – almeno secondaria – che nelle patologie respiratorie va messa costantemente in atto. In questo senso hanno una responsabilità sia la comunità scientifica, sia chi amministra la cosa pubblica e deve fare delle scelte politiche.

Effetti dell'inquinamento atmosferico sull'apparato respiratorio.

È noto che quando si parla di inquinamento atmosferico e di effetti sull'apparato respiratorio si parla sia di inquinamento ambientale che di inquinamento domestico, due elementi estremamente importanti che giocano un ruolo diverso a seconda delle aree geografiche.

Per quanto riguarda il cosiddetto inquinamento ambientale, quasi tutti gli effetti si esplicano sull'apparato respiratorio: sintomi respiratori acuti in asmatici (anche bambini) e non, esacerbazione dei sintomi di bronchite cronica, insorgenza di asma nei bambini che vivono in zone con elevato traffico automobilistico, possibile nesso causale con l'asma ad insorgenza in età adulta, possibile ruolo eziologico nello sviluppo di BPCO. L'inquinamento indoor, costituito essenzialmente dalla biomassa, interessa soprattutto i paesi poco sviluppati. Oltre ai ben noti effetti non respiratori (sulla capacità

riproduttiva, sulla salute neonatale, sull'apparato cardiovascolare, rischio di ustioni, disturbi oculari), l'inquinamento indoor è una causa importante di infezioni del tratto respiratorio e una delle principali cause di BPCO nelle donne nei paesi in via di sviluppo.

L'impatto delle sostanze inquinanti sull'apparato respiratorio dipende dal loro grado di penetrazione all'interno del sistema, a sua volta dipendente dalle dimensioni delle particelle.

Le vie aeree diramandosi si riducono progressivamente di calibro, mentre l'area della loro superficie totale aumenta. Le piccole vie aeree, intorno all'8^a generazione, hanno circa 2 μ di diametro. Quindi le particelle che eventualmente dovessero aver superato il filtro nasale e la protezione delle corde vocali, se hanno un diametro medio superiore al calibro bronchiale, non possono penetrare più in profondità. Per particelle con diametro superiore ad 8 μ l'impatto avviene quasi totalmente a livello oro-faringeo, mentre particelle con diametro al di sotto dei 2 μ arrivano a livello alveolare (Figura 2).

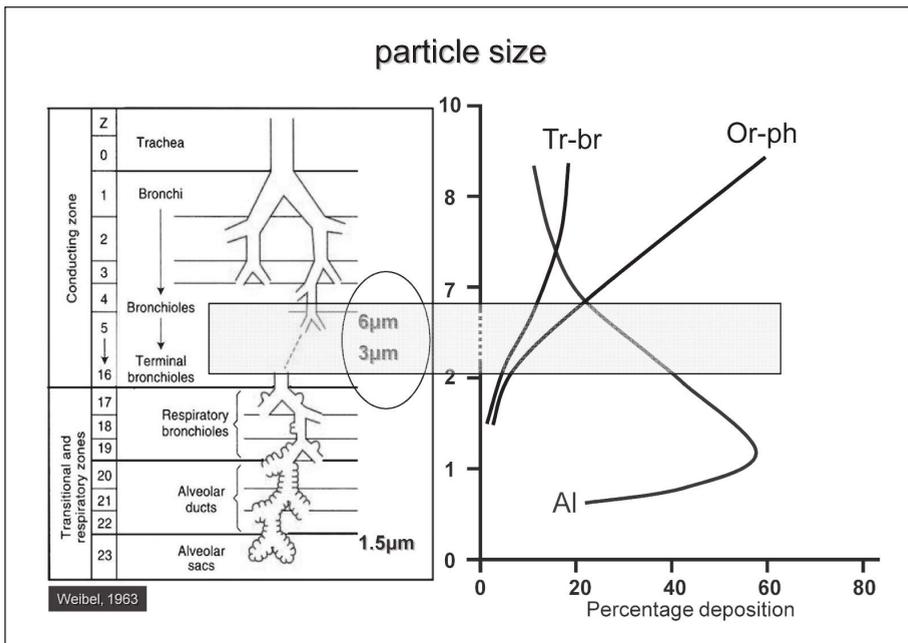


Figura 2. Schema delle generazioni bronchiali di Weibel, a sinistra, e percentuale di deposizione delle particelle nelle vie aeree in relazione al loro diametro, a destra. È mostrata in particolare la curva di deposizione delle particelle a livello oro-faringeo (or-ph), a livello tracheo-bronchiale (Tr-br) e a livello alveolare (Al).

Questo sistema di diramazione delle vie aeree, quindi, è un ottimo sistema di difesa, che abbiamo imparato a sfruttare come un ottimo sistema per somministrare la terapia; infatti trattiamo queste patologie usando degli aerosol che cercano di raggiungere il sito anatomico interessato dalla patologia stessa.

Misura della funzione respiratoria

Dal momento che, come detto, l'apparato respiratorio è completamente esposto all'aria, quindi passibile di qualsiasi influenza da parte dell'ambiente esterno (indoor o outdoor), diventa fondamentale comprendere e misurare gli effetti di tale interrelazione, anche allo scopo di prendere eventuali provvedimenti.

Misurare la funzione respiratoria è abbastanza semplice e molto utile. I parametri spirometrici sono indicatori affidabili della salute delle vie aeree e dei polmoni, utili per seguire l'evoluzione naturale delle malattie respiratorie croniche (come la bronchite cronica e l'enfisema), e buoni predittori indipendenti di mortalità nella popolazione generale, anche in soggetti non fumatori con modesta riduzione della funzionalità polmonare, per cui è stato suggerito che potrebbero essere usati come strumento nell'ambito della valutazione della salute generale⁽⁵⁾. Gli indici spirometrici possono essere estremamente importanti, inoltre, nel valutare l'accrescimento dei bambini. È fondamentale che i bambini esposti ad inquinanti (o i bambini potenzialmente malati) siano sottoposti già da piccoli ad un esame spirometrico, per verificare se il loro accrescimento è normale, perché potrebbero avere un non corretto sviluppo dell'apparato respiratorio⁽⁶⁾. Ci sono infatti evidenze che l'inquinamento da traffico ha effetti a lungo termine negativi sullo sviluppo della funzione respiratoria dei bambini⁽⁷⁾.

Reattività bronchiale

L'apparato respiratorio – come detto – è dinamico ed è ricchissimo di strutture. All'interno del nostro albero bronchiale ci sono molti diversi tipi di cellule e strutture. Di particolare interesse ai fini del nostro discorso sono i recettori che regolano il tono bronchiale, che sono localizzati diversamente lungo le vie aeree, da quelle centrali a quelle più periferiche. I beta-2 recettori di tipo simpatico-mimetico mediano la broncodilatazione e sono pertanto bersaglio di una classe di farmaci broncodilatatori, molto selettivi e potenti. I beta-2 recettori hanno un'elevata concentrazione a livello periferico⁽⁸⁾ e

sono presenti non solo sulla muscolatura liscia, ma anche su altre cellule (cellule epiteliali, cellule infiammatorie, endotelio vascolare, terminazioni nervose presinaptiche). Il sistema parasimpatico è rappresentato dai recettori muscarinici (presenti su muscolatura bronchiale, cellule epiteliali, terminazioni nervose, ghiandole sottomucose), attivati dall'acetilcolina, che hanno una diffusione più prossimale all'interno dell'albero bronchiale⁽⁹⁾. La distribuzione dei recettori spiega perché il tono bronchiale, che è sostenuto essenzialmente dal sistema parasimpatico, possa essere più o meno modulato con il broncodilatatore beta-2 agonista piuttosto che con l'antimuscarinico. Nell'asma usiamo prevalentemente il broncodilatatore beta-2 agonista, mentre usiamo poco l'antimuscarinico, semplicemente per un problema di localizzazione dei recettori. Poiché l'asma, infatti, è una malattia delle piccole vie aeree, bisogna agire con il farmaco più in profondità.

Citiamo infine i recettori per lo steroide, anch'essi localizzati prevalentemente a livello delle vie aeree periferiche⁽¹⁰⁾, distribuiti ubiquitariamente (cellule delle pareti alveolari, endotelio e muscolo liscio vascolari, epitelio bronchiale), che sono estremamente importanti perché l'asma è una malattia infiammatoria; se riusciamo a far arrivare lo steroide in profondità nelle zone coinvolte dal processo patologico evitiamo il cosiddetto rimodellamento delle vie aeree e la conseguente cronicizzazione di questa malattia.

La reattività bronchiale viene comunemente esplorata nella pratica clinica somministrando della metacolina, sostanza che agisce sul sistema parasimpatico e stimola la contrazione della muscolatura liscia bronchiale. Anche i bronchi dei soggetti sani reagiscono alla stimolazione con metacolina, per dosi alte di questa sostanza (4800 - 5000 mcg), mentre l'asmatico risponde generalmente a dosi molto più basse (300 - 500 mcg o anche meno). È molto interessante osservare che la broncocostrizione indotta da metacolina provoca un'ostruzione non omogenea, cioè le vie aeree si chiudono in maniera assolutamente disarticolata⁽¹¹⁾.

La disomogeneità è una caratteristica fondamentale. In un nostro studio recente⁽¹²⁾ abbiamo verificato come la disomogeneità dell'ostruzione indotta da uno stimolo esterno (inalazione di metacolina) in soggetti normali correla di più con la dispnea che non l'ostruzione severa ma omogeneamente distribuita nelle vie aeree. Questa osservazione spiega ad esempio perché alcuni soggetti asmatici possono avere un'ostruzione molto marcata ma non riferiscono una dispnea importante, mentre pazienti broncopneumopatici cronici per una piccola ostruzione disomogenea lamentano una notevole dispnea. Dopo un broncodilatatore in un soggetto sano immediatamente la pervietà delle vie aeree si omogeneizza di nuovo.

Naturalmente quando questo sistema sarà rimodellato questa situazione non potremo più recuperarla, ma possiamo e dobbiamo prevenirla. Oltre tutto, se un sistema frattale – come il sistema delle vie aeree – viene perturbato in un punto, può verificarsi il fenomeno della valanga, cioè la risposta allo stimolo, durante la crisi asmatica, non ha un andamento lineare, bensì esponenziale. Nell'organizzazione a frattali delle vie aeree si prevede infatti che uno stimolo di entità crescente, quando raggiunge un livello critico, possa causare disomogenee riduzioni di calibro bronchiale con complesse interazioni fra vie aeree in serie ed in parallelo.

L'ambiente gioca un ruolo molto importante nella stimolazione bronchiale, soprattutto nei soggetti con iperreattività. Ad esempio i grandi temporali possono avere un effetto molto particolare sui soggetti allergici durante la stagione della pollinazione. Nel 1994 a Londra si è verificato uno di questi forti temporali^(13,14), con un esito drammatico: più di 600 accessi in pronto soccorso di soggetti asmatici, rispetto ai 60 che erano previsti in quel periodo per via della pollinazione. L'incremento esponenziale ed imprevisto di crisi asmatiche in tale circostanza è stato attribuito all'effetto dell'alto tasso di umidità associato a grandi sbalzi di temperatura sui pollini, che diventano estremamente piccoli (infatti possono rompersi per shock osmotico e rilasciare nell'atmosfera parte del loro contenuto, compresi granuli citoplasmatici di 0.5-2.5 μ con forte potere allergenico) e riescono quindi a raggiungere più in profondità le vie aeree^(15,16). I pazienti che soffrono di allergia ai pollini dovrebbero pertanto essere invitati a non uscire durante un forte temporale nella stagione dei pollini; inoltre pazienti che hanno già avuto un episodio di asma grave correlato a temporale sono a rischio di ricaduta in analoghe condizioni meteorologiche, anche se sotto trattamento⁽¹⁷⁾. Gli attacchi di asma in forma epidemica, correlati a temporali o altri fenomeni atmosferici, si verificano in numerose città, soprattutto in Europa (in particolare Birmingham, Londra e Napoli) ed in Australia (Melbourne e Wagga Wagga)⁽¹⁶⁾. Sappiamo che variazioni stagionali negli attacchi di asma in giovani adulti sono comuni e fortemente correlate con l'atopia⁽¹⁸⁾; cambiamenti climatici possono incrementare il livello dei pollini e il loro potere allergenico, oltre ad allungare la durata della stagione pollinica.

Se noi conosciamo questi meccanismi possiamo rendere edotti i nostri pazienti di questo rischio, potenzialmente grave.

A proposito di atopia, un vasto studio epidemiologico condotto in Svezia, al Karolinska Institutet, ha dimostrato come l'esposizione ad inquinamento da traffico veicolare durante l'infanzia abbia un impatto negativo sulla funzione polmonare fino all'età di 8 anni, soprattutto nei bambini atopici⁽¹⁹⁾.

Reattività bronchiale e sport

Uno studio molto interessante pubblicato nel 2000⁽²⁰⁾ ha valutato lo spessore della membrana basale della mucosa delle vie aeree prossimali in sciatori professionisti non asmatici, controlli sani non sciatori e asmatici. Negli sciatori rispetto ai controlli sani è stata riscontrata un'aumentata espressione di tenascina, proteina della matrice extracellulare coinvolta nei processi riparativi e probabilmente nel rimodellamento delle vie aeree. Negli sciatori, inoltre, il sottogruppo con una broncoreattività aveva uno spessore della membrana basale superiore rispetto agli sciatori senza broncoreattività, ma inferiore rispetto ai soggetti asmatici; da una situazione di normalità si arriva dunque ad una situazione patologica passando attraverso due situazioni intermedie che non sono definibili come malattia (Figura 3). Gli sciatori con broncoreattività non sono asmatici, ma atleti che si espongono ad una condizione particolare: sforzo intenso e freddo. Il raffreddamento della pelle del viso sembrerebbe infatti fungere da stimolo per la broncocostrizione durante respirazione a basse temperature sia in soggetti asmatici che non asmatici⁽²¹⁾.

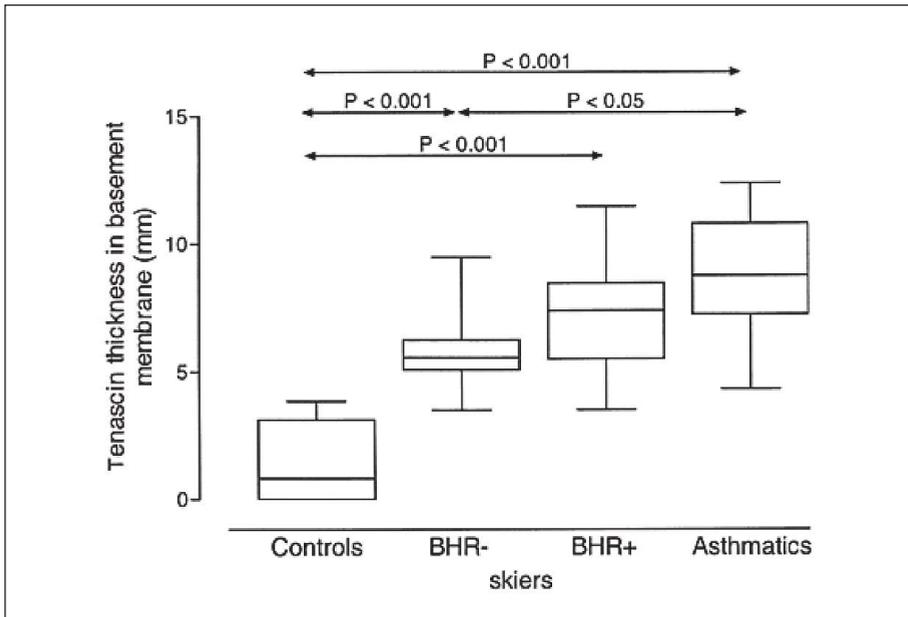


Figura 3. Spessore della membrana basale della mucosa bronchiale, espressione di flogosi e rimodellamento, in controlli sani, sciatori non iperresponsivi, sciatori iperresponsivi ed asmatici (da ²⁰).

Nel 2006 abbiamo avuto i giochi olimpici a Torino, con una prevalenza di atleti asmatici del 7.7%, rispetto ad una media delle olimpiadi estive molto più bassa (intorno al 5%). Apparentemente gli atleti degli sport invernali sembrerebbero quindi più asmatici; in realtà non sono tutti asmatici, forse però vanno monitorati.

Monitoraggio ambientale

L'ultimo statement della nostra società americana⁽²²⁾, in considerazione dell'impatto dei cambiamenti climatici (in particolare riscaldamento globale e inquinamento atmosferico) sulla salute, invita ad intraprendere misure che tendano a mitigare questi effetti e a cooperare a livello internazionale per la creazione di sistemi di monitoraggio e allerta ambientale.

Se, da un lato, monitorare l'ambiente è importante per valutare cosa succede nei pazienti, dall'altro monitorare i pazienti può viceversa far capire cosa succede nell'ambiente. In collaborazione con il Politecnico di Milano, e grazie anche al supporto della Fondazione Cottino, dal 2009 in avanti abbiamo condotto una serie di studi monitorando al domicilio per 3 anni consecutivi un gruppo di soggetti asmatici e un gruppo di soggetti normali con dispositivi che utilizzano la tecnica delle oscillazioni forzate (FOT) per misurare alcuni parametri di meccanica respiratoria⁽²³⁾. I risultati che abbiamo ottenuto⁽²⁴⁾ ci hanno consentito di stabilire che possiamo essere in grado di distinguere la popolazione normale da quella asmatica studiando la variabilità delle resistenze respiratorie (in particolare della resistenza inspiratoria): maggiore è la variabilità (in serie temporali di 2-4-8-16-32 giorni), maggiore è la probabilità che un soggetto sia asmatico (Figura 4). La variabilità naturale del tono bronchiale, che, come l'iperresponsività, è una caratteristica dell'asma, può quindi essere utilizzata per fare diagnosi. Frey e Suki avevano già descritto come la variabilità del PEF correli con l'iperresponsività bronchiale e come l'analisi delle fluttuazioni, metodo usato in fisica statistica, possa essere utilizzata per chiarire alcuni aspetti dell'asma⁽²⁵⁾. Questo metodo, che può essere utilizzato per valutare il rischio di futuri episodi di asma, si basa sulla quantificazione della storia temporale dei parametri di funzionalità polmonare a lungo termine.

I nostri dati⁽²⁴⁾, inoltre, consentono di predire, in base alla variabilità dei giorni precedenti la crisi, quando arriverà la crisi; la variabilità delle resistenze diventa un predittore (Figura 4).

Durante il monitoraggio domiciliare abbiamo anche acquisito i dati dell'Arpa per monitorare gli inquinanti presenti nell'aria e verificare se

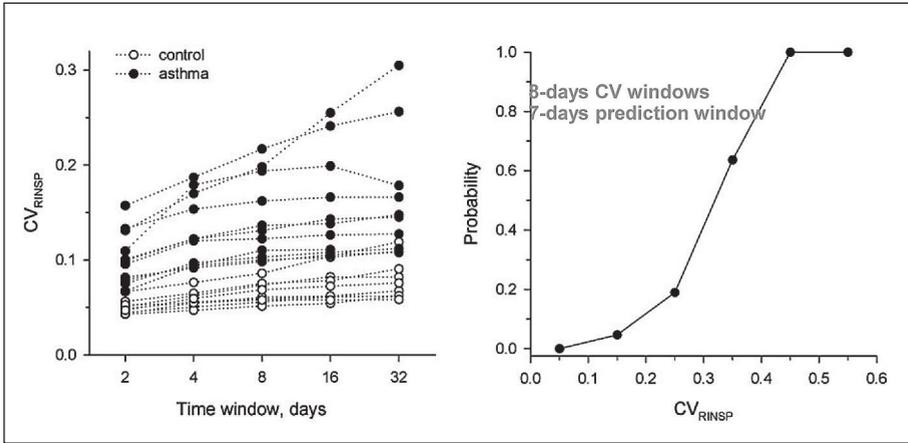


Figura 4. A sinistra coefficiente di variazione della resistenza inspiratoria in serie temporali da 2 a 32 giorni in controlli sani (pallini bianchi) e in asmatici (pallini neri). A destra probabilità di deterioramento acuto della funzione respiratoria nella settimana successiva in relazione al coefficiente di variazione della resistenza inspiratoria negli 8 giorni precedenti (da ²⁴).

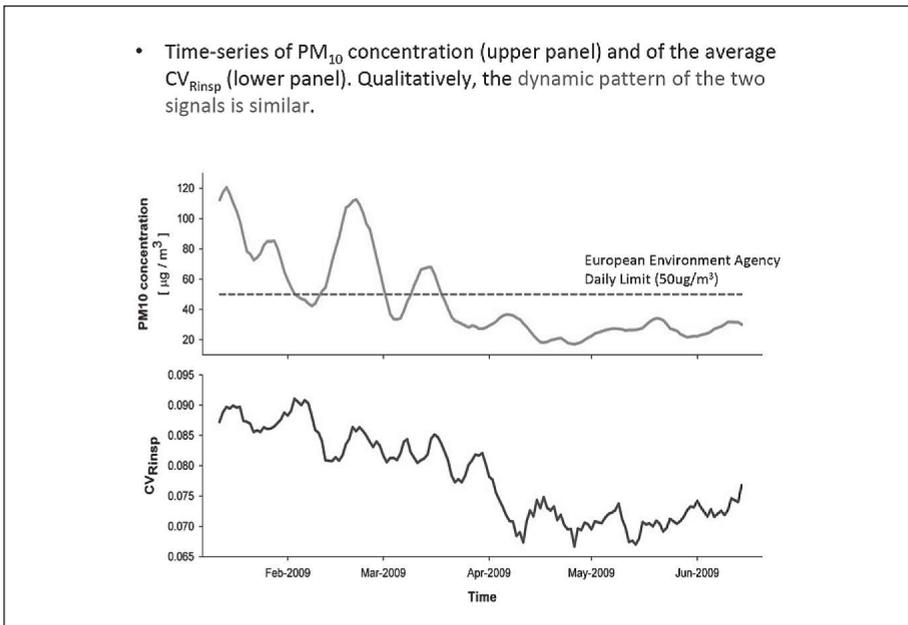


Figura 5. In alto andamento temporale dei livelli di Pm_{10} nell'ambiente, in basso andamento della variabilità della resistenza inspiratoria media in soggetti asmatici monitorati al domicilio nello stesso periodo (da ²⁶).

il soggetto asmatico potesse in qualche modo fungere da test di quello che succede nell'ambiente⁽²⁶⁾. Abbiamo constatato che effettivamente le variazioni del PM₁₀ correlavano perfettamente con la variabilità delle resistenze inspiratorie del soggetto asmatico (Figura 5).

Così il soggetto asmatico, con questa sua iperreattività e questa sua estrema variabilità, diventava un perfetto termometro di ciò che stava capitando nell'ambiente. Anche questa è un'osservazione che andrà confermata, ma dà la dimensione del problema, sottolinea l'importanza che questi soggetti siano monitorati.

L'inquinamento ambientale ed i suoi effetti sulla salute possono e devono essere in qualche modo controllati. Dal 2007 al 2013 la Comunità europea, Malta e i frontalieri della Sicilia hanno condotto il progetto "Respira" proprio per il monitoraggio della salute ambientale⁽²⁷⁾. Sul finire di questo progetto anche noi siamo stati coinvolti con l'utilizzo di queste apparecchiature, che ci auguriamo possano nel tempo essere utilizzate per contribuire a conseguire questo importante obiettivo comune.

BIBLIOGRAFIA

1. McMichael AJ. *Globalization, climate change, and human health*. N Engl J Med. 2013; 368: 1335-1343.
2. Künzli N, Perez L, Rapp R. *Air quality and health*. European Respiratory Society 2010. Available at www.ersnet.org/qualityair.
3. Mehta S, Shin H, Burnett R, North T, Cohen AJ. *Ambient particulate air pollution and acute lower respiratory infections: a systematic review and implications for estimating the global burden of disease*. Air Qual Atmos Health. 2013; 6: 69-83.
4. Clark ML, Peel JL, Balakishnan K, Breyse PN, Chillrud SN, Naeher LP, Rodes CE, Vette AF, Balbus JM. *Health and Household Air Pollution from Solid Fuel Use: The Need for Improved Exposure Assessment*. Environ Health Perspect. 2013; 121: 1120-1128.

5. Schünemann HJ, Dorn J, Grant BJ, Winkelstein W Jr, Trevisan M. *Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study*. Chest. 2000; 118: 656-664.
6. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, Vora H, Thomas D, Berhane K, McConnell R, Kuenzli N, Lurmann F, Rappaport E, Margolis H, Bates D, Peters J. *The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age*. N Engl J Med. 2004; 351: 1057-1067.
7. Gauderman WJ, Vora H, McConnell R, Berhane K, Gilliland F, Thomas D, Lurmann F, Avol E, Kunzli N, Jerrett M, Peters J. *Effect of exposure to traffic on lung development from 10 to 18 years of age: a cohort study*. Lancet. 2007; 369: 571-577.
8. Barnes PJ, Basbaum CB, Nadel JA, Roberts JM. *Localization of beta-adrenoreceptors in mammalian lung by light microscopic autoradiography*. Nature. 1982; 299 (5882): 444-7.
9. Fryer AD, Jacoby DB. *muscarinic receptors and control of airway smooth muscle*. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 158: S154-160.
10. Adcock IM, Gilbey T, Gelder CM, Chung KF, Barnes PJ. *Glucocorticoid receptor localization in normal and asthmatic lung*. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 154: 771-782.
11. Campana L, Kenyon J, Zhalehdoust-Sani S, Tzeng YS, Sun Y, Albert M, Lutchen KR. *Probing airway conditions governing ventilation defects in asthma via hyperpolarized mRI image functional modeling*. J Appl Physiol (1985). 2009; 106: 1293-300.
12. Antonelli A, Crimi E, Gobbi A, Torchio R, Gulotta C, Dellacà R, Scano G, Brusasco V, Pellegrino R. *mechanical correlates of dyspnea in bronchial asthma*. Physiol Rep. 2013; 1, e00166.
13. Antó JM, Sunyer J. *Thunderstorms: a risk factor for asthma attacks*. Thorax. 1997; 52: 669-670.
14. Celenza A, Fothergill J, Kupek E, Shaw RJ. *Thunderstorm associated asthma: a detailed analysis of environmental factors*. BMJ. 1996; 312: 604-607.
15. Davidson AC, Emberlin J, Cook AD, Venables KM. *A major outbreak of asthma associated with a thunderstorm: experience of accident and emergency departments and patients' characteristics*. Thames Regions Accident and Emergency Trainees Association. BMJ. 1996; 312: 601-604.
16. D'Amato G, Liccardi G, Frenguelli G. *Thunderstorm-asthma and pollen allergy*. Allergy. 2007; 62: 11-16.
17. D'Amato G, Cecchi L, Annesi-Maesano I. *A trans-disciplinary overview of case reports of thunderstorm-related asthma outbreaks and relapse*. Eur Respir Rev. 2012; 21: 82-87.
18. Canova C, Heinrich J, Anto JM, Leynaert B, Smith M, Kuenzli N, Zock JP, Janson C, Cerveri I, De Marco R, Toren K, Gislason T, Nowak D, Pin I, Wjst M, Manfreda J, Svanes C, Crane J, Abramson M, Burr M, Burney P, Jarvis D. *The influence of sensitisation to pollens and moulds on seasonal variations in asthma attacks*. Eur Respir J. 2013; 42: 935-945.
19. Schultz ES, Gruzieva O, Bellander T, Bottai M, Hallberg J, Kull I, Svartengren M, Melén E, Pershagen G. *Traffic-related air pollution and lung function in children at 8 years of age: a birth cohort study*. Am J Respir Crit Care Med. 2012; 186: 1286-1291.
20. Karjalainen EM, Laitinen A, Sue-Chu M, Altraja A, Bjermer L, Laitinen LA. *Evidence of airway inflammation and remodeling in ski athletes with and without bronchial hyperresponsiveness to methacholine*. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161: 2086-2091.

21. Koskela H, Tukiainen H. *Facial cooling, but not nasal breathing of cold air, induces bronchoconstriction: a study in asthmatic and healthy subjects.* Eur Respir J. 1995; 8: 2088-2093.
22. Pinkerton KE, Rom WN, Akpinar-Elci M, Balmes JR, Bayram H, Brandli O, Hollingsworth JW, Kinney PL, Margolis HG, Martin WJ, Sasser EN, Smith KR, Takaro TK; American Thoracic Society Environmental Health Policy Committee. *An official American Thoracic Society workshop report: Climate change and human health.* Proc Am Thorac Soc. 2012; 9: 3-8.
23. Dellacà RL, Gobbi A, Pastena M, Pedotti A, Celli B. *Home monitoring of within-breath respiratory mechanics by a simple and automatic forced oscillation technique device.* Physiol Meas. 2010; 3: 11-24.
24. Gulotta C, Suki B, Brusasco V, Pellegrino R, Gobbi A, Pedotti A, Dellacà RL. *monitoring the temporal changes of respiratory resistance: a novel test for the management of asthma.* Am J Respir Crit Care Med. 2012; 185: 1330-1331.
25. Frey U, Suki B. *Complexity of chronic asthma and chronic obstructive pulmonary disease: implications for risk assessment, and disease progression and control.* Lancet. 2008; 372: 1088-1099.
26. Gobbi A, Gasparini P, Gulotta C, Brusasco V, Pedotti A, Pellegrino R, Dellacà R. *Pm10 is associated with an increase in day-by day inspiratory resistance variability in asthma.* Presented as a poster at ERS Vienna 2010.
27. *Respira. Indoor et outdoor Air quality and Respiratory Health in malta and Sicily.* Italia-Malta 2007-2013 Cross-border Cooperation Programme.



RELAZIONI
DEI GIOVANI COLLEGHI
CHE HANNO CONSEGUITO
I PREMI DI LAUREA

**CARATTERISTICHE CLINICO-DEMOGRAFICHE
E VARIABILI ASSOCIATE ALLA DEGENZA PROTRATTA
IN ANZIANI RICOVERATI
IN UNITÀ MEDICHE OSPEDALIERE**

Premio “Gianpiero Gaidano” 2011/2012

Tesi di Laurea premiata dalla Fondazione Piera, Pietro e Giovanni Ferrero
in collaborazione con l’Accademia di Medicina di Torino

*Federica Pivaro, Mario Bo, Gianfranco Fonte, Martina Bonetto,
Chiara Comi, Veronica Giorgis, Lorenzo Marchese, Gianluca Isaia,
Guido Maggiani, Elisabetta Furno, Yolanda Falcone, Giancarlo Isaia*

Dipartimento di Scienze Mediche - Università degli Studi di Torino
SC Geriatria e Malattie Metaboliche dell’osso

Parole chiave: *Deterioramento cognitivo
Declino funzionale
medicina geriatrica
Ricovero inappropriato
Durata della degenza*

Key words: *Cognitive impairment
Functional decline
Geriatric medicine
Inappropriate admission
Length of stay*

Riassunto

obiettivo: Definire le principali caratteristiche dei pazienti anziani ricoverati in area medica e identificare i fattori associati alla degenza protratta.

metodi: Questo studio prospettico-osservazionale è stato condotto su pazienti ultrasessantacinquenni consecutivamente afferenti a reparti di Geriatria e Medicina Interna piemontesi. Sono state acquisite variabili demografiche, cliniche (Acute Physiology and Chronic Health Point Evaluation, APACHE II; Cumulative Illness Rating Scale, CIRSI; Body Mass Index, BMI; fragilità),

funzionali (Activities of Daily Living, ADL; Instrumental Activities of Daily Living, IADL; Timed Get-Up and Go test, TGUG) e cognitive (Short Portable Mental Status Questionnaire, SPMSQ). La degenza è stata definita “protratta” quando la dimissione avveniva in un momento successivo rispetto alla data in cui il paziente era stato giudicato dimissibile dal medico curante.

Risultati: Tra i 1,568 pazienti (81.3 ± 7.3 anni, 712 uomini), si è osservata un’elevata prevalenza di dipendenza funzionale, deterioramento cognitivo, sindrome da allettamento e fragilità (rispettivamente nel 50%, 25%, 20% e 40%). Durante la degenza sono deceduti 165 pazienti: la mortalità è risultata indipendentemente associata alla fragilità, ad una non autonomia nelle ADL e ad un basso valore di BMI. Tra i pazienti sopravvissuti, in 442 casi si è osservata una degenza protratta (complessivamente 2,637 giornate di prolungata degenza ospedaliera) e quest’ultima è risultata indipendentemente associata alla non autonomia nelle ADL, alla fragilità, ad un elevato indice di comorbilità e al ricovero inappropriato. Tra i 1,353 pazienti provenienti dal domicilio, la degenza protratta si è osservata in 392 casi ed è risultata indipendentemente associata a deterioramento cognitivo, dipendenza funzionale, bassa severità di comorbilità e ricovero inappropriato.

Conclusioni: I pazienti anziani ricoverati in area medica hanno povere condizioni di salute ed elevata prevalenza di sindromi geriatriche. La degenza protratta è stata osservata prevalentemente in pazienti provenienti da casa e che presentavano deterioramento cognitivo e dipendenza funzionale.

Abstract

Aim: To characterize elderly medical patients and identify factors associated with prolonged length of stay.

methods: This prospective observational study evaluated consecutive patients aged ≥ 65 years admitted in acute geriatric and medical wards. Demographic, clinical (Acute Physiology and Chronic Health Point Evaluation, APACHE II; Cumulative Illness Rating Scale, CIRS; Body Mass Index, BMI; frailty), functional (Activities of Daily Living, ADL; Instrumental Activities of Daily Living, IADL; Timed Get-Up and Go test, TGUG) and cognitive (Short Portable Mental Status Questionnaire, SPMSQ) variables were collected. Prolonged length of stay was defined when patients were discharged later than the date they were deemed dischargeable by physicians.

Results: Among 1,568 patients (81.3 ± 7.3 years, 712 men) we observed high prevalence of functional dependence, cognitive impairment, chronic immobilization and frailty (50%, 25%, 20% and 40% respectively). One-hundred-sixty-five patients died during hospital stay: mortality was independently associated with frailty, impairment in ADLs and low BMI values. Among survivors, delayed discharge occurred in 442 cases -

resulting in 2,637 days of prolonged hospital stay - and was independently associated with impairment in ADLs, frailty, high comorbidity and inappropriate admission. Among the 1,353 patients admitted from home, delayed discharge occurred in 392 patients and was independently associated with cognitive impairment, functional dependence, low severity of comorbidity and inappropriate admission.

Conclusions: Poor health conditions and high prevalence of geriatric syndromes are extremely common among older medical in-patients. Delayed discharge was mainly observed in patients admitted from home and associated with presence of dementia and functional dependence.

Introduzione

I pazienti anziani si ammalano più spesso e più severamente, sono affetti da numerose patologie croniche e vengono ricoverati in ospedale più frequentemente rispetto ai non anziani⁽¹⁻⁴⁾. Presentano, inoltre, una maggiore durata della degenza ospedaliera e un rischio incrementato di sviluppare reazioni avverse, come il declino funzionale, la morte intraospedaliera e una ri-ospedalizzazione dopo la dimissione^(1,3,5-7). Gli anziani contribuiscono a una larga percentuale del totale delle riammissioni ospedaliere, determinate principalmente dalle povere condizioni di salute, come la comorbilità elevata, la presenza di patologie croniche multiorgano e la dipendenza funzionale⁽⁸⁾. Anche se il maggiore utilizzo delle risorse ospedaliere da parte degli anziani sembrerebbe essere appropriato, sono stati segnalati casi di pazienti anziani ricoverati per ragioni sociali⁽⁹⁾.

Recenti dati evidenziano un incremento sia del numero di ricoveri ospedalieri che dell'età dei pazienti ricoverati in diversi paesi dell'Europa Occidentale. Inoltre, tra i pazienti over 85, è stato rilevato un aumento della durata della degenza⁽¹⁰⁾. Vi è motivo di ritenere che il progressivo invecchiamento della popolazione occidentale, insieme alla contrazione dei posti letto ospedalieri, possa spiegare il costante sovraffollamento della maggior parte dei reparti di medicina per acuti nei paesi occidentali. Se finora gli ospedali hanno risposto a questa crescita riducendo la durata della degenza, questo trend non può essere sostenuto indefinitamente.

Nonostante il numero crescente di anziani complessi ospedalizzati rappresenti un peso sempre più rilevante per i reparti di medicina per acuti, pochi studi hanno cercato di definire globalmente le caratteristiche di questi pazienti medicalizzati e le variabili associate alla degenza protratta e al ritardo nella dimissione. Questi problemi sono di importanza cruciale per pianificare un setting di cure età-specifico per i pazienti ultrasessantacinquenni. Nel presente studio, abbiamo valutato in modo prospettico e comprensivo le variabili demografiche e cliniche dei pazienti anziani contemporanei ricoverati nei reparti di medicina per acuti in alcuni ospedali in Piemonte, con l'obiettivo di identificare le variabili associate alla degenza protratta.

Metodi

Questo studio prospettico-osservazionale è stato condotto durante quattro mesi (dal 1 gennaio 2012 al 30 aprile 2012) in Piemonte, su pazienti ultrasessantacinquenni consecutivamente afferenti ad otto reparti di Medicina Interna e Geriatria di due ospedali universitari a rilevanza

nazionale (“Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza di Torino, Ospedale Molinette” di Torino e “Azienda Ospedaliero-Universitaria San Luigi Gonzaga” di Orbassano), e dell’“Azienda Ospedaliera S.Croce e Carle” di Cuneo.

I dati sono stati raccolti da medici specializzandi e laureandi sotto la supervisione di medici specialisti in Geriatria. Lo studio è stato condotto in accordo con le disposizioni della Dichiarazione di Helsinki; è stato ottenuto un consenso informato scritto per tutti i partecipanti.

In tutti i pazienti provenienti dal Reparto di Emergenza è stata eseguita una valutazione multidimensionale standardizzata entro 48 ore dal ricovero, attraverso l’acquisizione dei dati dalle cartelle cliniche, la visita dei pazienti e, nel caso di pazienti non collaborativi o con deterioramento cognitivo, attraverso il colloquio con i familiari o i caregivers. Sono stati raccolti i seguenti dati: identificazione, età, sesso, stato civile, condizioni di vita (se il paziente viveva con un compagno/a, da solo, con un altro membro della famiglia, con un caregiver, in un istituto), data e ora dell’ingresso nel Reparto di Emergenza, codice di accesso e diagnosi effettuata nel momento del ricovero utilizzando ICD-9-CM, numero di ricoveri ospedalieri nei precedenti 12 mesi (0, 1-2, > 2), numero di farmaci assunti giornalmente e valori degli ematochimici all’ingresso (creatinina sierica, emoglobina, globuli bianchi).

È stata segnalata la presenza di sindrome da ipomobilizzazione/allettamento e di lesioni da decubito. È stato calcolato il Body Mass Index (BMI) e suddiviso in tre classi (sottopeso se < 18.5; normale se tra 18.5-24.9 e sovrappeso se ≥ 25).

Sono state utilizzate delle scale standardizzate per valutare l’autonomia funzionale (Activities of Daily Living, ADL⁽¹¹⁾, range 0-6; dipendenza funzionale se lo score ≥ 2 ; Instrumental Activities of Daily Living, IADL⁽¹²⁾, range 0-14; dipendenza se lo score < 9), la mobilità (Timed Get-Up and Go, TGUG, in accordo con il metodo da Podsiadlo and Richardson⁽¹³⁾: i pazienti sono stati classificati in quattro gruppi a seconda del tempo necessario ad eseguire il test; se il tempo risultava > 30 secondi, diventava indice di dipendenza nella maggior parte delle ADL e di scarsa mobilità), lo stato cognitivo (Short Portable Mental Status Questionnaire, SPMSQ⁽¹⁴⁾: il deterioramento cognitivo è stato considerato assente in caso di 0-2 errori; lieve, moderato o severo se il paziente commetteva, rispettivamente, 3-4, 5-7, 8-10 errori), la presenza di comorbidità (Cumulative Illness Rating Scale, CIRS^(15,16) che include un Indice di Severità, CIRS SI e un Indice di Comorbidità, CIRS CI) e l’entità della compromissione fisiopatologica acuta (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score, APACHE II⁽¹⁷⁾, che

rappresenta la somma di tre punteggi: il punteggio assegnato all'età, allo stato di salute cronico e alle variabili fisiologiche acute - biomarker all'ingresso). La fragilità è stata definita, in accordo con Fried et al.⁽¹⁸⁾ come un quadro sindromico caratterizzato dalla presenza di tre o più delle seguenti condizioni misurabili: perdita di peso involontaria (> 5 kg/anno), debolezza muscolare (misurata con l'Hand Grip Strength test utilizzando un dinamometro idraulico manuale, SAEHAN, con i cut off di < 20 kg per le donne e < 30 kg per gli uomini)^(19,20), facile affaticabilità o esaurimento muscolare, bassa velocità di passo (misurata con il TGUG) e scarsi livelli di attività fisica (stimati come inferiori a 380 kcal/settimana per l'uomo e inferiori a 270 kcal/settimana per la donna). La Sarcopenia è stata definita valutando la presenza di debolezza muscolare (come descritto in precedenza).

ADL, TGUG e SPMSQ sono stati nuovamente misurati al momento della dimissione in tutti i pazienti sopravvissuti. Attraverso l'utilizzo di moduli standardizzati è stato chiesto a ciascun medico che aveva in cura i pazienti durante il ricovero, di rispondere ad alcune specifiche domande riguardanti

- 1) l'appropriatezza del ricovero (sono stati definiti inappropriati quei ricoveri di pazienti che non necessitavano di approfondimenti diagnostico-terapeutici tali da giustificare il ricovero ospedaliero, e che avrebbero giovato maggiormente di cure erogate in ambiti extra-ospedalieri);
- 2) la data in cui ciascun paziente era stato considerato clinicamente dimissibile da un reparto di medicina per acuti (in accordo con le "Delayed Discharges Definitions of National Services of Scotland" del 1 maggio 2012)⁽²¹⁾;
- 3) una opinione personale riguardo il miglior setting di dimissione per ciascun paziente (dimissione al domicilio, post-acuzie o cure intermedie, hospice, ospedalizzazione a domicilio, lungodegenza, altro);
- 4) le principali cause determinanti il protrarsi della degenza intraospedaliera (ragioni mediche, impossibilità dei familiari di prendersi cura del paziente, attesa di un posto letto in strutture di cura intermedia o lungodegenza).

Un ricovero si definiva "protratto" nel momento in cui la dimissione avveniva uno o più giorni successivi alla data in cui ciascun paziente era stato considerato dimissibile dal medico curante. Il periodo di tempo compreso tra il giorno in cui il paziente era stato giudicato dimissibile e il giorno in cui il paziente veniva dimesso dall'ospedale permetteva di quantificare le giornate di degenza protratta⁽²²⁾.

Infine sono stati riportati i dati riguardanti la data e il setting di dimissione, la diagnosi principale all'ingresso e alla dimissione (in accordo con ICD-9-CM).

I dati sono stati caricati su supporto informatico costituito da foglio elettronico MS Exel (Microsoft Inc.), e sono stati analizzati utilizzando SPSS/PC+. È stata effettuata una analisi esplorativa (skewness e kurtosis) delle variabili continue. Sono state calcolate le frequenze delle variabili dicotomiche e categoriche, nonché le medie e deviazioni standard (SD) delle variabili continue. Previa analisi univariata (test del chi-quadro per le variabili dicotomiche e categoriche, ANOVA e Mann Whitney per le variabili continue normalmente distribuite e non normalmente distribuite rispettivamente) sono state identificate le variabili associate alla degenza protratta e alla mortalità, che sono poi state introdotte in un modello logistico multivariato con metodo “passo in avanti” per identificare le variabili indipendentemente associate. L’analisi riguardante la degenza protratta è stata condotta sul totale di pazienti e su pazienti stratificati a seconda della provenienza (casa oppure strutture di cura intermedia o lungodegenza).

Risultati

Il campione preso in esame si componeva di 1,771 pazienti. Sono stati inclusi nello studio 1,568 pazienti (età media 81.3 ± 7.3 anni, 712 uomini), dei quali erano disponibili i dati completi. Le principali caratteristiche dello studio sono riportate nella Tabella I.

Più della metà dei pazienti era dipendente nelle attività della vita quotidiana e circa un quarto presentava un quadro di deterioramento cognitivo moderato-severo. Meno di un quinto dei pazienti era completamente normale negli spostamenti (tempo necessario per effettuare TGUG test < 10 secondi), circa il 20% era allettato, il 40% fragile e il 7% presentava delle lesioni da decubito. La maggior parte dei pazienti era normopeso (48.2%), seguita dai pazienti sottopeso (28.9%) e dai sovrappeso-obesi (22.9%).

Le principali cause di ricovero ospedaliero erano attribuibili alle malattie del sistema cardiovascolare (29.1%) e respiratorio (24.8%), seguite dalle malattie gastroenterologiche (10.0%), onco-ematologiche (9.9%) e neurologiche (8.6%). Militrecentocinquantaquattro pazienti (86.3%) vivevano a casa prima del ricovero in ospedale (di questi, il 24.2% viveva solo e il 13.2% viveva con un caregiver), mentre 215 (13.7%) provenivano da strutture di lungodegenza o di cure intermedie. Novantatre pazienti (6.3%) erano stati ricoverati in ospedale tre o più di tre volte nel corso dell’anno precedente e il numero medio di farmaci assunto quotidianamente era di 6.6.

Centosessantacinque pazienti sono deceduti durante la degenza in ospedale (10.5%) e la mortalità è risultata indipendentemente associata ad una elevata

Età (anni), media \pm SD	81.3 \pm 7.3
Uomini, N (%)	712 (45.4)
Coniugati, N (%)	677 (45.3)
Numero di ricoveri ospedalieri durante l'ultimo anno	
0	747 (50.8)
1-2	614 (41.7)
> 2	93 (6.3)
Fragilità, N (%)	649 (41.4)
Pazienti provenienti da casa, N (%)	1353 (86.3)
Sindrome da allettamento, N (%)	323 (20.7)
Pazienti con lesioni da decubito, N (%)	110 (7.0)
ADL ingresso, media \pm SD	2.3 \pm 2.2
ADL dimissione, media \pm SD	2.4 \pm 2.1
Dipendenza funzionale (ADL \geq 2) ingresso, N (%)	838 (53.7)
Dipendenza funzionale (ADL \geq 2) dimissione, N (%)	790 (56.8)
TGUG test < 10" ingresso, N (%)	215 (17.6)
TGUG test > 30" ingresso, N (%)	412 (26.3)
IADL ingresso, media \pm SD	6.5 \pm 4.9
IADL dimissione, media \pm SD	6.5 \pm 4.9
Dipendenza funzionale strumentale (IADL < 9) ingresso, N (%)	996 (63.8)
Dipendenza funzionale strumentale (IADL < 9) dimissione, N (%)	855 (65.0)
SPMSQ ingresso, media \pm SD	3.1 \pm 2.9
SPMSQ dimissione, media \pm SD	3.0 \pm 2.9
Deterioramento cognitivo moderato-severo (SPMSQ > 4) ingresso, N (%)	385 (27.2)
Deterioramento cognitivo moderato-severo (SPMSQ > 4) dimissione, N (%)	349 (26.8)
Numero di farmaci assunti giornalmente, media \pm SD	6.6 \pm 3.4
CIRS CI media \pm SD	2.8 \pm 1.6
CIRS SI mediana (25°-75°)	1.76 (1.5 - 2.2)
APACHE II score, mediana (25°-75°)	10 (8 - 13)
BMI < 18.5, N (%)	452 (28.9)
BMI > 24.9, N (%)	359 (22.9)
Emoglobina (g/dL), media \pm SD	11.9 \pm 2.3
Creatinina sierica (mg/dL), mediana (25°-75°)	1.04 (0.79 -1.48)
Globuli bianchi (cells x 10 ³ /mL), mediana (25°-75°)	11.47 (7.97-15.7)
Ricovero non appropriato, N (%)	134 (8.6)
Morte intraospedaliera, N (%)	165 (10.5)
Ricoveri protratti, N (%)	442 (31.5)
Durata della degenza (giorni), mediana (25°-75°)	11 (7-16)
SD = deviazione standard; ADL = Activities of Daily Living scale; TGUG = Timed Get-Up and Go test; IADL = Instrumental Activities of Daily Living scale; SPMSQ = Short Portable Mental Status Questionnaire; CIRS CI = Cumulative Illness Rating Scale, Comorbidity Index; CIRS SI = Cumulative Illness Rating Scale, Severity Index; APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score; BMI = Body Mass Index.	

Tabella I. Principali caratteristiche del campione di pazienti esaminato.

Variabile	OR (CI 95%)
BMI	
Sottopeso vs. normopeso	1.35 (1.05 - 1.73)
Sovrappeso vs. normopeso	0.71 (0.52 - 0.96)
Fragilità	1.89 (1.24 - 2.91)
ADL	1.29 (1.18- 1.41)
OR = odds ratio; CI = intervallo di confidenza; BMI = Body Mass Index (normale: 18.5 - 24.9); ADL = Activities of Daily Living scale.	

Tabella II. *oR da modello a regressione logistica. Variabili associate alla mortalità.*

dipendenza nelle ADL, alla presenza di fragilità ed a bassi valori di BMI (Tabella II).

Tra i 1,403 pazienti sopravvissuti, la degenza media è stata di 11 giorni. In 442 pazienti (31.5%) si è osservato almeno un giorno di degenza protratta non ascrivibile a motivazioni di carattere clinico, e complessivamente sono state conteggiate 2,637 giornate di degenza protratta. Nel campione complessivo, l'8.6% dei ricoveri ospedalieri è stato giudicato inappropriato dal medico curante.

Tra le numerose variabili risultate associate al ricovero protratto all'analisi univariata emergono alcuni fattori socio-demografici (vivere da solo o con un caregiver, numero ricoveri ordinari effettuati negli ultimi 12 mesi), numerosi fattori funzionali (dipendenza nelle attività della vita quotidiana ed elevato punteggio nelle ADL, dipendenza nelle IADL) e clinici (severità del deterioramento cognitivo, CIRS CI, CIRS SI, sindrome da allettamento, fragilità, punteggio APACHE II, bassi valori di BMI, dimissione in strutture di riabilitazione o di lungodegenza). Dopo la correzione dei fattori confondenti, all'analisi multivariata soltanto la fragilità, la dipendenza funzionale, un elevato punteggio nelle ADL alla dimissione, un elevato indice di comorbilità e il giudizio di inappropriata del ricovero espresso dal curante sono risultati indipendentemente associati al ricovero protratto.

La prevalenza della degenza protratta era del 32.1% tra i pazienti che vivevano a casa prima del ricovero ospedaliero e del 27.6% nei pazienti provenienti da strutture di lungodegenza o di cura intermedie. Il primo gruppo rappresentava l'88.7% dei casi di degenza protratta. Il secondo gruppo di pazienti, invece, era costituito da soggetti più anziani, con peggiori condizioni

	Pazienti provenienti da casa	Pazienti provenienti da strutture di cura intermedia o lungodegenza
Età, anni, media ± SD	80.9 ± 7.2	84.3 ± 7.3
Uomini, N (%)	626 (46.3)	86 (40.0)
Fragilità, N (%)	524 (38.7)	125 (58.1)
Sindrome da allettamento, N (%)	223 (16.5)	100 (46.7)
Pazienti con lesioni da decubito, N (%)	71 (5.2)	39 (18.1)
Dipendenza funzionale (ADL ≥ 2) ingresso, N (%)	663 (49.0)	175 (81.4)
SPMSQ ingresso, media ± SD	2.9 ± 2.8	4.8 ± 3.0
Numero di farmaci assunti giornalmente all'ingresso, media ± SD	6.5 ± 3.3	7.6 ± 3.6
CIRS CI, media ± SD	2.9 ± 1.6	2.6 ± 1.6
CIRS SI, mediana (25°-75°)	1.7 (1.5 - 2.1)	2.0 (1.5 - 3.0)
APACHE II score, mediana (25°-75°)	10.0 (8.0 - 13.0)	12.0 (9.0 - 16.5)
Emoglobina (g/dL), media ± SD	11.9 ± 2.3	11.9 ± 2.2
Creatinina sierica (mg/dL), media ± SD	1.3 ± 0.8	1.4 ± 1.1
Globuli bianchi (cells x 10 ³ /mL), mediana (25°-75°)	11.09 (7.83 - 15.08)	14.36 (10.75 - 18.33)
Ricovero non appropriato, N (%)	106 (7.8)	28 (13.0)
Opinione del medico curante riguardo il miglior setting di dimissione, N (%)		
Casa	854 (69.9)	29 (16.0)
Post Acuzie	145 (11.9)	21 (11.6)
Nursing Home	70 (5.7)	118 (65.1)
Riabilitazione	64 (5.2)	9 (5.0)
Assistenza domiciliare integrata	47 (3.8)	1 (0.6)
Hospice	21 (1.7)	–
Ospedalizzazione a domicilio	10 (0.8)	–
Altro	11 (0.9)	3 (1.7)
Setting di dimissione, N (%)		
Casa	824 (60.9)	30 (14.0)
Post Acuzie	192 (14.4)	27 (12.6)
Riabilitazione	69 (5.3)	9 (3.7)
Nursing Home	59 (4.6)	112 (52.1)
Assistenza domiciliare integrata	42 (3.2)	–
Ospedalizzazione a domicilio	12 (0.9)	–
Hospice	4 (0.3)	1 (0.5)
Altro	8 (0.6)	3 (1.4)
Decessi, N (%)	131 (9.7)	34 (15.8)
Ricoveri protratti, N (%)	392 (32.1)	50 (27.6)
SD = deviazione standard; ADL = Activities of Daily Living scale; SPMSQ = Short Portable Mental Status Questionnaire; CIRS CI = Cumulative Illness Rating Scale, Comorbidity Index; CIRS SI = Cumulative Illness Rating Scale, Severity Index; APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score.		

Tabella III. Principali caratteristiche descrittive dei pazienti ospedalizzati provenienti da casa oppure da strutture di cura intermedia o lungodegenza.

funzionali e cognitive, con un elevato indice di severità e comorbidità, con una maggiore prevalenza di fragilità, sindrome da allettamento e lesioni da decubito rispetto al campione di pazienti provenienti da casa. Tra i pazienti che vivevano a casa prima del ricovero ospedaliero, 854 erano stati considerati dimissibili dal medico curante al proprio domicilio, ma solo 824 potevano essere realmente dimessi in questo setting. Nel complesso, in entrambi i gruppi di pazienti, è stata osservata una certa concordanza tra l'opinione fornita dal medico curante riguardo al miglior setting di dimissione per ciascun paziente e il setting di dimissione realmente effettuato (Tabella III).

In entrambi i gruppi di pazienti, gran parte delle principali variabili demografiche, funzionali e cliniche indagate sono risultate associate ad una prolungata durata della degenza.

Nel gruppo di pazienti provenienti da casa, all'analisi multivariata sono risultati indipendentemente associati al ricovero protratto un elevato deterioramento cognitivo (SPMSQ), una maggiore limitazione funzionale

Variabile	Campione totale di pazienti OR (CI 95%)	Pazienti provenienti da casa OR (CI 95%)	Pazienti provenienti da strutture di cura intermedia o lungodegenza OR (CI 95%)
Fragilità	1.49 (1.08 - 2.06)	–	–
CIRS CI	1.21 (1.11 - 1.31)	–	–
Dipendenza funzionale (ADL \geq 2) all'ingresso	1.57 (1.03 - 2.39)	–	–
ADL alla dimissione	1.13 (1.02 - 1.25)	–	–
Ricovero non appropriato	3.51 (2.22 - 5.54)	3.39 (1.88 - 6.11)	–
SPMSQ all'ingresso	–	1.12 (1.05 - 1.19)	0.59 (0.39 - 0.88)
TGUG all'ingresso	–	1.49 (1.26 - 1.77)	2.43 (1.00 - 5.86)
CIRS SI	–	0.81 (0.68 - 0.95)	–
OR = odds ratio; CI = intervallo di confidenza; CIRS CI = Cumulative Illness Rating Scale, Comorbidity Index; ADL = Activities of Daily Living scale; SPMSQ = Short Portable Mental Status Questionnaire; TGUG = Timed Get-Up and Go test; CIRS SI = Cumulative Illness Rating Scale, Severity Index.			

Tabella IV. oR da modello a regressione logistica. Variabili associate alla degenza protratta.

nella mobilità (TGUG), un basso indice di severità (CIRS SI) oltre che l'opinione del medico curante riguardo la non appropriatezza del ricovero. Nel gruppo di pazienti provenienti da strutture di lungodegenza o di cura intermedia, sono risultati indipendentemente associati al ricovero protratto un minore deterioramento cognitivo e una maggiore severità della dipendenza funzionale (Tabella IV).

Discussione

Nel campione esaminato, composto da più di 1500 pazienti anziani ospedalizzati in Piemonte, abbiamo osservato un'elevata prevalenza di disabilità funzionale, deterioramento cognitivo, fragilità e immobilizzazione cronica, spesso coesistenti. È stata osservata una degenza protratta in 442 casi (31.5%) equivalenti a 2,637 giornate di degenza protratta durante il periodo di osservazione, indipendentemente associate alla presenza di dipendenza funzionale, fragilità ed elevata comorbidità.

Il 90% dei ricoveri protratti si è verificato in pazienti provenienti dal domicilio, associato alla presenza di deterioramento cognitivo severo ed elevato grado di dipendenza funzionale. Questo gruppo di pazienti era costituito principalmente da anziani affetti da demenza e da pazienti con dipendenza funzionale, che presentavano importanti difficoltà di gestione al domicilio da parte di familiari o caregivers. La variabile "ricovero non appropriato" è risultata associata al ricovero protratto sia nel campione complessivo sia tra i pazienti provenienti da casa. Sebbene l'appropriatezza del ricovero ospedaliero, in particolar modo per i pazienti anziani, sia già stata ampiamente indagata e siano stati proposti degli strumenti standardizzati per uso clinico⁽²³⁻²⁶⁾, probabilmente questi strumenti sono stati scarsamente utilizzati nella pratica clinica, almeno nella nostra regione. È possibile che i ricoveri inappropriati riflettano l'assenza di un'alternativa di setting di cura cronica immediatamente disponibile per questi anziani pazienti malati.

In linea con precedenti studi^(22,27-30) i nostri risultati hanno dimostrato che il deterioramento cognitivo e un elevato grado di dipendenza funzionale sono fattori di rischio ben riconosciuti per il ricovero protratto.

I nostri risultati potrebbero avere alcune implicazioni cliniche nel disegnare dei modelli di continuità di cura per questi pazienti al fine di ridurre il ricorso inappropriato ai servizi ospedalieri. Partendo dal presupposto che la cura di pazienti anziani affetti da demenza dovrebbe includere, a seconda delle necessità, sia una breve degenza ospedaliera in fase acuta, sia un'assistenza

a lungo termine in una lungodegenza, i nostri risultati suggeriscono che se per questi pazienti, che non presentano severe comorbidità in acuto, ci fosse la possibilità di disporre di procedure di accesso “veloci” o preferenziali in strutture di lungodegenza, a partenza direttamente dai dipartimenti di emergenza o di medicina per acuti, si potrebbe considerevolmente ridurre il peso delle ospedalizzazioni prolungate e non necessarie. Inoltre, i pazienti anziani molto probabilmente sperimentano una scarsa qualità delle cure a causa dell’eccessivo affollamento degli ospedali. Il fatto che il paziente venga percepito come “paziente sbagliato nel posto sbagliato”, ha determinato una ridotta qualità di cura nei suoi confronti, costruendo attitudini di risentimento tra lo staff medico e infermieristico⁽⁸⁾.

La numerosa casistica multicentrica di pazienti non selezionati suggerisce che le caratteristiche clinico funzionali studiate possono essere considerate rappresentative dei pazienti anziani ospedalizzati in area medica. Bisogna tuttavia considerare che i risultati riguardanti la degenza protratta sono influenzati dalla disponibilità locale e dall’organizzazione delle strutture di cura intermedia e lungodegenza e bisogna fare molta attenzione a generalizzare questi risultati in altre aree geografiche, anche all’interno del nostro paese.

In conclusione, il nostro studio ha dimostrato la drammatica elevata prevalenza di sindromi geriatriche maggiori (dipendenza funzionale, deterioramento cognitivo, fragilità e immobilizzazione cronica) fra i pazienti anziani contemporanei ricoverati in area medica. Una degenza prolungata non dettata da problematiche cliniche si verifica approssimativamente in un terzo dei pazienti, in particolare nei pazienti anziani affetti da demenza con poche comorbidità ma grave compromissione funzionale che non possono più essere gestiti al domicilio da familiari o caregivers. Nell’ottica di una miglior continuità delle cure per pazienti anziani vulnerabili, una ridotta degenza ospedaliera e un’implementazione delle strutture di lungodegenza potrebbero potenzialmente ridurre il peso di questi pazienti sui reparti ospedalieri per acuti.

BIBLIOGRAFIA

1. Aminzadeh F, Dalziel WB. *older adults in the emergency department: a systematic review of patterns of use, adverse outcomes, and effectiveness of interventions*. Ann Emerg Med. 2002; 39: 238-247.
2. Bentley J, Meyer J. *Repeat attendance by older people at accident and emergency departments*. J. Adv. Nurs. 2004; 48: 149-156.
3. Grief CL. *Patterns of ED use and perceptions of the elderly regarding their emergency care: a synthesis of recent research*. J. Emerg. Nurs. 2003; 29: 122-126.
4. McCusker J, Karp I, Cardin S, Durand P, Morin J. *Determinants of emergency department visits by older adults: a systematic review*. Acad. Emerg. Med. 2003; 10: 1362-1370.
5. Salvi F, Morichi V, Grilli A, Giorgi R, De Tommaso G, Dessì-Fulgheri P. *The elderly in the emergency department: a critical review of problems and solutions*. Intern. Emerg. Med. 2007; 2: 292-301.
6. Caplan GA, Brown A, Croker WD, Doolan J. *Risk of admission within 4 weeks of discharge of elderly patients from the emergency department-the DEED study. Discharge of elderly from emergency department*. Age Ageing 1998; 27: 697-702.
7. Hastings SN, Schmader KE, Sloane RJ, Weinberger M, Goldberg KC, Oddone EZ. *Adverse health outcomes after discharge from the emergency department-incidence and risk factors in a veteran population*. J. Gen. Intern. Med. 2007; 22: 1527-1531.
8. Sona A, Maggiani G, Astengo M, Comba M, Chiusano V, Isaia G, et al. *Determinants of recourse to hospital treatment in the elderly*. Eur. J. Public Health 2012; 22: 76-80.
9. Burns E. *older people in accident and emergency departments*. Age Ageing 2001; 30 Suppl. 3: 3-6.
10. Hawkes N. *Pressure on hospitals has led to worse care for older patients*. BMJ 2012; 345: e6137.
11. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. *Progress in development of the index of ADL*. Gerontologist 1970; 10: 20-30.
12. Lawton MP, Brody EM. *Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living*. Gerontologist 1969; 9: 179-186.
13. Podsiadlo D, Richardson S. *The timed "Up and Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons*. J. Am. Geriatr. Soc. 1991; 39: 142-147.
14. Pfeiffer E. *A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients*. J. Am. Geriatr. Soc. 1975; 23: 433-441.
15. Conwell Y, Forbes NT, Cox C, Caine ED. *Validation of a measure of physical illness burden at autopsy: the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)*. J. Am. Geriatr. Soc. 1993; 41: 38-41.
16. Parmelee PA, Thuras PD, Katz IR, Lawton MP. *Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population*. J. Am. Geriatr. Soc. 1995; 43: 130-137.
17. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. *APACHE II: a severity of disease classification system*. Crit. Care Med. 1985; 13: 818-829.

18. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. *Frailty in older adults: Evidence for a phenotype*. J. Gerontol. A Biol Sci Med Sci 2001, Mar; 56: M146-156.
19. Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Di Iorio A, et al. *Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia*. J. Appl. Physiol. 2003, Nov; 95: 1851-1860.
20. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. *Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the european working group on sarcopenia in older people*. Age Ageing 2010; 39: 412-423.
21. Jasinarachchi KH, Ibrahim IR, Keegan BC, Mathialagan R, McGourty JC, Phillips JRN, Myint PK. *Delayed transfer of care from NHS secondary care to primary care in England: Its determinants, effect on hospital bed days, prevalence of acute medical conditions and deaths during delay, in older adults aged 65 years and over*. BMC Geriatr. 2009 Jan 22; 9: 4.
22. Falcone D, Bolda E, Leak SC. *Waiting for placement: An exploratory analysis of determinants of delayed discharges of elderly hospital patients*. Health Serv. Res. 1991; 26: 339-374.
23. Sánchez-García S, Juárez-Cedillo T, Mould-Quevedo JF, García-González JJ, Contreras-Hernández I, Espinel-Bermudez MC, et al. *The hospital appropriateness evaluation protocol in elderly patients: A technique to evaluate admission and hospital stay*. Scand. J Caring Sci. 2008; 22: 306-313.
24. Smith HE, Pryce A, Carlisle L, Jones JM, Scarpello J, Pantin C. *Appropriateness of acute medical admissions and length of stay*. J. R. Coll. Physicians Lond. 1997; 31: 527-532.
25. Baré ML, Prat A, Lledo L, Asenjo MA, Salleras L. *Appropriateness of admissions and hospitalization days in an acute-care teaching hospital*. Rev. Epidemiol. Sante Publique 1995; 43: 328-336.
26. Selker HP, Beshansky JR, Pauker SG, Kassirer JP. *The epidemiology of delays in a teaching hospital: The development and use of a tool that detects unnecessary hospital days*. Med. Care 1989; 27: 112-129.
27. McClaran J, Berglas RT, Franco ED. *Long hospital stays and need for alternate level of care at discharge. Does family make a difference for elderly patients?* Can. Fam. Physician 1996; 42: 449-454, 457-461.
28. McDonagh MS, Smith DH, Goddard M. *measuring appropriate use of acute beds. A systematic review of methods and results*. Health Policy 2000; 53: 157-184.
29. Costa AP, Poss JW, Peirce T, Hirdes JP. *Acute care inpatients with long-term delayed-discharge: Evidence from a canadian health region*. BMC Health Serv. Res. 2012; 12: 172.
30. Ingold BB, Yersin B, Wietlisbach V, Burckhardt P, Bumand B, Büla CJ. *Characteristics associated with inappropriate hospital use in elderly patients admitted to a general internal medicine service*. Aging 2000; 12: 430-438.

**EChOCARDIOGRAPHIC ASSESSMENT
OF CARDIOVASCULAR RESPONSE
TO THE EFFORT IN SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS**

Premio “Italo Arneodo” 2011/2012
Tesi di Laurea premiata in collaborazione con
l'Accademia di Medicina di Torino

*matteo Bianco¹, Paola Destefanis², Renato Carignola³, Umberto Barbero¹,
Valeria Data³, Roberto Pozzi², Carlo Albera⁴, Fiorenzo Gaita¹*

¹ Divisione di Cardiologia - Dipartimento di Medicina Interna
Città della Salute e della Scienza - Torino

² S.C.D.O. Cardiologia - A.O.U. San Luigi Gonzaga - Orbassano (TO)

³ S.S.D. Day Hospital Internistico Centralizzato
A.O.U. San Luigi Gonzaga - Orbassano (TO)

⁴ S.C.D.U. Clinica Malattie Apparato Respiratorio II
A.O.U. San Luigi Gonzaga - Orbassano (TO)

Key words: *Systemic Sclerosis
Stress Echocardiography
Tissue Doppler imaging
Ventricular function
Pulmonary hypertension*

Parole chiave: *Sclerosi Sistemica
Ecocardiografia da sforzo
Doppler Tissutale
Funzione ventricolare
Ipertensione Polmonare*

Abstract

Background: Systemic sclerosis (SSc) is a rare disease characterized by diffuse skin and visceral organs fibrosis. The pulmonary and cardiac involvement are the two main causes of death and their diagnosis and early treatment are very important prognostic factors.

Aim of the study: to identify through the echocardiographic assessment of the response to stress and tissue Doppler imaging (TDI) alterations of ventricular function and pulmonary pressure that can not be detected by common screening methods in asymptomatic, WHO I-II functional class SSc patients.

methods: SSc patients were selected among the 120 patients followed up in the outpatient clinic and day hospital for SSc, within the PAH Multidisciplinary Study Group at A.O.U. S. Luigi Gonzaga, Orbassano (TO), between those who performed the normal follow-up visits from August 2011 to March 2012. All patients were evaluated clinically and underwent pulmonary function tests (PFTs) and HRCT. Echocardiography was performed at rest and at the peak of a maximal exercise. A supine bicycle ergometer was used to perform the stress. For comparison purposes was also recruited a population of healthy volunteers with a 2:1 ratio as control group.

Results: thirty-three SSc patients and seventeen healthy controls were recruited. The diastolic function of the right ventricle of SSc, valued at TDI, already at rest showed alterations compared to controls (IVRT 63.88 ± 18.81 msec vs. 42.06 ± 14.09 msec, $p = 0.0001$, E'/A' 0.79 ± 0.33 vs 1.06 ± 0.35 , $p = 0.008$). At the peak of the effort pulmonary arterial systolic pressure (PASP) was significantly higher in patients compared to the control group although starting from similar resting values (PASP 37.7 ± 5.71 mmHg vs. 32 ± 4.04 mmHg, $p = 0.0007$). The abnormal response of the stress PASP in SSc patients seems to correlate with the presence of pulmonary fibrosis and in particular with a reduction of DLAadj ($r = 0.447$ $p = 0.01$) and with the extension of skin fibrosis, as evidenced by positive correlation between the modified Rodnan Skin Score (mRSS) and the PASP ($r = 0.429$, $p = 0.01$).

Conclusion: stress echocardiography and TDI seem to identify a group of SS patients with subclinical abnormalities of right ventricular diastolic function and pulmonary circulation. These correlate with the extent of skin disease and with lung fibrosis.

Riassunto

Background: la sclerosi sistemica (SS) è una malattia rara caratterizzata da fibrosi diffusa a livello della cute e degli organi viscerali. L'interessamento cardiaco e polmonare rappresentano le due principali cause di morte e la loro diagnosi e terapia precoce rappresentano un fattore prognostico molto importante.

Scopo dello studio: identificare mediante la valutazione della risposta ecocardiografica allo sforzo ed il Doppler tissutale (TDI) alterazioni della funzione ventricolare e

della pressione polmonare non individuabili con le comuni metodiche di screening in pazienti affetti da SS, asintomatici ed in buona classe funzionale.

metodi: i pazienti sono stati reclutati tra i 120 seguiti presso l'ambulatorio per la Sclerosi Sistemica dell'A.O.U. San Luigi Gonzaga di Orbassano che tra Agosto 2011 e Marzo 2012 hanno eseguito le normali visite di follow-up. Tutti i pazienti sono stati valutati clinicamente e sottoposti a prove di funzionalità respiratoria e HRCT. Inoltre, hanno eseguito un ecocardiogramma a riposo ed al picco di uno sforzo compiuto su un lettoergometro. A scopo di confronto è stata reclutata anche una popolazione di volontari sani con rapporto 2:1 rispetto ai pazienti e caratteristiche demografiche sovrapponibili.

Risultati: sono stati reclutati trentatré pazienti sclerodermici e diciassette controlli sani. La funzione diastolica del ventricolo destro dei pazienti affetti da SS, valutata al TDI, ha mostrato delle alterazioni rispetto ai controlli già a riposo (IVRT $63,88 \pm 18,81$ msec vs $42,06 \pm 14,09$ msec $p = 0,0001$; E'/A' $0,79 \pm 0,33$ vs $1,06 \pm 0,35$ $p = 0,008$). Al picco dello sforzo la pressione arteriosa sistolica polmonare (PASP) è risultata significativamente più alta nei pazienti rispetto al gruppo di controllo pur partendo da valori a riposo simili (PASP $37,7 \pm 5,71$ mmHg vs $32 \pm 4,04$ mmHg $p = 0,0007$). L'anomala risposta della PASP allo sforzo nei pazienti SS sembrerebbe correlare con la presenza di fibrosi polmonare ed in particolare con una riduzione della DLAadj ($r = 0,447$ $p = 0,01$) e con l'estensione dell'interessamento cutaneo, come testimoniato dalla correlazione positiva con il modified Rodnan Skin Score (mRSS) ($r = 0,429$ $p = 0,01$).

Conclusioni: l'ecocardiografia da sforzo ed il TDI sembrano identificare un gruppo di pazienti SS con anomalie subcliniche della funzione ventricolare destra diastolica e del circolo polmonare. Queste, correlano con l'estensione cutanea della malattia e con l'interessamento dell'interstizio polmonare.

Background

Systemic Sclerosis (SSc) is a rare chronic progressive disease with a probable autoimmune etiology, being related to an early endothelial damage associated with a diffuse activation of fibroblast leading to skin and visceral fibrosis⁽¹⁾. Two different forms of the disease, depending on skin lesion extension, can be identified: the limited cutaneous subset of SSc (lSSc) and the diffuse subset of SSc (dSSc). Lungs fibrosis, pulmonary hypertension and heart involvement are the three most common cause of death^(2,3,4). Early diagnosis is critical for initiation of therapy and to improve clinical outcomes⁽⁵⁾. Standard echocardiography at rest is a cheap, effective and widely accessible tool for the screening of heart and pulmonary circulation involvement but with a limited sensitivity to recognize the early stages of the disease^(5,6). Some studies have shown that the echocardiographic evaluation of SSc patients after a maximal physical effort may reveal abnormalities of the cardiovascular response normally not visible at standard examination. In particular they observed an inappropriate increase in pulmonary artery systolic pressure (PASP) in the early stages of the disease in a subset of SSc patients that could be an indicator of future development of pulmonary hypertension^(7,8). Another useful way to improve the sensitivity of echocardiography to early detect dysfunction in SSc is the use of novel echocardiographic techniques like Speckle Tracking and Tissue Doppler Imaging (TDI) that have demonstrated great accuracy to assess early systolic and diastolic dysfunction in SSc patients⁽⁹⁾.

The aim of this study is to evaluate in a group of SSc patients in WHO functional class I-II, with normal echocardiographic parameters and PASP at rest, the cardiovascular response to stress combining the strength of exercise echocardiography and TDI. Our goal is to identify early myocardial alterations and pulmonary circulation abnormalities otherwise not clinically evident in the early stages of the disease.

Methods

The present study is reported according to the STROBE statement.

Study population

From August 2011 to March 2012 the study consecutively enrolled SSc patients among the one hundred twenty followed up in the outpatient clinic and day hospital for SSc, within the PAH Multidisciplinary Study Group at A.O.U. San Luigi Gonzaga, Orbassano, Torino.

Exclusion criteria were (only one was sufficient for exclusion):

- a) previous diagnosis of pulmonary hypertension;
- b) World Health Organization functional class III-IV;
- c) a peak tricuspid regurgitant jet velocity > 3 m/sec at echocardiography;
- d) abnormal exercise capacity measured by six minute walking test;
- e) ejection fraction (EF) $< 55\%$ at rest;
- f) ventricular or supraventricular arrhythmia;
- g) any valvular disease more severe than mild.

The study enrolled sex and age matched healthy volunteers with a 2:1 ratio to compare SSc patients echocardiographic data.

The local ethics committee approved the study protocol and all the participants provided written consent.

Clinical information

In SSc patients the study evaluated: physical examination, routine blood exams, arterial blood gas analysis (ABG), pulmonary function tests (PFTs), high resolution computed tomography (HRCT), electrocardiography (ECG). All test were performed within six months from the echocardiogram. The pulmonary involvement has been established by the presence of signs of interstitial lung disease on HRCT and/or reduction of total lung capacity (TLC) or diffusion capacity of carbon monoxide below seventy percent of the expected on PFTs.

Echocardiography

Transthoracic echocardiography was performed using an Aloka Prosound Alfa 10 ultrasound system with a 2,5-3,5 MHz phased array transducer. A single expert investigator performed the examination. He was blinded to clinical information about patients until the end of the study. The whole exam were digitally stored for offline analysis. For all measurements, intervals from 3 consecutive cardiac cycles were measured and averaged⁽¹⁰⁾. Chamber dimension were determined by standard procedures in the left decubitus and valve flow Doppler and TDI were recorded in the apical 4-chamber view at end-expiration according to guidelines^(10,11). Mitral and tricuspid in-flow measurements included peak early (E) and late (A) flow velocities, E/A ratio, deceleration time of mitral E (DT) and right isovolumic relaxation time (IVRT). Systolic (S'), early (E') and late (A') diastolic peak velocities of TDI were recorded on three beats at septal and lateral mitral origin and at

lateral tricuspid origin, and expressed as a mean. Peak myocardial isovolumic contraction velocity (IVV), acceleration time (AT), expression of the time to the peak velocity, were measured only at the lateral tricuspid origin to assess right ventricle systolic function. The myocardial acceleration during isovolumic contraction (IVA) derived from IVV/AT ratio were calculated by Aloka Prosound Alfa 10 ultrasound system by a previously programmed algorithm. Mean values of the E/E' and E'/A' for both the ventricles were determined. PASP was derived from the tricuspid regurgitation velocity (TRV) and an estimation of the right atrial pressure based on the dimension of inferior vena cava^(12,13).

Stress echocardiography

During the same session all patients underwent a complete echocardiographic examination (standard and TDI) after maximal exercise performed on a supine ergometer ER-900, Bitz- Germany, increasing workload by 25 Watts every 2 minutes, until they experienced fatigue or symptoms or until 85% of the age-predicted maximum heart rate was achieved⁽¹⁴⁾. The ergometer was very close to the ultrasound system allowing execution of echocardiogram at peak of exercise. This last feature is very important because it allows to the physician the best accuracy and to the patient to continue the exercise while the examination is performed.

Statistical analysis

Statistical analysis were performed by software (STATISTICA 7.0, StatSoft Inc., Tulsa, U.S.A). Data are expressed as mean \pm standard deviation. Variables between patients and healthy subjects were compared using the unpaired Student t test for parametric variables and the Mann-Whitney test for nonparametric variables. The degree of correlation was calculated as Pearson's r coefficient to asses association between clinical and echocardiographic variables. Differences were considered significant at a probability value of $p < 0,05$.

Results

The study enrolled thirty-three SSc patients and seventeen healthy subjects. The demographic and clinical characteristic of SSc patients and the control group are summarized in Table I. The results of instrumental investigations are showed in Table II. ISSc is the most frequent subtype in our population.

	SSc (n = 33)	Controls (n = 17)	p-value
Age (years)	55,5 ± 10,5	52,6 ± 4,9	0,07
Sex (M/F)	5 / 28	5 / 12	
Weight (Kg)	66,3 ± 10,4	70 ± 12,2	0,2
Stature (m)	1,64 ± 0,08	1,67 ± 0,07	0,13
BMI	25,52 ± 3,40	24,76 ± 3,59	0,8
BSA (m ²)	1,73 ± 0,16	1,79 ± 0,17	0,18
HR (bpm)	71,6 ± 10,6	72,8 ± 10,3	0,7
SBP (mmHg)	122 ± 14	126 ± 11	0,3
DBP (mmHg)	75 ± 8	78 ± 6	0,1
BMI = body mass index, BSA = body surface area, HR = heart rate, SBP = systolic blood pressure, DBP = diastolic blood pressure			

Table I. Clinical characteristic of study population.

Patients with interstitial lung disease have an higher mRSS than patients without interstitial lung disease ($8,88 \pm 4,62$ vs $15,18 \pm 8,19$ $p = 0,01$). The mean disease duration was calculated from the first SSc diagnosis based on American College of Rheumatology criteria to the last outpatient clinic access before the echocardiographic examination. The mean duration of Raynaud's phenomenon was calculated from the first anamnestic report of the patients to the last outpatient clinic access before echocardiographic examination.

The echocardiographic morphological data in SSc patients and controls (Table III) at rest are all within normal ranges. The systolic and diastolic function evaluated at rest (Table IV) with conventional Doppler and TDI are largely comparable in the two populations and within the normal ranges. The diastolic parameters of the right ventricle present some alterations between SSc if compared with the control group as pointed out by right A'-waves, right E'/A'-waves ratio and IVRT. The latter is significantly greater in patients with

ISSc/dSSc	28 / 5
Anti-topoisomerase I/Anti-centromere antibodies	10 / 17
Mean duration of disease (years)	4,9 ± 4,03
Mean Raynaud's duration (years)	11,2 ± 9,7
mRSS	12,1 ± 7,3
Interstitial lung disease	17
FVC (%)	109 ± 22,8
FEV1 (%)	103 ± 20,7
TLC (%)	101,5 ± 23
DLA adj	38 ± 17,6
DL/VA	56 ± 15,6
FVC/DLCO	1,55 ± 0,34
pO2 (mmHg)	72,4 ± 9,5
BNP (pg/ml)	42,5 ± 24,4
Hb (g/dl)	12,5 ± 1,2
ESR (mm/h)	20 ± 13,5
CRP (mg/l)	0,3 ± 0,2
Serum creatinine (mg/dl)	0,7 ± 0,14
Serum Uric acid (mg/dl)	4,4 ± 1,2
<p>ISSc = limited cutaneous systemic sclerosis, dSSc = diffuse cutaneous systemic sclerosis, mRSS = modified Rodnan skin score, FVC = forced vital capacity, FEV1 = forced expiratory volume in the 1st second, TLC = total lung capacity, DLCO = diffusion lung capacity for carbon monoxide, DLCO adj = DLCO adjustment for hemoglobin level, DL/VA = Diffusion lung capacity divided alveolar volume, pO2 = arterial blood O2 partial pressure, BNP = brain natriuretic peptide, Hb = hemoglobin, ESR = erythrocyte sedimentation rate, CRP = C-reactive Protein.</p>	

Table II. SSc subsets and results of instrumental investigations.

	SSc (n = 33)	Controls (n = 17)	p-value
LA area (cm ²)	16,3 ± 3,9	17,9 ± 4,2	0,18
LVEDD (mm)	44,4 ± 4,2	48,4 ± 6,4	0,05
LVESD (mm)	29,9 ± 3,9	30,9 ± 4,7	0,10
IVS (mm)	9,03 ± 1,05	9,05 ± 1,7	0,06
LVPW (mm)	8,45 ± 1,3	8,76 ± 1,3	0,43
Aortic root (mm)	30,9 ± 3,5	31,7 ± 3,3	0,41
RA area (cm ²)	14,06 ± 3,1	13,82 ± 2,7	0,79
RVTS area (cm ²)	7,33 ± 1,6	8,94 ± 2,7	0,04
RVTD area (cm ²)	15,33 ± 3,6	17,6 ± 5,2	0,07
RVTDD (mm)	32,9 ± 3,73	33,11 ± 4,3	0,85
LA = left atrium, LVEDD = left ventricle end-diastolic diameter, LVESD = left ventricle end-systolic diameter, IVS = interventricular septum, LVPW = left ventricle posterior wall, RA = right atrium, RVTS = right ventricle tele-systolic, RVTD = right ventricle tele-diastolic, RVTDD = right ventricle tele-diastolic diameter.			

Table III. Comparison of echocardiographic morphologic data between SSc patients and controls at rest.

PASP > 40 mmHg than in those with PASP < 40 mmHg at the peak of the effort ($75,50 \pm 19,38$ msec vs $60,16 \pm 17,39$ msec $p = 0,04$) and is higher also between patients with pulmonary involvement than those without interstitial lung disease ($53,12 \pm 11,98$ msec vs $74 \pm 18,67$ msec $p = 0,0006$).

The pulmonary vascular response to exercise showed statistically significant differences in the two populations, although starting from comparable values of PASP and TRV at rest (Table V). All the population was able to perform the exercise and reached the target of maximal heart rate. Eight SSc patients showed an exercise induced PASP greater than 40 mmHg. In contrast no patient in the control group showed a PASP greater than 40 mmHg. The SSc patients showed a good myocardial response to stress, as evidenced by systolic and diastolic parameters recorded at the end of the exercise test (Table VI). Septal S'-wave increased significantly less in SSc patients if compared with healthy subjects same as IVA.

	SSc (n = 33)	Controls (n = 17)	p-value
SySTOLE			
LVEF (%)	60,78 ± 1,98	61,58 ± 2,71	0,23
S' septal (m/sec)	0,09 ± 0,01	0,09 ± 0,02	0,8
S' LV (m/sec)	0,11 ± 0,02	0,11 ± 0,03	0,92
FAC RV (%)	51,5 ± 7,2	49,4 ± 4,25	0,27
S' RV (m/sec)	0,13 ± 0,01	0,13 ± 0,02	0,42
TAPSE (mm)	23,81 ± 3,35	23,76 ± 3,25	0,95
IVV RV (cm/sec)	0,16 ± 0,05	0,15 ± 0,04	0,55
AT RV (msec)	42,21 ± 9,85	38,29 ± 15,11	0,05
IVA RV (m/sec ²)	4,01 ± 2,02	4,24 ± 1,53	0,67
DIASTOLE			
E mitral (m/s)	0,61 ± 0,18	0,72 ± 0,09	0,02
A mitral (m/s)	0,63 ± 0,19	0,70 ± 0,28	0,26
E/A mitral	1,03 ± 0,42	1,13 ± 0,45	0,40
EDT (msec)	202,3 ± 40,1	181,35 ± 26,74	0,058
E' LV (cm/s)	0,13 ± 0,03	0,16 ± 0,08	0,02
A' LV (cm/s)	0,12 ± 0,03	0,11 ± 0,03	0,66
E' septal (cm/s)	0,10 ± 0,02	0,12 ± 0,02	0,03
A' septal (cm/s)	0,11 ± 0,3	0,11 ± 0,02	0,8
E/E' LV	4,97 ± 1,96	6,35 ± 6,26	0,24
E'/A' LV	1,23 ± 0,64	1,55 ± 0,77	0,12
E tricuspid (m/s)	0,38 ± 0,1	0,41 ± 0,1	0,34
A tricuspid (m/s)	0,33 ± 0,11	0,32 ± 0,08	0,83
E/A tricuspid	1,26 ± 0,50	1,29 ± 0,29	0,56
E' RV (cm/s)	0,12 ± 0,03	0,13 ± 0,03	0,15
A' RV (cm/s)	0,16 ± 0,05	0,13 ± 0,03	0,002
E/E' RV	3,34 ± 1,15	3,21 ± 1,16	0,7
E'/A' RV	0,79 ± 0,33	1,06 ± 0,35	0,008
IVRT (msec)	63,88 ± 18,81	42,06 ± 14,09	0,0001
LVEF = left ventricle ejection fraction, RV = right ventricle; FAC = fractional area change, TAPSE = tricuspidal annulus plain systolic excursion, IVV = isovolumic contraction velocity, IVA = isovolumic acceleration, AT = acceleration time, EDT = deceleration time of mitral E wave, IVRT = isovolumic relaxation time			

Table IV. Comparison of conventional Doppler and TDI parameters of systolic and diastolic function between SSc patients and control group at rest.

	SSc (n = 30)	Controls (n = 17)	p-value
HR max (Bpm)	142 ± 12	145 ± 4	0,09
Workload (Watts)	70 ± 25	74 ± 20	0,56
SBP (mmHg) max	179 ± 24	165 ± 16	0,03
DBP (mmHg) max	95 ± 15	89 ± 14	0,2
TRV at rest (m/sec)	2,33 ± 0,21	2,34 ± 0,18	0,88
PASP at rest (mmHg)	27,3 ± 4	26,95 ± 3,39	0,74
Δ TRV	0,51 ± 0,24	0,25 ± 0,12	0,0001
Δ PASP	10,37 ± 5,33	5,04 ± 2,3	0,0004
TRV max	2,84 ± 0,23	2,59 ± 0,21	0,0008
PASP max	37,7 ± 5,71	32 ± 4,04	0,0007
O2Sat max (%)	97,55 ± 1,80	98,57 ± 0,94	0,07
HR max = heart rate at the peak of the effort, Δ TRV = difference between TRV at the peak of the effort and baseline TRV, Δ PASP = difference between PASP at the peak of the effort and PASP at rest.			

Table V. Comparison of TRV, PASP, Workload and HR at the peak of the effort between SSc patients and controls.

The diastolic function at the peak of the effort is largely comparable between the two groups with the exception of IVRT whose reduction is significantly minor among SSc patients compared with the control group.

This observation confirm those one already observed at rest. No significant relations were found between systolic and diastolic parameters at the peak of the effort and clinical features of the disease.

We also found some correlations between clinical and echocardiographic data. We observed a positive correlation of right A'-waves with IVA ($r = 0,767$ $p < 0,0001$) and a negative correlations of right E'/A' waves ratio with IVA ($r = 0,452$ $p = 0,008$) at rest in SSc patients. The mRSS had a positive correlation with stress- TRV ($r = 0,410$ $p = 0,02$), stress-PASP ($r = 0,429$ $p = 0,01$) and Δ PASP ($r = 0,364$ $p = 0,04$) in SSc patients. The PASP and TRV of the SSc patients at the peak of the effort have a positive correlation

	SSc (n = 33)	Controls (n = 17)	p-value
SystOLE			
LVEF (%)	71,1 ± 4,7	72,5 ± 5,7	0,3
S' septal (m/sec)	0,13 ± 0,03	0,16 ± 0,02	0,001
S' LV (m/sec)	0,15 ± 0,03	0,15 ± 0,02	0,79
FAC RV (%)	58,8 ± 8,8	57,2 ± 8,3	0,54
S' RV (m/sec)	0,19 ± 0,04	0,18 ± 0,04	0,91
TAPSE (mm)	29,94 ± 5,07	29,53 ± 3,6	0,76
IVV RV (cm/sec)	0,22 ± 0,07	0,24 ± 0,06	0,23
AT RV (msec)	31 ± 8,58	27,1 ± 7,95	0,12
IVA RV (m/sec ²)	7,59 ± 3,38	9,79 ± 4,23	0,05
DIASTOLE			
E mitral (m/s)	0,82 ± 0,27	0,84 ± 0,23	0,88
A mitral (m/s)	0,77 ± 0,25	0,77 ± 0,17	0,99
E/A mitral	1,72 ± 0,56	1,11 ± 0,3	0,72
E' LV (cm/s)	0,17 ± 0,04	0,17 ± 0,04	0,94
A' LV (cm/s)	0,15 ± 0,04	0,16 ± 0,04	0,59
E' septal (cm/s)	0,17 ± 0,14	0,17 ± 0,06	0,08
A' septal (cm/s)	0,15 ± 0,05	0,17 ± 0,05	0,06
E/E' LV	5,03 ± 1,92	5,30 ± 2,81	0,69
E'/A' LV	1,26 ± 0,64	1,14 ± 0,36	0,90
E tricuspid (m/s)	0,48 ± 0,18	0,54 ± 0,18	0,21
A tricuspid (m/s)	0,45 ± 0,20	0,50 ± 0,16	0,34
E/A tricuspid	1,23 ± 0,56	1,19 ± 0,42	0,81
E' RV (cm/s)	0,16 ± 0,04	0,17 ± 0,04	0,45
A' RV (cm/s)	0,23 ± 0,09	0,20 ± 0,08	0,2
E/E' RV	3,32 ± 1,58	3,51 ± 1,24	0,66
E'/A' RV	0,77 ± 0,40	0,94 ± 0,37	0,17
IVRT (msec)	36,42 ± 14,03	23,53 ± 5,60	0,0004
LVEF = left ventricle ejection fraction, RV = right ventricle; FAC = fractional area change, TAPSE = tricuspidal anulus plain systolic excursion, IVV = isovolumic contraction velocity, IVA = isovolumic acceleration, AT = acceleration time, EDT = deceleration time of mitral E wave, IVRT = isovolumic relaxation time			

Table VI. Comparison of conventional Doppler and TDI parameters of systolic and diastolic function between SSc patients and control group at the peak of the effort.

with the right E/E' waves ratio ($r = 0,456$ $p = 0,01$) and ($r = 0,459$ $p = 0,01$) respectively. The stress PASP has poor correlation with PFTs parameters in our SSc patients and only the DLAadj presents a negative correlations with stress PASP ($r = 0,447$ $p = 0,01$).

Discussion

The SSc population we studied has a very short disease history, when compared with other similar studies^(15,16). This finding together with the WHO functional class I or II and the absence of PAH at rest has allowed us to evaluate our patients in a very early phase of SSc. The alterations that we observed, though still mild, allow to affirm that the use of methods such as TDI and stress echocardiography, highlight a different behavior of the myocardium and pulmonary circulation of SSc patients compared to a control population.

Ours was the first study to evaluate the cardiovascular response to the effort of systolic and diastolic phase with methods such as IVA, IVV and AT in asymptomatic SSc patients. Other studies had previously assessed the cardiovascular response to stress but with a poor clinical characterization of the disease (no information about disease's subsets, mean duration of the disease or Raynaud's phenomenon)⁽⁷⁾. On the contrary we gave an high definition of the clinical features of the disease.

Moreover, the use of a supine ergometer allowed us to evaluate the response to stress at its peak. The patient did not have to stop the exercise and move onto a bed. The echocardiographic recording was done during the exercise allowing high accuracy in the parameters acquisition.

The inappropriate exercise-induced increase in PASP in SSc population is our main finding. PASP had normal baseline values in both populations but at the peak of the effort was greater than 40 mmHg in eight patients and in none control. These observations are consistent with those of previous studies^(7,17,18). Left ventricular function was normal either at rest and during maximal stress, and the abnormal increase in PASP is therefore not attributable to a dysfunction of the LV nor to an hypoxic vasoconstriction because were no differences in the values of O₂ saturation during the stress. A positive correlation between the extent of skin involvement, expressed by mRSS, and abnormal increase in PASP during the stress once again repeats an element that the literature reports inconstantly. Our hypothesis to explain this finding is that the different behavior of the PASP between SSc patients, some with an inappropriate elevation of PASP and others without, result from

different visceral extent of the damage that would seem to correlate well with the extent of skin lesions and then with mRSS. An alteration of pulmonary vascular reserve in patients with elevated PASP at peak of the effort could explain our observation and be the first step towards the development of PAH. As already observed by Lindqvist et al. and Pignone et al. the presence of normal resting values could be explained by an “intermittent pulmonary hypertension” that under conditions of physical or emotional stress would become manifest^(19,17). Circadian variations of PASP were first reported by Raeside et al. via an ambulatory cardiac catheterization of 24 hours, which had confirmed as the single measurement with the catheterization of PASP at rest were not able to predict the variations in the 24 hours. Our data even if obtained by echocardiography would seem to confirm these hypothesis⁽²⁰⁾.

SSc can damage the myocardium either directly or as a result of the development of PAH and systemic hypertension. The primary damage would seem caused by coronary vasospasm and by microcirculation dysfunction diffusely involving the two ventricles and leading to development of patchy fibrosis⁽²¹⁾. In our study, there are no changes in systolic or diastolic function of the LV while there are significant differences in diastolic function at rest and systolic function during stress of the RV in SSc patients. In our opinion, the alterations observed mainly derived from secondary damage to intermittent pulmonary hypertension. If the alterations were due to a primary myocardium damage of the disease would be present also in the LV.

The IVRT of SSc patients was significantly increased both at rest and during the stress compared to controls. The IVRT can be influenced by the heart rate and age but both parameters did not differ between patients and healthy subjects in our study. Previous studies have shown that in normal conditions the right ventricle starts diastolic filling without a significant phase of isovolumic relaxation^(22,23). A prolonged IVRT, greater in patients with stress-induced PASP > 40 mmHg, shows an altered relaxation of the right ventricle. This observation is reinforced by the presence of a lower right ventricle E'/A' ratio in SSc patients at rest and by an increase of the tricuspidal A' wave. Diastolic dysfunction seems to have a relationship with the PASP in SSc patients as evidenced by the positive correlation with right E/E' waves ratio and also with the extent of the skin disease because the right ventricle E/E' waves ratio at rest is greater in patients with dSSc if compared with ISSc patients. These data are consistent with those of other studies and show that the relationship between diastolic function with the extent of skin disease and pulmonary arterial pressure are already present in the early stages of the disease⁽²⁴⁾. Finally, we observed some subtle alterations in systolic function of

the right ventricle. Systolic dysfunction usually appears later than diastolic dysfunction and is often a consequence of the development of symptomatic PAH⁽²⁵⁾. The negative correlation between right ventricle IVA and E'/A' waves ratio at rest show that methods with high sensitivity can show a link between fibrosis and minimal changes in the systolic function already during a subclinical phase of SSc heart and lung involvement. These minor alterations are made evident by the increase in requests present at the peak of the effort, as demonstrated by the IVA reduction in SSc patients compared with controls. The use of particular TDI methods at the peak of the effort might be useful to identify patients with alterations in the early systolic function⁽²⁶⁾.

Study Limitations

Some limitation of the present study must be highlighted: the small number of patients enrolled and the course of the study in a single center does not allow us to draw general information from our work. In addition, the patients studied were not subjected to cardiac catheterization that at the moment is the gold standard for the diagnosis of PAH. Moreover, because of the need to acquire data quickly after stopping the exercise, we could not conduct a full assessment of all myocardial segments to the TDI, but only the basal ones. However, these are generally considered the most reliable⁽¹⁰⁾. Finally, we have not yet provided an adequate follow-up to validate the clinical impact of our findings.

Conclusions

Our study shows how the use of advanced echocardiographic techniques such as TDI and stress echocardiography can identify abnormalities not otherwise detectable at an early stage of SSc. The inappropriate increase in PASP induced by stress in a subgroup of patients characterized by more extensive skin involvement associated with the concomitant presence of right ventricular diastolic abnormalities emphasizes the need for a tighter follow-up and more aggressive therapy in these patients. Further longitudinal studies are required to confirm the usefulness of stress echocardiography and TDI as methods of follow-up and the prognostic impact of these data.

REFERENCES

1. Black C. *Scleroderma: clinical aspects*. J Intern Med. 1993; 2: 115-118.
2. LeRoy E, Black C, Fleischmajer R. *Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis*. J Rheumatology. 1988; 2: 202-205.
3. Ferri C, Valentini G, Cozzi F. *Systemic Sclerosis demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients*. Medicine. 2002; 81: 154-167.
4. Ioannidis J, Vlachoyiannopoulos P, Haidich A. *mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data*. Am J Med. 2005; 1: 2-10.
5. Gallie N, Hoepfer M, Humbert M. *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS)*. Eur Heart J. 2009; 20: 2493-2537.
6. McLaughlin V, Archer S, Badesch D. *ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension*. J Am Coll Cardiol. 2009; 17: 1573-1619.
7. D'Alto M, Ghio S, D'Andrea A, Pazzano A. *Inappropriate exercise-induced increase in pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis*. Heart. 2011; 97: 112-117.
8. Steen V, Chou M, Shanmugam V. *Exercise-Induced Pulmonary Arterial Hypertension in Patients With Systemic Sclerosis*. Chest. 2008; 134: 146-151.
9. Allanore Y, Meune C, Kahan A. *Systemic sclerosis and cardiac dysfunction: evolving concepts and diagnostic methodologies*. Current Opinion in Rheumatology. 2008; 20: 697-702.
10. Nagueh S. *Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by Echocardiography*. Eur J Echocardiogr. 2009; 2: 165-193.
11. Lang R, Bierig M, Dvereux R. *Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Comitee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography*. J Am Soc Echocardiogr. 2005; 18: 1440-1463.
12. Currie P, Seward J, Chan K. *Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients*. J Am Coll Cardiol. 1985; 4: 750-756.
13. Kircher B, Himelman R, Schiller N. *Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava*. Am J Cardiol. 1990; 4: 493-496.
14. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A. *Stress Echocardiography expert Consensus Statement--Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE)*. Eur Heart J. 2009; 3: 278-289.
15. Meune C, Avouac J, Wahbi K. *Cardiac Involvement in Systemic Sclerosis assessed by Tissue-Doppler Echocardiography during Routine Care*. Arthritis & Rheumatism. 2008; 58: 1803-1809.
16. Ivanovic B, Tadic M, Zlatanovic M, Damjanov N, Ostojic P, Bonaci-Nikolic B. *Which Factors Impact myocardial Function in Systemic Sclerosis?* Echocardiography. 2012; 29: 307-317.

17. Pignone A, Mori F, Pieri F. *Exercise Doppler Echocardiography Identifies Preclinic Asymptomatic Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis*. Ann N.Y Acad. Sci. 2007; 1108: 291-304.
18. Tolle J, Waxman A, Van Horn T. *Exercise-Induced Pulmonary Arterial Hypertension*. Circulation. 2008; 118: 2183-2189.
19. Lindqvist P, Caidahl K, Neuman-Andersen G. *Disturbed right ventricular diastolic function in patients with systemic sclerosis. A doppler tissue imaging study*. Chest. 2005; 18: 755-763.
20. Raeside D, Chalmers G, Celand J. *Pulmonary artery pressure variation in patients with connective tissue disease: 24 hour ambulatory pulmonary artery pressure monitoring*. Thorax. 1998; 53: 857-862.
21. Kahan A, Allamore Y. *Primary myocardial involvement in systemic sclerosis*. Rheumatology. 2006; 45: 14-17.
22. Myhre E, Slinker B, LeWinter M. *Absence of right ventricular isovolumic relaxation time in open chest anesthetized dogs*. Am J Physiol. 1992; 263: 587-590.
23. Yu C, Sanderson J, Chan S. *Right ventricular diastolic dysfunction in heart failure*. Circulation. 1996; 8: 1509-1514.
24. D'Andrea A, Stisi S, Bellissimo S. *Early impairment of myocardial function in systemic sclerosis: non-invasive assessment by Doppler myocardial and strain rate imaging*. Eur J Echocardiography. 2005; 6: 407-418.
25. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. *Cardiac complications of systemic sclerosis*. Rheumatology. 2009; 48: 45-48.
26. Proudman S, WM S, Sahhar J, Celermajer D. *Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the need for early detection and treatment*. J Intern Med. 2007; 37: 485-494.

**IMPLICAZIONI CLINICHE
DI UN APPROCCIO FARMACOGENETICO
ALLA TERAPIA CON MITOTANE
IN PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA SURRENALICO**

Menzione d'Onore
del Consiglio di Presidenza dell'Accademia di Medicina di Torino
Anno Accademico 2011/2012

*Vittoria Basile¹, Silvia De Francia², Antonio D'Avolio³,
Francesca De martino², Elisa Pirro², Arianna Ardito¹, Barbara Zaggia¹,
Francesca Piccione², Jessica Cusato³, massimo Terzolo¹*

¹ Medicina Interna I ad indirizzo Endocrinologico - Ospedale San Luigi Gonzaga
Università di Torino

² Farmacologia Clinica - Ospedale San Luigi Gonzaga - Università di Torino

³ Laboratorio di Biologia - Amedeo di Savoia - Torino

Parole chiave: *Carcinoma corticosurrenalico*
mitotane
Farmacogenomica
CYP2B6
ABCB1

Key words: *Adrenocortical cancer*
mitotane
Pharmacogenetic
CYP2B6
ABCB1

Riassunto

Il Mitotane rappresenta il farmaco di scelta per il trattamento del carcinoma del corticosurrene (CCS). L'efficacia antitumorale del mitotane è stata osservata mantenendo concentrazioni plasmatiche superiori a 14 mg/l, mentre livelli superiori a 20 mg/l si associano a tossicità importante, in

particolare a livello neurologico. Le concentrazioni plasmatiche di mitotane sono certamente correlate alla dose di farmaco assunta, ma altri fattori contribuiscono nell'influenzare i livelli raggiunti. Il metabolismo del mitotane è mediato principalmente dai citocromi CYP2B1, 3A1, 2B6 e 3A4.

Scopo del nostro studio è determinare l'impatto della genetica nel determinare la farmacocinetica del mitotane e dunque le concentrazioni plasmatiche misurate. È stata eseguita un'analisi retrospettiva su 66 pazienti affetti da CCS e trattati con mitotane a scopo adiuvante. Le concentrazioni plasmatiche di farmaco sono state determinate mediante metodica HPLC-UV; mentre le analisi di farmacogenetica sono state eseguite mediante RT-PCR sui seguenti polimorfismi: CYP2B6_516G>T, ABCB1_1236C>T, ABCB1_2677G>T e ABCB1_3435C>T. I pazienti portatori del polimorfismo wild type per il citocromo CYP2B6 hanno mostrato mitotanemia significativamente ridotta rispetto ai pazienti portatori del gene mutato nei prelievi a 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia ($p = 0.03$ e $p = 0.05$, rispettivamente). Oltre i 6 mesi la differenza tra i due gruppi resta evidente, ma non raggiunge più la significatività statistica, probabilmente in ragione degli aggiustamenti nella dose di farmaco somministrata, basati sulle rilevazioni dei livelli plasmatici. I pazienti portatori del gene ABCB1_1236 e ABCB1_2677 in forma wild type mostrano concentrazioni plasmatiche più elevate nel prelievo a 6 mesi ($p = 0.01$ e $p = 0.04$, rispettivamente). I polimorfismi del gene ABCB1_3435 non mostrano alcuna influenza sulla farmacocinetica del mitotane.

In conclusione è stato identificato un profilo genico predittivo delle concentrazioni plasmatiche di mitotane, che potrebbe rivelarsi utile per selezionare il regime di terapia più adeguato per il singolo paziente (regime ad alte dosi o a basse dosi).

Abstract

Mitotane is the reference agent for treatment of adrenocortical carcinoma (ACC), a rare tumour with a dismal 5-year survival of less than 50%. Mitotane antitumor efficacy is observed with plasma concentrations > 14 mg/l while severe toxicity is associated with concentrations > 20 mg/l. Mitotane levels correlate grossly with the assumed dose, but other factors contribute to attainment of blood levels. Mitotane metabolism is mainly mediated by CYP2B1, 3A1, 2B6, and 3A4. Our aim was to assess the potential impact of genetic determinants on mitotane pharmacokinetics and on patient response. We performed a retrospective analysis on 66 ACC patients treated with mitotane. Drug plasma levels were determined by HPLC-UV; pharmacogenetic

analysis were performed with RT-PCR on CYP2B6_516G>T, ABCB1_1236C>T, ABCB1_2677G>T and ABCB1_3435C>T. Patients with wild type CYP2B6_516 had significantly lower mitotane levels than those with mutated gene after 3 and 6 months of treatment ($p = 0.03$ and $p = 0.05$, respectively). Afterwards, difference was not longer significant due to dose adjustments based on mitotane levels. In univariate analysis there was no difference in clinical outcome between the 2 groups. Patients with wild type ABCB1_1236 and ABCB1_2677 showed higher mitotane levels at 6 months of therapy ($p = 0.01$ and $p = 0.04$, respectively). ABCB1_3435 had no influence on mitotane levels.

In conclusion, we identified a genetic profile predictive of mitotane levels that may be useful to select the start-up mitotane regimen (low-dose vs. high-dose).

1. Introduzione

Il carcinoma del surrene (CCS) è una patologia rara, caratterizzata da prognosi piuttosto scarsa con sopravvivenza a 5 anni inferiore al 40%⁽¹⁾. La maggior parte dei pazienti si presentano con sindrome di Cushing, patologia causata dall'eccesso di cortisolo in circolo. Un'altra presentazione tipica di tale patologia è l'eccesso di androgeni nella donna, con conseguente comparsa di irsutismo, acne, caduta dei capelli, fino alla virilizzazione, che può presentarsi come caratteristica isolata o coesistere con la sindrome di Cushing⁽²⁾. Nei casi di CCS non funzionanti predominano, di solito, i segni e i sintomi legati all'effetto della massa tumorale, quali dolore addominale, senso di pesantezza, nausea e vomito. Sintomi aspecifici, tipici di ogni tumore maligno, sono presenti all'esordio solo in una minoranza di pazienti⁽³⁾. Una percentuale crescente di CCS, infine, (13% nei registri francesi, 16,7% in quelli tedeschi) resta del tutto asintomatica e viene individuata casualmente durante esami di imaging eseguiti per altri scopi (incidentalomi)⁽⁴⁾.

Quando si sospetti presenza di CCS, le indagini ormonali sono sempre le prime da effettuare. Per quanto riguarda le tecniche di imaging, la TC al momento riveste un ruolo d'elezione⁽⁵⁾. Si è rivelato sempre più utile l'impiego della tomografia ad emissione di positroni con fluoro-desossiglucosio (PET-FDG)⁽⁶⁾. Diversamente rispetto a quanto accade per la maggior parte delle altre neoplasie, il prelievo bioptico non è raccomandato in caso di massa suggestiva per CCS, con malattia limitata e quindi candidabile all'asportazione radicale, a causa delle possibili complicanze tra cui la disseminazione neoplastica⁽⁷⁾.

Come già detto il CCS è una patologia caratterizzata da una mortalità piuttosto elevata, con una sopravvivenza complessiva a 5 anni compresa tra il 23 e il 60%. L'unico trattamento potenzialmente risolutivo è la resezione completa con margini liberi (R0), ma anche in questo caso il tasso di recidiva è molto elevato (70-80%)⁽⁸⁾. A questo bisogna aggiungere una percentuale non trascurabile di pazienti in cui la patologia viene diagnosticata in fase avanzata, tale da rendere infattibile l'intervento. Per questi motivi è di fondamentale importanza affiancare alla chirurgia altre forme di trattamento, quali la radioterapia o l'uso di farmaci. Purtroppo, anche con l'impiego di tali terapie, la percentuale di guarigione resta decisamente non elevata⁽⁹⁾.

La chemioterapia viene proposta a quei pazienti con malattia in stadio avanzato, non operabile, andata in contro a progressione in corso di monoterapia con mitotane, oppure a pazienti che mostrino una malattia rapidamente progressiva. Sulla base della conferenza internazionale tenutasi ad Ann Arbor nel 2003⁽¹⁰⁾, gli schemi proposti come prima linea

chemioterapica prevedono: etoposide, doxorubicina e cisplatino (EDP) oppure streptozocina (SZ) da sola, entrambi in associazione a mitotane^(11,12).

Il mitotane (o,p'-DDD, Lysodren[®]) resta l'unico farmaco approvato dalla FDA (Food and Drug Administration) e dall'EMA (European Medicines Agency) specificamente per il trattamento del CCS. Derivato del pesticida p,p'-DDT, il mitotane è entrato nella pratica clinica a partire dal 1960⁽¹³⁾ ed è stato a lungo utilizzato nella terapia di pazienti con CCS in stadio avanzato, sfruttando il suo effetto adrenolitico e di inibizione della steroidogenesi dovuto all'inibizione della 20,22-desmolasi e della 11- β -idrossilasi⁽¹⁴⁾. Il principale limite del mitotane è il suo ristretto range terapeutico: diversi studi hanno dimostrato che, per ottenere un buon effetto, è necessario mantenere livelli plasmatici superiori a 14 mg/L, tuttavia concentrazioni superiori a 20 mg/L sono associate ad importanti effetti collaterali^(15,16). È ormai da tutti riconosciuta l'utilità della misurazione dei livelli circolanti di mitotane per un adeguato monitoraggio della terapia. Numerosi studi hanno, infatti, evidenziato l'importanza di tale parametro nel prevedere la risposta alla terapia e nel prevenire effetti collaterali importanti. In particolare, gli effetti a livello del sistema nervoso centrale aumentano significativamente per livelli di o,p'-DDD nel plasma superiori a 20 mg/l. Ancora controverso è invece lo schema terapeutico che sia meglio adottare per ottenere tali concentrazioni⁽¹⁷⁾. Un inizio graduale con basse dosi giornaliere risulta ben tollerato, ma ciò richiede un intervallo di tempo, in media da 3 a 5 mesi, per il raggiungimento dell'intervallo terapeutico, possibile problema per pazienti affetti da una malattia rapidamente progressiva⁽¹⁸⁾. Dosaggi più elevati permettono di raggiungere in più breve tempo il range, ma a prezzo di una maggiore tossicità⁽¹⁹⁾.

È ormai riconosciuto come un determinante importante nella variabilità interindividuale nella risposta ai farmaci sia la genetica. Il gene ABCB1, situato sul cromosoma 7, appartiene alla superfamiglia dei geni ABC e codifica per la glicoproteina P, proteina transmembrana in grado di idrolizzare l'ATP e mediare il trasporto attivo di diversi substrati attraverso la membrana cellulare, in particolare degli xenobiotici dall'interno verso l'esterno della cellula⁽²⁰⁾. All'interno di questa numerosa famiglia il gene ABCB1 è quello meglio caratterizzato per quanto riguarda la funzione biologica, i polimorfismi esistenti ed il loro ruolo nel modificare l'interazione dell'organismo con diversi farmaci. Attualmente sono già stati descritti i più di 50 polimorfismi del gene ABCB1. Tra questi, tre SNPs sono particolarmente frequenti nelle diverse etnie: 1236C>T (Gly411Gly), 2677G>T/A (Ala893Ser/Thr) ed infine 3435C>T (Ile1145Ile).

Il gene CYP2B6, situato sul braccio lungo del cromosoma 19 (19q13.2), codifica per un enzima membro della superfamiglia dei citocromi P450 (CYP450), che conta in tutto 57 geni. I membri di tale superfamiglia catalizzano reazioni di mono ossigenazione di numerosi composti sia esogeni sia endogeni; in particolare, tra essi, i membri delle famiglie CYP1, CYP2 e CYP3, sono i principali responsabili del metabolismo ossidativo di più del 90% dei farmaci di comune impiego clinico⁽²¹⁾. L'isoforma 2B6 è espressa soprattutto a livello epatico, dove costituisce in media il 6% del sistema microsomiale ed è coinvolta nel metabolismo di circa il 10% dei farmaci impiegati in clinica. Ad ora, sono stati descritte 28 varianti alleliche, più di 50 aplotipi e 500 SNPs del CYP2B6. Limitandosi alle regioni codificanti sono stati individuati nove polimorfismi che, da soli o in combinazione, corrispondono a sei differenti alleli (CYP2B6*2- CYP2B6*7, dove CYP2B6*1 è la sequenza definita wild type). Tra essi l'allele CYP2B6*6, caratterizzato dalla combinazione della mutazione 516G>T sull'esone 4 e della mutazione 785A>G sull'esone 5, riveste particolare importanza, data la sua elevata prevalenza nella popolazione⁽²²⁾. La presenza di tali polimorfismi determina una ridotta funzionalità dell'mRNA e della proteina, pertanto i soggetti portatori di questo allele, sia in omozigosi, sia in eterozigosi, mostrano una ridotta capacità metabolica di alcuni farmaci⁽²³⁾. Il CYP2B6 è, insieme al CYP3A4, il citocromo principale coinvolto nel metabolismo epatico del mitotane nella specie umana. La reazione da esso catalizzata è una reazione di dechlorazione riduttiva, che porta alla formazione di o,p'-DDE. Il mitotane, oltre ad essere substrato di tale isoforma, risulta anche essere un suo potente induttore⁽²⁴⁾.

2. Scopo del lavoro

Scopo di questo studio è valutare retrospettivamente in un gruppo di pazienti affetti da CCS, l'impatto dell'espressione di differenti polimorfismi genici sulle concentrazioni plasmatiche di o,p'-DDD.

Si è già detto dell'importanza del monitoraggio della mitotanemia in corso di terapia⁽¹⁵⁾. Benché l'impatto terapeutico delle concentrazioni di mitotane non sia stato ancora dimostrato in terapia adiuvante, risultati preliminari del nostro gruppo dimostrano che una relazione tra concentrazioni plasmatiche di mitotane ed efficacia terapeutica esiste anche in questo contesto⁽²⁵⁾. Un altro punto da chiarire è quale sia il migliore schema di somministrazione del mitotane per raggiungere tale target⁽¹⁷⁾. L'esperienza del nostro gruppo mostra come non sempre esista un rapporto lineare tra dosi somministrate e concentrazioni plasmatiche di o,p'-DDD riscontrate nei pazienti; a

parità di dosaggio esiste un'ampia variabilità interindividuale nei livelli misurati di o,p'-DDD. In alcuni pazienti, inoltre, la soglia terapeutica non viene mai raggiunta, neppure con schemi ad alte dosi (fino a 16 g/die). Da queste osservazioni nasce l'ipotesi che esistano, alla base di una così ampia variabilità, fattori individuali e genetici. Sono stati presi in considerazione i più comuni polimorfismi del CYP2B6 e della glicoproteina ABCB1. Il primo gene codifica per un enzima il cui ruolo nel metabolismo del mitotane è ormai riconosciuto, come descritto in precedenza⁽²⁴⁾. Il secondo, invece, codifica per una proteina di trasporto le cui interazioni con il mitotane non sono ancora state indagate dalla letteratura, ma sono considerate possibili poiché la proteina ABCB1 risulta implicata nel trasporto di molti farmaci e pertanto è stata da noi presa in considerazione.

Lo studio è stato condotto su pazienti affetti da CCS in terapia adiuvante con solo mitotane. Si è scelto di prendere in considerazione i primi 12 mesi di terapia, che includono la fase di ascesa dei livelli di mitotane in circolo fino al raggiungimento dello steady state farmacologico. Tale scelta ha lo scopo di ridurre al minimo possibili fattori confondenti che incidano sulle concentrazioni circolanti del farmaco e, dunque, allo scopo di discriminare l'effetto attribuibile al genotipo del paziente.

3. Pazienti e Metodi

Sono stati presi in considerazione tutti i pazienti affetti da CCS e trattati con mitotane afferenti all'unità di Medicina Interna 1 dell'ospedale San Luigi Gonzaga di Orbassano (Torino).

I pazienti, provenienti da tutta Italia, sono stati sottoposti a resezione radicale durante il periodo maggio 2005-ottobre 2011, quindi posti in terapia adiuvante con mitotane. La resezione completa è stata definita come assenza di malattia residua microscopicamente evidente, sulla base degli atti operatori, dei referti istopatologici e delle immagini radiologiche postoperatorie. La diagnosi di CCS è stata confermata istologicamente in tutti i pazienti in seguito ad analisi anatomopatologica secondo i criteri di Weiss (1989). La recidiva di malattia è stata definita come evidenza radiologica di nuove lesioni nel corso del follow-up. A ciascun paziente, in occasione delle visite di follow-up presso il reparto, è stato effettuato un prelievo aggiuntivo, previo consenso informato dei pazienti stessi. Nel dettaglio, a ciascun paziente, oltre le provette di sangue per le analisi di routine, è stata prelevata una provetta eparinata finalizzata alla determinazione dei livelli di mitotane nel plasma e agli studi di farmacogenetica sulla componente ematica.

3.1. Caratteristiche dei pazienti

Lo studio è stato condotto su 99 pazienti affetti da CCS afferenti all'unità di Medicina Interna 1 dell'Ospedale San Luigi Gonzaga di Orbassano (Torino). Sono stati esclusi i pazienti con le seguenti caratteristiche:

- Terapia con mitotane antecedente l'intervento chirurgico
- Interruzione nell'assunzione di mitotane per periodi di tempo superiori alle 2 settimane durante i primi 12 mesi di terapia.
- Presenza concomitante di altre terapie potenzialmente interferenti con il metabolismo del mitotane (cumarinici, spironolattone, anticonvulsivanti, rifabutamina, rifampicina, hypericum perforatum, farmaci attivi sul SNC)
- Razza non caucasica

(riferimento al diagramma di flusso in Figura 1).

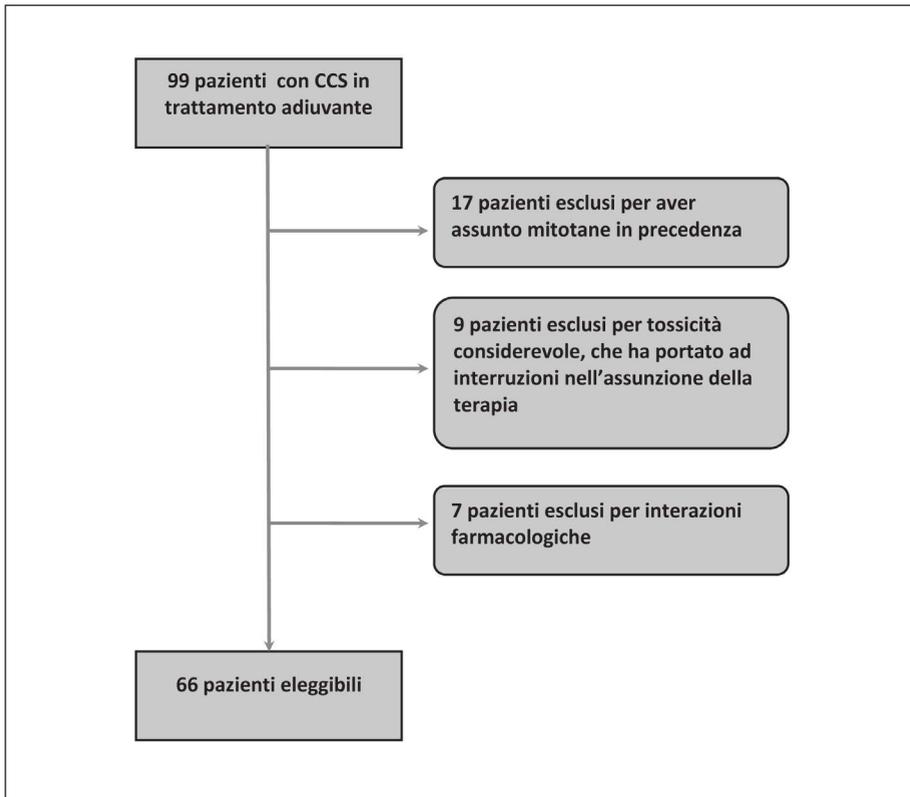


Figura 1. Pazienti eleggibili.

Sono stati dettagliatamente raccolti in un database i dati anagrafici, clinici e genetici dei pazienti. Nel database sono stati inseriti tutti i follow up del paziente con i relativi dosaggi di mitotanemia fino all'ultimo disponibile. Il periodo di follow up è stato comunque interrotto a maggio 2012.

3.2. Quantificazione dei livelli plasmatici di mitotane

I dati di dosaggio del mitotane nel plasma dei pazienti sono stati ottenuti tramite analisi in HPLC (High Pressure Liquid Chromatography), a partire dal campione prelevato in provetta eparinata, presso il Servizio di Farmacologia Clinica "Franco Ghezzi" dell'ospedale San Luigi Gonzaga di Orbassano. Il dosaggio, previa estrazione liquida di mitotane dal plasma dei pazienti esaminati, è stato realizzato mediante una specifica tecnica di quantificazione dei farmaci, validata e brevettata, la quale prevede una separazione cromatografica in colonna RP-C18 e rivelazione in UV⁽²⁶⁾.

3.3. Studi di farmacogenetica

Le analisi di farmacogenetica sono state effettuate a partire dalla componente ematica del campione prelevato in provetta eparinata, presso il Laboratorio di Farmacologia Clinica e Farmacogenetica dell'Ospedale Amedeo di Savoia di Torino.

Per tale analisi è necessaria innanzi tutto una fase di estrazione del DNA, sul quale poi verrà realizzata la RT-PCR (Real Time-Polymerase Chain Reaction). Per l'estrazione di DNA si utilizza il kit della Zymo Research. I pazienti sono stati caratterizzati sulla base di quattro polimorfismi relativi alla pompa di efflusso ABCB1 (3 polimorfismi) e al citocromo CYP2B6 (1 polimorfismo).

3.4. Analisi statistica

La gestione del database e tutte le analisi statistiche sono state effettuate con il software PASW Statistic (SPSS 18.0). Sono state calcolate le percentuali e le proporzioni per le variabili categoriche, mediana e range per le variabili continue. I livelli di significatività sono definiti con livelli di $p < 0,05$.

4. Risultati

4.1. Pazienti

Le analisi statistiche sono state condotte su un campione di 66 pazienti affetti da CCS, dopo averne esclusi 33, le cui caratteristiche li rendevano non eleggibili per lo studio proposto (Tabella I).

Età – anni	
Mediana	41
Range	5-73
Sesso – n° (%)	
Maschi	29 (43,9)
Femmine	37 (56,1)
Peso – kg	
Mediana	68
Range	25-104
Stadio ENSAT – n° (%)	
I	6 (10,7)
II	36 (64,3)
III	11 (19,6)
IV	3 (5,4)
Dimensioni della massa tumorale – cm	
Mediana	10
Range	3-23
Stato funzionale – n° (%)	
Totale di pazienti valutati	58
Secernente	25 (43,1)
Non secernente	33 (56,9)
Score di Weiss	
Mediana	6
Range	3-9

Tabella I. Caratteristiche descrittive dei pazienti.

4.2. CYP2B6

Per quanto riguarda l'espressione del CYP2B6, i pazienti analizzati risultavano così distribuiti: portatori del gene wild type 32 pazienti (48%); portatori del gene mutato in eterozigosi 29 pazienti (44%); in omozigosi 5 pazienti (8%).

Data l'esigua numerosità di pazienti in omozigosi si è scelto, ai fini statistici, di raggruppare i pazienti portatori del gene mutato, sia espresso in eterozigosi, sia in omozigosi.

I due gruppi di pazienti così ottenuti sono stati confrontati per le principali caratteristiche biologiche (età, sesso e peso), cliniche (stadio alla diagnosi, secrezione ormonale) e istologiche (dimensioni e grading). Per ogni variabile considerata i due gruppi sono risultati sovrapponibili, ossia privi di differenze statisticamente significative.

Dal confronto tra le concentrazioni plasmatiche di o,p'-DDD riferite ai diversi genotipi di pazienti considerati, sono stati ottenuti i risultati qui di seguito illustrati, con l'ausilio di grafici che mettono a confronto le concentrazioni plasmatiche di o,p'-DDD nel gruppo dei pazienti con genotipo wild type (GG) con le concentrazioni di o,p'-DDD nel gruppo dei pazienti portatori del gene mutato in eterozigosi o in omozigosi (GT/TT).

I grafici in Figura 2, Figura 3, Figura 4 e Figura 5, sono riferiti al confronto eseguito a tre, sei, nove e dodici mesi dall'inizio della terapia, rispettivamente.

Come si può osservare, le concentrazioni di o,p'-DDD sono più basse nel primo gruppo (GG) rispetto al secondo (GT/TT). Tale effetto è più evidente all'inizio della terapia, raggiungendo la significatività statistica nel prelievo a 3 e a 6 mesi ($p = 0,03$ e $p = 0,05$ rispettivamente).

Le concentrazioni tra i due gruppi tendono invece a sovrapporsi se si considerano i prelievi a 9 e a 12 mesi dall'inizio della terapia ($p = 0,13$ e $p = 0,30$).

Al fine di verificare che l'effetto osservato sulle differenze dei livelli di o,p'-DDD per genotipi differenti non fosse legato all'assunzione di una diversa posologia di farmaco, i due gruppi (wild type ed etero/mutato) sono stati confrontati per le dosi assunte dai pazienti. I gruppi sono risultati sovrapponibili a 3, 9 e 12 mesi, mentre a 6 mesi il valore di p è risultato ai limiti della significatività statistica.

Come rappresentato nel grafico in Figura 6, il gruppo di pazienti con genotipo wild type e quello dei pazienti portatori del gene mutato sono stati confrontati anche per il tempo libero da malattia e per la sopravvivenza globale. In un'analisi univariata non risultano differenze tra i due gruppi.

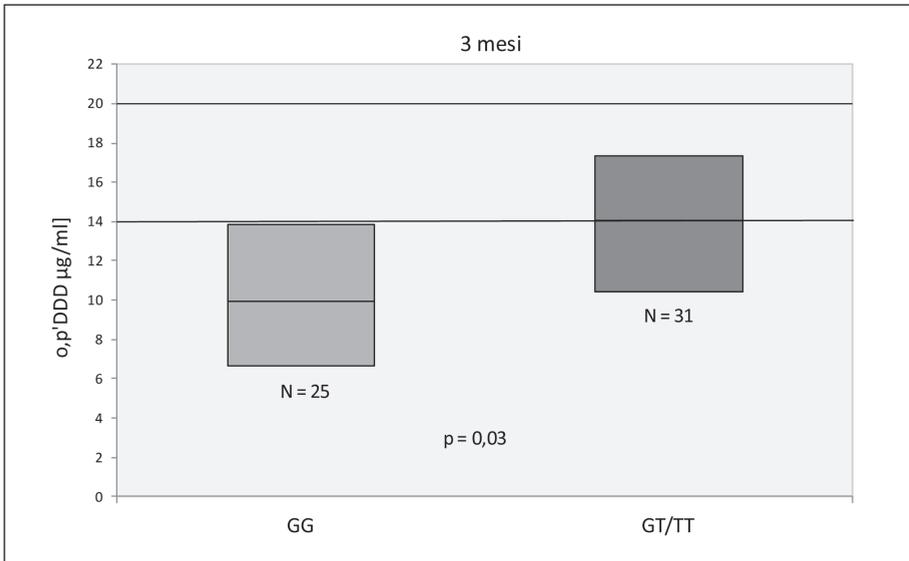


Figura 2. Concentrazioni plasmatiche di o,p'DDD dopo 3 mesi dall'inizio della terapia.

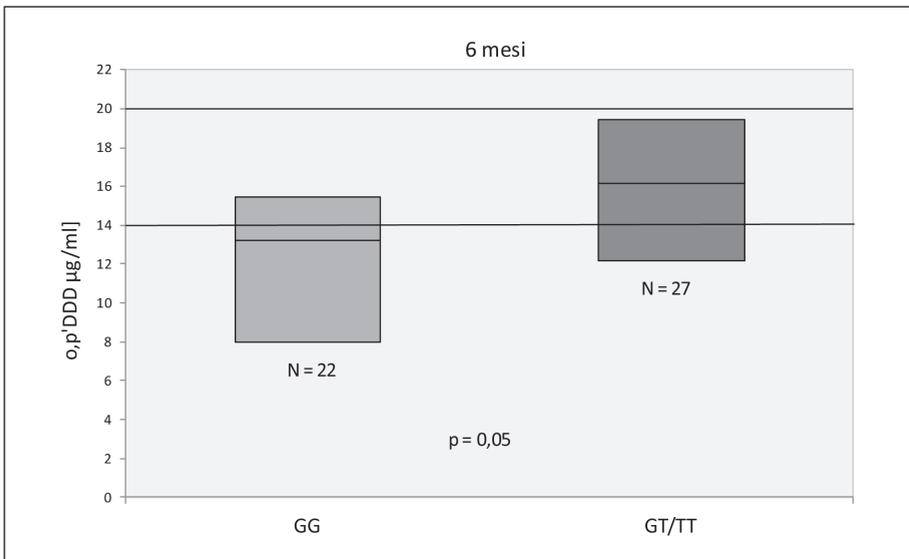


Figura 3. Concentrazioni plasmatiche di o,p'DDD dopo 6 mesi dall'inizio della terapia.

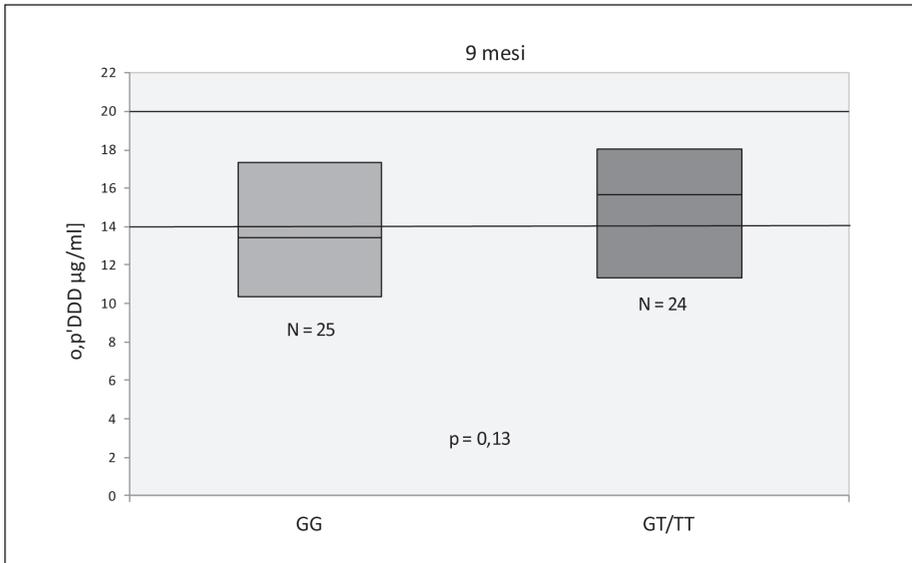


Figura 4. Concentrazioni plasmatiche di o,p'DDD dopo 9 mesi dall'inizio della terapia.

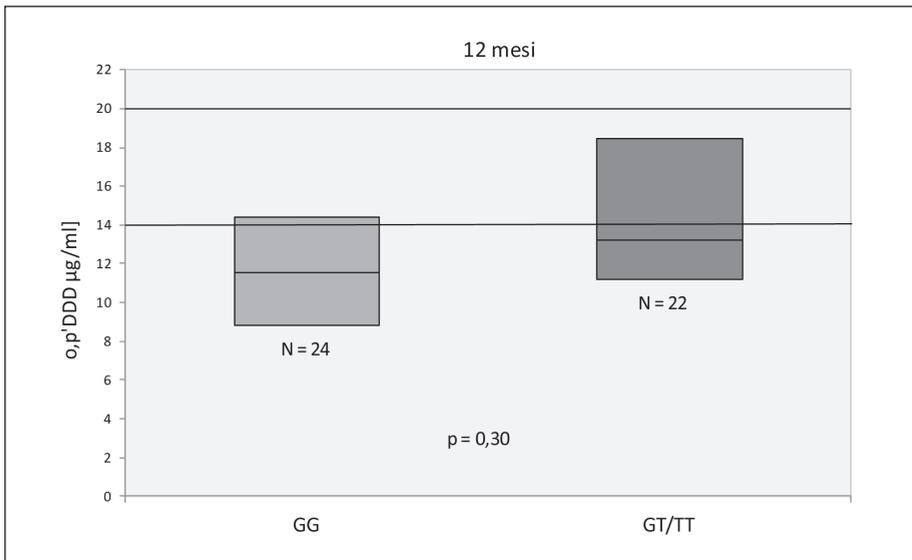


Figura 5. Concentrazioni plasmatiche di o,p'DDD dopo 12 mesi dall'inizio della terapia.

Note: in grigio chiaro sono rappresentati i dati dei pazienti con genotipo wild type, in grigio scuro i dati dei pazienti con il gene mutato espresso in omozigosi o in eterozigosi. Per ogni box plot sono rappresentate graficamente la mediana e gli intervalli interquartili. Le linee orizzontali continue individuano il range terapeutico delle concentrazioni di o,p'DDD. (14-20 µg/ml).

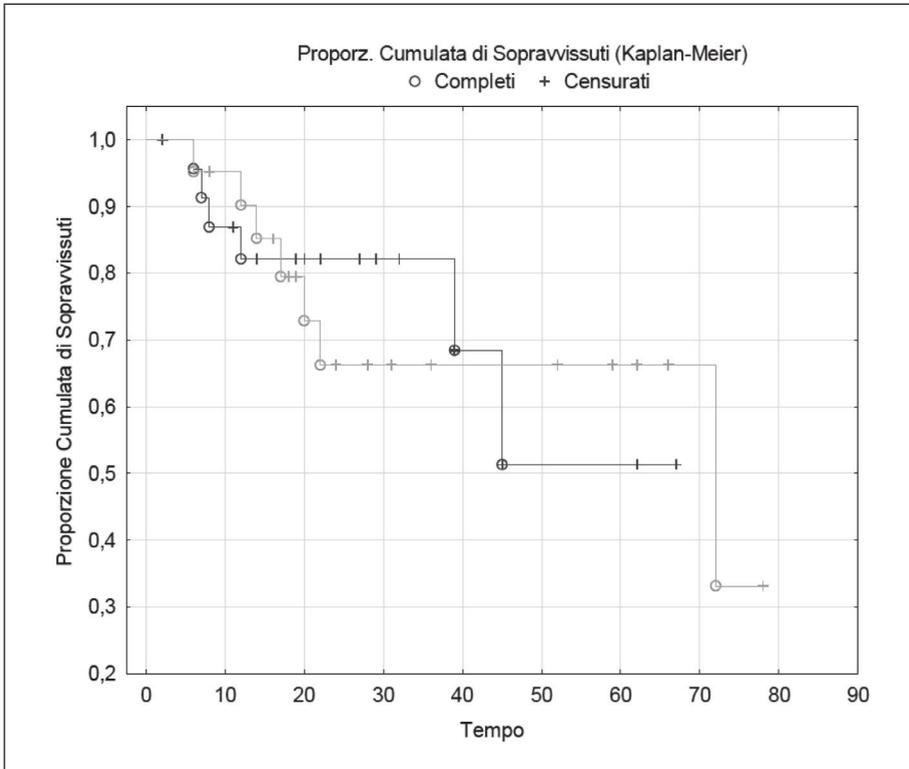


Figura 6. Sopravvivenza libera da malattia.

Note: In grigio chiaro i pazienti portatori di genotipo wild type; in grigio scuro i pazienti portatori di genotipo mutato in eterozigosi o in omozigosi.

Il gruppo dei pazienti portatori del gene mutato, e dunque in cui sono state rilevate concentrazioni plasmatiche di o,p'-DDD mediamente più elevate, sembra essere caratterizzato, in una prima fase del follow up, da un minor rischio di recidiva rispetto al gruppo dei pazienti con genotipo wild type. Prolungando il periodo di osservazione, tuttavia, le due curve tornano ad incrociarsi ed a sovrapporsi; il dato, nel complesso, non arriva ad assumere rilevanza statistica.

4.3. ABCB1

Per quanto riguarda la glicoproteina ABCB1 i campioni dei pazienti sono stati analizzati per tre diversi polimorfismi.: 1236C>T, 2677 G>T e 3435C>T.

Nella nostra casistica il genotipo eterozigote (CT, GT, CT) è risultato essere quello a maggiore prevalenza.

Confrontando i gruppi di pazienti con diverso genotipo, sono risultati sovrapponibili per ogni variabile indagata, ossia privi di differenze statisticamente significative.

I grafici riportati nelle figure 7, 8 e 9, rappresentano, infine, le concentrazioni plasmatiche di o,p'DDD a 3, 6, 9 e 12 mesi dall'inizio della terapia, nel campione dei pazienti, raggruppati in base all'espressione genotipica (wild type, etero/mutato) per ciascun polimorfismo della glicoproteina ABCB1.

Raggruppando i pazienti sulla base del polimorfismo ABCB1_1236, (grafico in Figura 7) si può osservare una tendenza dei pazienti portatori del gene in omozigosi a mantenere livelli circolanti di o,p'DDD più elevati rispetto ai pazienti portatori del gene mutato. Confrontando i due gruppi, tale differenza appare statisticamente significativa limitatamente all'osservazione a 6 mesi ($p = 0,01$).

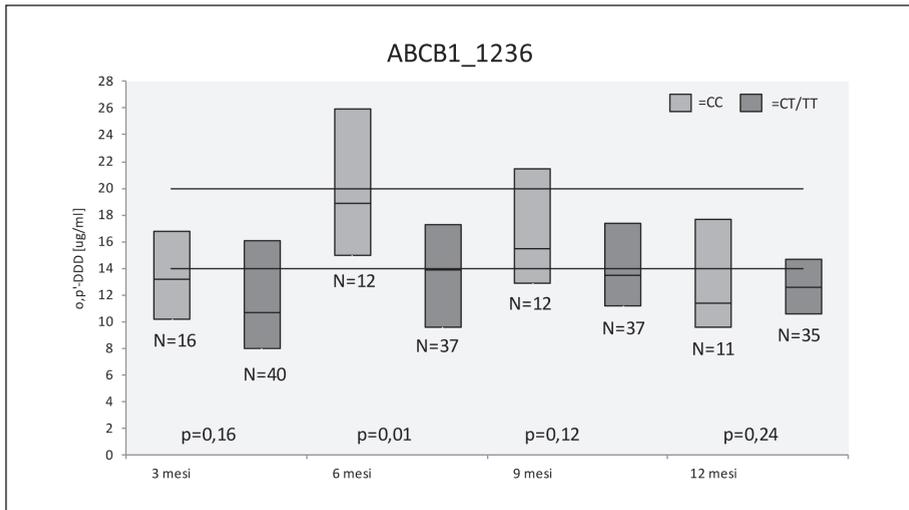


Figura 7. Concentrazioni plasmatiche di o,p'DDD a 3, 6, 9 e 12 mesi in campioni di pazienti raggruppati in base all'espressione del polimorfismo ABCB1_1236.

Il grafico in Figura 8, raggruppa e confronta i pazienti sulla base dell'espressione del polimorfismo ABCB1_2677. Le considerazioni espresse precedentemente possono essere applicate anche in questo caso, con un valore di p a 6 mesi pari a 0,04.

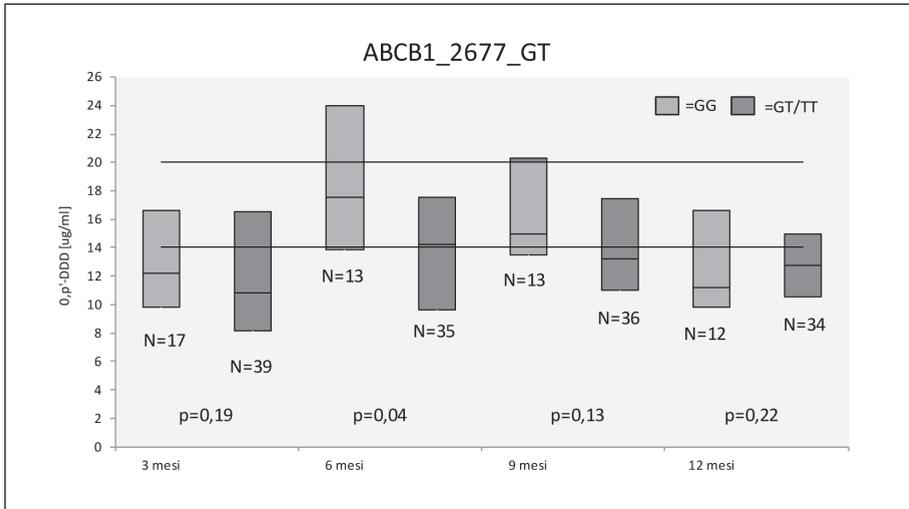


Figura 8. Concentrazioni plasmatiche di o,p'-DDD a 3, 6, 9 e 12 mesi in campioni di pazienti raggruppati in base all'espressione del polimorfismo ABCB1_2677.

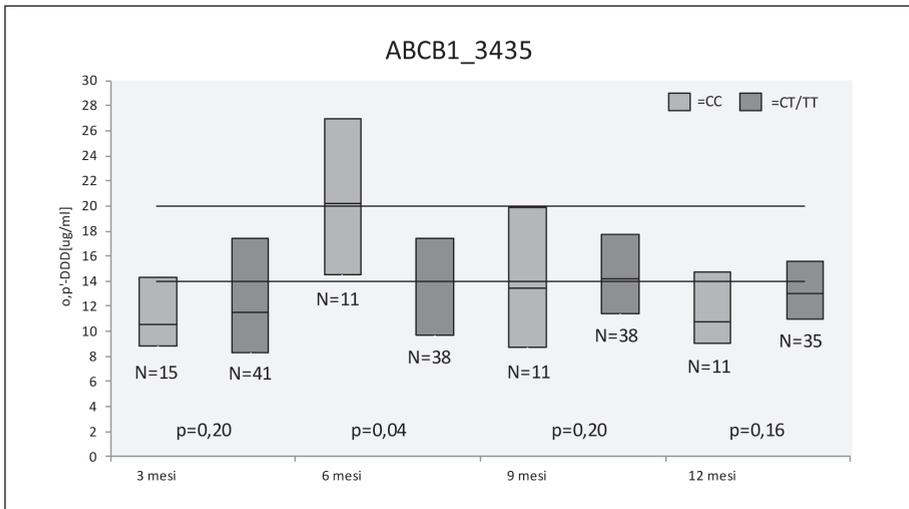


Figura 9. Concentrazioni plasmatiche di o,p'-DDD a 3, 6, 9 e 12 mesi in campioni di pazienti raggruppati in base all'espressione del polimorfismo ABCB1_3435.

Note: in grigio chiaro sono rappresentati i dati dei pazienti con genotipo wild type, in grigio scuro i dati dei pazienti con il gene mutato espresso in omozigosi o in eterozigosi. Per ogni box plot sono rappresentate graficamente la mediana e gli intervalli interquartili. Le linee orizzontali continue individuano il range terapeutico delle concentrazioni di o,p'-DDD. (14-20 ug/ml).

Per quanto riguarda, invece, il polimorfismo ABCB1_3435, come illustrato nel grafico in Figura 9, questo non sembra incidere in alcun modo sulle concentrazioni plasmatiche di o,p'DDD.

5. Discussione

I risultati ottenuti mostrano una differenza statisticamente significativa tra il gruppo di pazienti portatori del gene CYP2B6 wild type, che si accompagna a concentrazioni plasmatiche mediamente più basse e il gruppo di pazienti portatori del gene mutato, in cui le concentrazioni sono mediamente più elevate. Dal confronto tra le dosi di farmaco somministrate nei due gruppi emerge che esse sono sovrapponibili e, anzi, mediamente più basse tra i pazienti portatori del gene mutato.

Questo dato avvalorava l'ipotesi che la differenza osservata sia effettivamente attribuibile al genotipo e non ad una diversità di trattamento. Tale osservazione risulta peraltro in accordo con la nozione derivata dalla letteratura secondo cui l'allele mutato conferisca una minore attività enzimatica e, quindi, una ridotta capacità di metabolizzare determinati farmaci, come è stato già dimostrato, ad esempio, per l'efavirenz^(2,3).

La differenza nelle concentrazioni plasmatiche di o,p'DDD appare più evidente all'inizio del trattamento, mentre con il passare del tempo essa tende a ridursi. Questo fenomeno è probabilmente riconducibile alle variazioni nella dose somministrata di Lysodren® effettuate in corso di terapia sulla base dei livelli misurati di mitotane in circolo. L'obiettivo del monitoraggio dei livelli circolanti, infatti, è proprio quello di poter calibrare la dose sulla base della risposta individuale, con l'intento di garantire a tutti i pazienti il mantenimento della concentrazione plasmatica di o,p'DDD all'interno del range definito terapeutico. In questo modo tali aggiustamenti vanno proprio ad interferire con il fenomeno oggetto del nostro studio.

La correlazione con l'outcome clinico è stata indagata nel nostro studio confrontando nei due gruppi di pazienti il tempo libero da malattia. Il gruppo dei pazienti portatori del gene mutato mostra, in una prima fase di osservazione, un vantaggio rispetto al gruppo dei pazienti portatori del gene mutato, mentre successivamente questa tendenza si perde. Una possibile spiegazione del fenomeno osservato potrebbe essere il periodo di follow up, troppo breve e non uniforme per i diversi pazienti.

Oltre al citocromo abbiamo indagato nel presente studio anche l'impatto sui livelli circolanti di mitotane dei principali polimorfismi della glicoproteina ABCB1.

Confrontando i pazienti in base all'espressione del polimorfismo 3435C>T sembra che esso non abbia alcuna influenza sui livelli circolanti di farmaco. I polimorfismi 1236C>T e 2677G>T, invece, si associano, quando espressi in genotipo wild type, a livelli mediamente più elevati di mitotane circolante.

Non risultano esserci in letteratura pubblicazioni relative al ruolo di questa glicoproteina nella farmacocinetica del mitotane; è noto però che essa interagisce con numerosi farmaci mediandone l'efflusso dall'interno verso l'esterno delle cellule. L'effetto dei polimorfismi da noi indagati non è univoco; esso varia in base al substrato che si considera.

I risultati del presente studio suggeriscono che una qualche interazione tra la glicoproteina e il mitotane possa esistere e che la mutazione nei due polimorfismi si traduca in una minore attività di pompa, determinando così il riscontro di minori concentrazioni del farmaco in circolo.

Questa tendenza meriterebbe ulteriori approfondimenti su campioni più ampi. Alla luce della rarità del CCS, questo obiettivo potrebbe essere più facilmente raggiunto attraverso la programmazione di uno studio multicentrico di tipo prospettico, in cui monitorare i livelli circolanti di mitotane ad intervalli predefiniti per tutti i pazienti e in cui tener conto, oltre che del dato farmacologico, anche dell'outcome clinico. Si potrebbe in questo modo indagare se il polimorfismo genetico influenzi anche la risposta terapeutica e quindi l'intervallo di tempo libero da malattia e la sopravvivenza globale.

In conclusione, i risultati di questo studio suggeriscono che abbiamo identificato un profilo genetico predittivo delle concentrazioni circolanti che si riusciranno ad ottenere in un dato paziente a parità di dosaggio di mitotane assunto. La valutazione di questo polimorfismo all'inizio della terapia con mitotane potrebbe permettere di prevedere la risposta individuale, definendo così uno schema di terapia mirata per il singolo paziente. Sarebbe possibile, infatti, selezionare quei pazienti con genotipo favorevole che più probabilmente beneficerebbero del trattamento con mitotane, essendo in grado di raggiungere il target terapeutico più facilmente. In questi pazienti potrebbe essere impiegato uno schema di somministrazione a basse dosi, riducendo così gli effetti collaterali. Al contrario i pazienti con genotipo wild type, ovvero con concentrazioni mediamente più basse di o,p'DDD, potrebbero essere indirizzati fin dall'inizio verso un trattamento ad alte dosi, in modo da garantire l'efficacia della terapia.

BIBLIOGRAFIA

1. Libè R, Fratticci A, Bertherat J. *Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management*. *Endocr Relat Cancer*. 2007; 14: 13-28.
2. Seccia TM, Fassina A, Nussdorfer GG, Pessina AC, Rossi GP. *Aldosterone-producing adrenocortical carcinoma: an unusual cause of Conn's syndrome with an ominous clinical course*. *Endocr Relat Cancer*. 2005; 12: 149-159.
3. Allolio B, Fassnacht M. *Adrenocortical carcinoma: clinical presentation and initial diagnosis*. Springer. 2011; 1: 31-35.
4. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, Harris EL, Lee JK, Oertel YC, Posner MC, Schlechte JA, Wieand HS. *management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma")*. *Ann Intern Med*. 2003; 138: 424-429.
5. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, Halpern EF, McNicholas MM, Mueller PR. *Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature*. *Am J Roentgenol*. 1998; 171: 201-204.
6. Groussin L, Bonardel G, Silvéra S, Tissier F, Coste J, Abiven G, Libè R, Bienvenu M, Alberini JL, Salenave S, Bouchard P, Bertherat J, Dousset B, Legmann P, Richard B, Foehrenbach H, Bertagna X, Tenenbaum F. *¹⁸F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of adrenocortical tumors: a prospective study in 77 operated patients*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 1713-1722.
7. Fassnacht M, Kenn W, Allolio B. *Adrenal tumors: how to establish malignancy?* *J Endocrinol Invest*. 2004; 27: 387-399.
8. Maluf DF, de Oliveira BH, Lalli E. *Therapy of adrenocortical cancer: present and future*. *Am J Cancer Res*. 2011; 1: 222-232.
9. Terzolo M, Ardito A, Zaggia B, Laino F, Germano A, De Francia S, Daffara F, Berruti A. *management of adjuvant mitotane therapy following resection of adrenal cancer*. *Endocrine*. 2012; 42: 521-525.
10. Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, Giordano TJ, Hammer GD, Korobkin M, Worden FP. *management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference*. *Endocr Relat Cancer*. 2005; 12: 667-680.
11. Berruti A, Terzolo M, Sperone P, Pia A, Della Casa S, Gross DJ, Carnaghi C, Casali P, Porpiglia F, Mantero F, Reimondo G, Angeli A, Dogliotti L. *Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial*. *Endocr Relat Cancer*. 2005; 12: 657-666.
12. Khan TS1, Imam H, Juhlin C, Skogseid B, Gröndal S, Tibblin S, Wilander E, Oberg K, Eriksson B. *Streptozocin and o,p'-DDD in the treatment of adrenocortical cancer patients: long-term survival in its adjuvant use*. *Ann Oncol*. 2000; 11: 1281-1287.
13. Bergenstal DM, Hertz R, Lipsett MB. *Chemotherapy of adrenocortical cancer with o,p'-DDD*. *Ann Int Med*. 1960; 53: 672-682.
14. Touitou Y, Bogdan A, Luton JP. *Changes in corticosteroid synthesis of the human adrenal cortex in vitro, induced by treatment with o,p'-DDD for Cushing's syndrome: evidence for the sites of action of the drug*. *J Steroid Biochem*. 1978; 9: 1217-1224.

15. van Slooten H, Moolenaar AJ, van Seters AP, Smeenk D. *The treatment of adrenocortical carcinoma with o,p'-DDD: prognostic implications of serum level monitoring.* Eur J Cancer Clin Oncol. 1984; 20: 47-53.
16. Baudin E, Pellegriti G, Bonnay M, Penfornis A, Laplanche A, Vassal G, Schlumberger M. *Impact of monitoring plasma 1,1-dichlorodiphenildichloroethane (o,p'-DDD) levels on the treatment of patients with adrenocortical carcinoma.* Cancer. 2001; 92: 1385-1392.
17. Terzolo M, Fassnacht M, Ciccone G, Allolio B, Berruti A. *Adjuvant mitotane for adrenocortical cancer--working through uncertainty.* J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94: 1879-1880.
18. Terzolo M, Pia A, Berruti A, Osella G, Ali A, Carbone V, Testa E, Dogliotti L, Angeli A. *Low-dose monitored mitotane treatment achieves the therapeutic range with manageable side effects in patients with adrenocortical cancer.* J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85: 2234-2238.
19. Faggiano A, Leboulleux S, Young J. *Rapidly progressing high o,p'-DDD doses shorten the time required to reach the therapeutic threshold with an acceptable tolerance: preliminary results.* Clin Endocrinol. 2006; 64: 110-113.
20. Dean M, Rzhetsky A, Allikmets R. *The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily.* Genome Res. 2001; 11: 1156-1166.
21. Guengerich FP. *Cytochrome P450s and other enzymes in drug metabolism and toxicity.* AAPS J. 2006; 8: E101-111.
22. Guan S1, Huang M, Li X, Chen X, Chan E, Zhou SF. *Intra- and inter-ethnic differences in the allele frequencies of cytochrome P450 2B6 gene in Chinese.* Pharm Res. 2006; 23: 1983-1990.
23. Hofmann MH, Blievernicht JK, Klein K, Saussele T, Schaeffeler E, Schwab M, Zanger UM. *Aberrant splicing caused by single nucleotide polymorphism c.516G>T [Q172H], a marker of CYP2B6*6, is responsible for decreased expression and activity of CYP2B6 in liver.* J Pharmacol Exp Ther. 2008; 325: 284-292.
24. Kitamura S, Shimizu Y, Shiraga Y, Yoshida M, Sugihara K, Ohta S. *Reductive metabolism of p,p'-DDT and o,p'-DDT by rat liver cytochrome P450.* Drug Metab Dispos. 2002; 30: 113-118.
25. Ardito A, Al Ghuzlan A, Fassnacht M. *mitotane levels affect the outcome of patients treated adjuvantly following radical resection of adrenocortical cancer (ACC).* 93th Endocrine Society Meeting, Boston 4-7 July 2011.
26. De Francia S, Pirro E, Zappia F, De Martino F, Sprio AE, Daffara F, Terzolo M, Berruti A, Di Carlo F, Ghezzi F. *A new simple HPLC method for measuring mitotane and its two principal metabolites Tests in animals and mitotane-treated patients.* J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2006; 837: 69-75.
27. Haak HR, Hermans J, van de Velde CJ, Lentjes EG, Goslings BM, Fleuren GJ, Krans HM. *optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in a consecutive series of 96 patients.* Br J Cancer. 1994; 69: 947-951.
28. Baudin E, Pellegriti G, Bonnay M, Penfornis A, Laplanche A, Vassal G, Schlumberger M. *Impact of monitoring plasma 1,1-dichlorodiphenildichloroethane (o,p'-DDD) levels on the treatment of patients with adrenocortical carcinoma.* Cancer. 2001; 92: 1385-1392.



RELAZIONI DEL CONVEGNO
ORGANIZZATO DALLA FONDAZIONE FERRERO
**“INVECCHIAMENTO DI SUCCESSO:
UN APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE”**
Alba, 7-8 Novembre 2013

IL DELIRIUM COME MARCATORE DI VULNERABILITÀ NELL'ANZIANO

Giuseppe Bellelli^{1,2,3}, Alessandra Anzuini¹, Giorgio Annoni^{1,2,3}

¹ Dipartimento di Scienze della Salute - Università degli Studi Milano-Bicocca

² Centro di Neuroscienze Neuro-Mi - Milano

³ SCC Geriatria - A.O. S. Gerardo - Monza

Parole chiave: *Delirium*
Anziani
Esiti
Sottotrattamento
DSm-5

Key words: *Delirium*
Elderly
outcomes
Underdetection
DSm-5

Riassunto

Il delirium è l'espressione clinica di una sofferenza cerebrale acuta causata da insulti di varia natura. Si tratta di una condizione particolarmente frequente negli anziani, soprattutto in ospedale. Esso è gravato da un elevato rischio di outcomes avversi, incluso un maggior rischio di complicanze intraospedaliere, deficit cognitivo e funzionale e minor sopravvivenza nel breve e nel lungo termine. Ciò nonostante, il delirium è ancora una condizione largamente sottodiagnosticata e, conseguentemente, sottotrattata. Per questo è necessario accrescere la sensibilità nei confronti di questa tematica, anche perché è dimostrato che in una significativa percentuale di casi si tratta di una condizione reversibile, se diagnosticata precocemente e trattata in modo adeguato.

Il delirium può essere la manifestazione clinica “atipica” di una moltitudine di patologie acute e rappresenta quindi un marcatore di vulnerabilità del paziente; nello stesso tempo, esso può essere considerato come indicatore dell’efficacia delle cure prestate.

Abstract

Delirium is the clinical expression of an acute cerebral suffering caused by various noxious insults. Its prevalence is very high in the elderly, especially in the hospital setting, and in geriatric patients it can be the clinical manifestation of almost every acute disease. Delirium is associated to a number of adverse clinical and functional outcomes, to a higher risk of cognitive decline, institutionalization, short- and long-term mortality. It is thus necessary to increase the attention on this issue: in fact, it is clearly demonstrated that delirium is curable in a large proportion of cases.

Delirium is not only a marker of patient vulnerability and clinical instability, but also an index of the quality of care and the efficiency of its organization. By systematically assessing the presence of delirium during the whole length of hospital stay, physicians may closely monitor the patient’s clinical status.

Introduzione

Una delle caratteristiche peculiari della geriatria è la modalità di presentazione delle patologie, che spesso sfugge ai canoni della semeiotica tradizionale. Non è infrequente, infatti, in corso di malattie di comune riscontro (si pensi ad esempio all'infarto del miocardio e alla polmonite) che i cosiddetti sintomi "tipici" cui generalmente il medico si riferisce per un orientamento diagnostico siano soltanto parzialmente presenti o del tutto assenti. Soprattutto nei soggetti anziani fragili è molto più comune osservare sintomi aspecifici e apparentemente non riconducibili all'organo colpito che non cortei sintomatologici classici. Tra i sintomi atipici, il delirium è certamente uno dei più frequenti.

Il delirium può essere l'unica manifestazione sindromica di una moltitudine di problematiche cliniche acute o croniche riacutizzate e talora può rappresentare una vera e propria emergenza medica. Poiché riconosce sempre una causa organica nella sua etiopatogenesi, il delirium può essere considerato una sorta di "segnapassi" dell'evoluzione clinica del paziente⁽¹⁾, tale per cui, se il delirium si risolve, ne deriva che le cure prestate siano state efficaci, e, all'opposto, se il delirium persiste, ne deriva che le cure prestate siano state inadeguate. Il delirium è inoltre gravato da un eccesso di complicanze cliniche e di altri outcomes negativi (aumento dei tempi di degenza ospedaliera, dei costi sanitari, e dei tassi di mortalità nel medio e lungo termine)^(1,2,3,4,5). Il delirium si associa anche ad un peggioramento nel medio-lungo termine dello stato funzionale e della cognitivtà, rappresentando un fattore di rischio di declino dell'autonomia motoria, di istituzionalizzazione, di progressione o nuova comparsa di deficit cognitivo^(3,6,7). Alla luce di tutti questi dati risulta evidente come il delirium meriti la massima attenzione e la sua valutazione andrebbe considerata parte integrante dell'esame obiettivo quotidiano del paziente, alla stessa stregua degli altri segni vitali quali la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca o la temperatura corporea⁽⁸⁾.

La clinica del delirium

Il delirium è un disturbo neuropsichiatrico acuto caratterizzato dall'alterazione di molteplici funzioni cognitive (principalmente l'attenzione e le funzioni esecutive) che si verifica il più delle volte in risposta all'insorgenza di un problema clinico acuto (o cronico riacutizzato) come espressione di una sofferenza metabolica cerebrale⁽⁹⁾. L'esordio è generalmente improvviso, ma può anche esservi una fase prodromica caratterizzata da irritabilità,

ansia, alterazioni del tono dell'umore, ridotta concentrazione ed attenzione, alterazioni del ciclo sonno-veglia, iniziale disorientamento, irrequietezza motoria.

Il decorso è fluttuante, caratterizzato da riesacerbazioni della sintomatologia, specialmente notturne. Clinicamente il delirium può presentarsi in tre differenti varianti:

1. Forma ipercinetica o iperattiva: è caratterizzata da agitazione psicomotoria, aumentata sensibilità agli stimoli esterni, stato di iperallerta. Si sviluppano spesso illusioni e allucinazioni;
2. Forma ipocinetica o ipoattiva: si presenta con rallentamento psicomotorio, tendenza all'assopimento, ridotta risposta agli stimoli esterni, apatia;
3. Forma mista: in questo caso si registra un'alternanza di fasi di tipo ipercinetico a altre di tipo ipocinetico.

La variante ipercinetica è la più facile da riconoscere, per ovvi motivi, ma è anche la meno frequente⁽¹⁰⁾. La variante ipocinetica, invece, è la più comune, soprattutto negli anziani, ed è correlata ad una prognosi peggiore⁽¹¹⁾.

Nonostante il delirium sia sempre stato considerato un disturbo transitorio, studi recenti hanno mostrato come esso possa protrarsi nel tempo. Ad esempio, in uno studio su una popolazione di pazienti anziani ricoverati in un reparto di postacuzie e riabilitazione, è stata osservata la persistenza dei sintomi di delirium a un mese dalla dimissione in una percentuale superiore al 50%⁽¹²⁾.

L'epidemiologia del delirium

Nei reparti medici la prevalenza del delirium all'ammissione oscilla fra il 18 e il 35%, ma se a queste percentuali aggiungiamo anche la quota del delirium incidente, cioè il delirium che non è presente all'ammissione ma compare durante la degenza, l'incidenza sale fino al 29-64%. In generale, fino al 50% degli anziani presenta delirium durante la degenza in ospedale⁽¹³⁾. Per quanto riguarda l'ambito chirurgico, una menzione particolare va riservata ai reparti di ortopedia, dove si registra una prevalenza media del 17% al momento dell'ammissione. Il delirium post-operatorio riguarda una percentuale variabile fra il 10% e il 74% dei pazienti a seconda del tipo di chirurgia e della popolazione considerata⁽²⁾.

La prevalenza è elevata anche in Pronto Soccorso, dove si registra nell'8-17% dei pazienti anziani, e nelle strutture di lungodegenza, in cui può superare il 30%^(7,14).

L'eziologia del delirium

Difficilmente il delirium è sostenuto da un'unica causa, essendo per sua stessa natura multifattoriale. In generale si ritiene che la sua occorrenza sia determinata da un'interazione fra fattori predisponenti e precipitanti o scatenanti. Questi fattori hanno fra loro un rapporto di proporzionalità inversa. In un individuo molto vulnerabile, quale tipicamente è il paziente anziano, è sufficiente un insulto lieve (ad esempio un'infezione delle vie urinarie) per scatenare la sintomatologia. Viceversa, in un individuo sano, è necessario il concorrere di più e più severi stimoli nocivi. Nel lavoro originale di Inouye, che per prima teorizzò il "modello interattivo", venivano individuati quattro fattori predisponenti (deficit sensoriale, deterioramento cognitivo, gravità della malattia acuta e disidratazione) e cinque fattori precipitanti (mezzi di contenzione fisica, malnutrizione, introduzione di 3 o più farmaci in corso di degenza, cateterismo vescicale, eventi iatrogeni di qualunque natura)⁽¹³⁾. Fra i fattori predisponenti vanno annoverati anche precedenti episodi di delirium, disabilità, storia di depressione, TIA e stroke, abuso di alcool, nonché il carico delle comorbidità⁽²⁾. Anche l'età superiore ai 75 anni è, secondo alcuni, da considerarsi un fattore di rischio.

Per quanto riguarda i fattori precipitanti, vanno aggiunte all'elenco originario di Inouye anche le anomalie laboratoristiche, in particolare quelle che riguardano gli elettroliti, il glucosio, la funzione renale e l'albumina, la ritenzione acuta di urine e la coprostasi. Interventi chirurgici e traumi possono altresì scatenare la comparsa di delirium.

I farmaci, e soprattutto quelli con attività psicoattiva, rappresentano un altro potenziale fattore di precipitazione del delirium. Il delirium farmaco-indotto dipende non soltanto dalle possibili interazioni tra farmaci, ma anche dal fatto che la farmacocinetica e la farmacodinamica nell'anziano sono spesso alterate ed è dunque possibile un effetto iatrogeno pur in presenza di normali concentrazioni ematiche. In generale è opportuno ricordare che tutti i farmaci dotati di attività anticolinergica sono potenzialmente a rischio e in questo gruppo rientrano non soltanto gli antidepressivi e altri farmaci psicoattivi, ma anche antibiotici, antistaminici, alcuni antidiarroici e perfino alcuni prodotti da banco. Nel 2011 è stata pubblicata una revisione della letteratura dedicata al rapporto tra farmaci e delirium⁽¹⁴⁾. Tra le classi considerate ad alto rischio sono state individuate in particolare gli oppioidi e le benzodiazepine. Ne deriva che, in pazienti ad alto rischio, l'uso di oppioidi per il controllo della sintomatologia algica andrebbe attentamente valutato in relazione al rapporto delirium/beneficio atteso. D'altro canto è bene ricordare che anche la sintomatologia algica è di per se causa di delirium! Come raccomandato

anche da un recente statement dell'American Geriatric Society, in un soggetto anziano andrebbero sempre evitate nuove prescrizioni di benzodiazepine ed andrebbe considerata la riduzione del dosaggio o la totale sospensione di esse, nel caso in cui siano già assunte abitualmente⁽¹⁵⁾. In genere si consiglia cautela anche nell'utilizzo di calcio-antagonisti diidropiridinici e antistaminici H1. Rimangono invece incertezze circa il ruolo di altre classi di farmaci, come gli steroidi, gli antinfiammatori non steroidei e gli antiparkinsoniani.

Diagnosi di delirium

Il gold standard per la diagnosi di delirium è rappresentato dai criteri del Diagnostic and Statistical Manual dell'American Psychiatric Association (DSM), giunto alla sua 5ª edizione, e dai criteri dell'International Classification of Diseases - Xª revisione (ICD-10). Secondo il DSM-5, il delirium⁽⁹⁾ può essere definito come:

1. un disturbo dell'attenzione (con ridotta capacità di fissare, mantenere e spostare l'attenzione) e dello stato di coscienza;
2. il disturbo si deve manifestare in un periodo breve (di solito ore o giorni), deve rappresentare un cambiamento rispetto alle condizioni di base del paziente e deve avere un decorso fluttuante nel corso della giornata;
3. devono coesistere alterazioni della sfera cognitiva (deficit di memoria, disorientamento temporo-spaziale, disturbi del linguaggio, delle abilità visuo-spaziali o della percezione);
4. i disturbi non possono essere spiegati sulla base di un preesistente disordine neurocognitivo e non si devono verificare nel contesto di una severa compromissione del livello di coscienza (ad esempio il coma).; infine,
5. vi è evidenza dalla storia, dall'esame obiettivo, o da altri accertamenti che il disturbo è una diretta conseguenza di una patologia medica in corso, di un'intossicazione da farmaci o di una sindrome da astinenza, di una esposizione a tossine o di multiple eziologie.

Rispetto alla precedente edizione del manuale, viene segnalata anche la possibilità diagnostica della "attenuated delirium syndrome" (allorquando i criteri non siano soddisfatti nella loro totalità), condizione altresì nota come delirium subsindromico.

La diagnosi di delirium è essenzialmente clinica e si basa sull'osservazione del paziente e sulle informazioni fornite dai familiari o dal caregiver. Conoscere la storia del paziente e le sue condizioni cognitive di base è fondamentale

per differenziare la demenza dal delirium e per valutare la fluttuazione dei sintomi. È tuttavia un dato di fatto che il delirium sia frequentemente misconosciuto: circa i due terzi dei casi non vengono, infatti, diagnosticati⁽¹⁶⁾. Il problema riguarda soprattutto la variante ipocinetica che non è vissuta come problematica da parte del personale, specialmente infermieristico, e non ne attira quindi l'attenzione. Altri fattori che contribuiscono al mancato riconoscimento del delirium sono l'età avanzata, i deficit visivi e la presenza di demenza⁽¹⁷⁾. I criteri diagnostici del DSM o della ICD possono prestarsi ad interpretazioni soggettive; l'utilizzo di strumenti validati è dunque necessario per un'adeguata accuratezza diagnostica. Uno studio di Inouye ha, ad esempio, dimostrato che un team infermieristico che si basava sulla semplice osservazione clinica era in grado di cogliere la presenza di delirium solo nel 31% dei casi rispetto a un team addestrato nell'utilizzo di uno strumento di valutazione formale⁽¹⁷⁾.

In letteratura sono state descritte più di ventiquattro scale di valutazione. La più utilizzata è la CAM (Confusion Assessment Method), che in buona parte ricalca i criteri del DSM: per la diagnosi di delirium sono richiesti l'insorgenza acuta, l'andamento fluttuante e un chiaro deficit attentivo in associazione alla disorganizzazione del pensiero e/o all'alterato stato di coscienza⁽¹⁸⁾. Il deficit attentivo può essere valutato richiedendo al paziente di nominare i giorni della settimana o i mesi dell'anno in ordine inverso. Per monitorare lo stato di coscienza del paziente è utile ricorrere a specifiche scale come la modified Richmond Agitation and Sedation Scale (m-RASS)⁽¹⁹⁾. La CAM è stata validata in diversi setting ed ha un'ottima sensibilità (94%) e specificità (89%). Si tratta tuttavia di uno strumento concepito per lo screening e necessita di un adeguato training. Il 4AT è un nuovo strumento di screening che comprende quattro item: la valutazione del livello di allerta del paziente, l'Abbreviated Mental Test, ovvero delle domande riguardanti l'orientamento spazio-temporale e personale, un compito di attenzione (nominare i mesi dell'anno in ordine inverso) e una valutazione delle fluttuazioni dei sintomi e dell'acuzie del cambiamento. Il punteggio è compreso fra zero e 12. La presenza di deterioramento cognitivo o di delirium è altamente improbabile quando il paziente riporta un punteggio di 0. Punteggi compresi fra 1 e 3 sono sospetti per deterioramento cognitivo, mentre al di sopra del 4 ci si trova probabilmente di fronte ad un caso di delirium. Rispetto a molte delle altre scale di valutazione, il 4AT ha il vantaggio di essere molto rapido e non richiede un training particolare, quindi può essere facilmente utilizzato nella realtà concreta della pratica clinica⁽²⁰⁾.

Il delirium sovrapposto a demenza (DSD)

Il delirium sovrapposto a demenza (DSD) rappresenta una problematica di particolare rilievo sotto diversi punti di vista. In una revisione della letteratura pubblicata nel 2002, Fick e colleghi hanno rilevato una prevalenza nei soggetti ospedalizzati compresa tra il 50% e l'89%⁽²¹⁾. Un altro studio condotto su anziani residenti in comunità ha evidenziato una prevalenza di delirium del 13% in soggetti affetti da demenza contro l'1% in soggetti cognitivamente integri⁽²²⁾. La diagnosi di DSD è molto difficile; i disturbi, infatti, sono spesso erroneamente scambiati per una progressione della malattia o inquadrati nell'ambito delle variazioni circadiane dei sintomi. Una delle difficoltà nasce dal fatto che i criteri del DSM-5 richiedono di escludere che la sintomatologia che si osserva in corso di delirium sia attribuibile alla demenza. Non esistono inoltre strumenti di screening appositamente realizzati per valutare la presenza di delirium in pazienti affetti da demenza. Tutto ciò spiega almeno in parte la variabilità dei tassi di prevalenza riportati dai vari studi, che differiscono ampiamente per criteri di selezione della popolazione e strumenti di valutazione utilizzati. In generale si può affermare che, a differenza del delirium, la demenza ha un andamento lentamente progressivo; tendenzialmente il livello di coscienza non è alterato e la capacità di sostenere l'attenzione è conservata fino nelle fasi avanzate.

Il DSD è un campo ancora relativamente poco conosciuto, ma merita la massima attenzione. È noto, infatti, che, in pazienti affetti da demenza, il delirium è associato ad elevati tassi di progressione del declino cognitivo^(6,23) declino funzionale, istituzionalizzazione e ridotta sopravvivenza^(7,24).

Prevenzione del delirium

Il programma di prevenzione più conosciuto al mondo è l'Hospital Elder Life Program (HELP), sviluppato da Inouye e colleghi. Esso comprende una serie d'interventi multidisciplinari e multicomponentiali, tra cui il riorientamento temporo-spaziale, un contenuto utilizzo di farmaci psicoattivi, la precoce mobilitazione dei pazienti fuori dal letto, l'igiene del sonno, il mantenimento e la promozione di un'adeguata idratazione e nutrizione e la fornitura di protesi visive ed uditive^(25,6). Il programma deve essere corrisposto da un team interdisciplinare esperto, in stretta collaborazione con infermieri istruiti e, possibilmente, volontari. L'efficacia del programma HELP è stata dimostrata da oltre una decina di studi con follow-up, portati a termine in oltre 200 ospedali in tutto il mondo. La consulenza proattiva da parte di un geriatra è un altro approccio risultato efficace in un trial randomizzato

controllato condotto su pazienti con frattura di femore⁽²⁷⁾. Il geriatra fornisce consigli sia nella fase pre-operatoria sia post-operatoria facendo riferimento a 10 protocolli di intervento che comprendono l'idratazione, la gestione del dolore, la nutrizione e la mobilizzazione. Il successo di questa strategia è tuttavia fortemente dipendente dall'aderenza a tali raccomandazioni. Inoltre studi recenti hanno dimostrato che lo screening sistematico del delirium, i programmi di educazione e training del personale medico-infermieristico, dei familiari e interventi di mobilizzazione e riabilitazione precoce sono efficaci. Un approccio innovativo è rappresentato dalla creazione di delirium room⁽²⁸⁾. Si tratta di un approccio promettente ma non ancora completamente supportato da studi randomizzati controllati.

Per quanto concerne la prevenzione farmacologica del delirium, non vi è, attualmente, alcuna convincente evidenza che supporti l'uso di un farmaco rispetto ad un altro. Una recente review ha considerato sedici trial di prevenzione farmacologica: in 6 trials non è stata osservata alcuna differenza di efficacia tra gruppo intervento e gruppo controllo, in 8 è stata osservata una riduzione dell'incidenza del delirium nel gruppo intervento ma senza che ne corrispondesse un miglioramento degli outcomes clinici (durata della degenza, complicanze e mortalità) mentre in due il trattamento farmacologico ha indotto outcome potenzialmente nocivi in confronto a placebo⁽²⁾. Aloperidolo è stato utilizzato in prevenzione in uno studio su pazienti con frattura di femore, senza che ne risultasse una minor incidenza di delirium ma soltanto una riduzione della durata dello stesso⁽²⁹⁾ anche olanzapina si è dimostrata in grado di ridurre l'incidenza del delirium, ma a discapito di un aumento della durata e della severità, mentre la somministrazione di rivastigmina è stata associata ad un aumento della durata del delirium e della mortalità complessiva⁽³⁰⁾. Sulla base di questi risultati, non vi è pertanto alcuna evidenza che supporti, ad oggi, l'uso di neurolettici per la prevenzione del delirium. Un recente lavoro di un gruppo di ricercatori giapponesi⁽³¹⁾ ha dimostrato che il ramelteon, un agonista della melatonina recentemente approvato dalla Food and Drug Administration negli Stati Uniti per il trattamento dell'insonnia, somministrato ogni notte di degenza in ospedale alla dose di 8 mg die ad un gruppo di 33 anziani è in grado di ridurre l'incidenza del delirium rispetto a placebo. Sono necessari tuttavia successivi studi per confermarne l'efficacia.

Il management del delirium

Ferma restando l'importanza della prevenzione, la gestione iniziale del delirium ha sostanzialmente tre obiettivi fondamentali:

1. Garantire la sicurezza del paziente, attraverso la protezione delle vie aeree, in particolare prevenendo il rischio di aspirazione, la promozione ed il mantenimento di adeguati livelli di idratazione e nutrizione, la prevenzione delle lesioni cutanee e delle sindromi da immobilizzazione⁽²⁾. Da questo punto di vista l'uso di contenzioni fisiche è particolarmente pericoloso ed è, quindi, da proscrivere.
2. Identificazione delle cause: è necessario sottoporre il paziente ad un esame obiettivo completo e ad esami di laboratorio. È importante anche rivalutare tutte le terapie che sono in corso o che sono state recentemente sospese. Le indagini strumentali possono essere talora d'aiuto, ma il neuroimaging in genere è indicato soltanto nei pazienti con storia di recente caduta, quando si sospettino eventi cerebrovascolari o infettivi, o nei casi di riduzione dello stato di coscienza a genesi non chiara (e in presenza di segni neurologici focali)⁽³²⁾. Per ricordare le possibili cause di delirium sono stati creati alcuni acronimi, quali ad esempio DELIRIUMS (Drugs, Eyes/Ears, Low oxygen, Infection, Retention of urine or stool/Restraints, Ictal, Undernutrition/Underhydration, Metabolic, Subdural/Sleep deprivation)⁽³³⁾ o VINDICATE (Vascular, Infections, Nutrition, Drugs, Injury, Cardiac, Autoimmune, Tumors, Endocrine)⁽³⁴⁾;
3. Trattamento: esso deve basarsi in primo luogo su strategie non farmacologiche, mirate in particolare alla correzione dei possibili fattori scatenanti. Molte di queste strategie rappresentano allo stesso tempo misure preventive da adottare per tutti i pazienti, particolarmente per quelli ad alto rischio. Interventi di questo tipo si sono dimostrati efficaci nel ridurre la durata del delirium e nel favorire un completo recupero da parte del paziente. I farmaci andrebbero utilizzati soltanto quando il paziente rappresenta un pericolo per sé stesso, quando i sintomi sono particolarmente importanti o mettono a rischio la possibilità di portare avanti terapie essenziali. Il farmaco maggiormente utilizzato è l'aloiperidolo, da iniziare a dosaggio basso con una lenta titolazione e da sospendere appena possibile. In alternativa si possono utilizzare neurolettici atipici, ad esempio il risperidone che, per quanto emerge dai pochi studi esistenti, sembrerebbe avere efficacia paragonabile a quella dell'aloiperidolo, anche se quest'ultimo sarebbe gravato da maggior rischio di effetti collaterali. La scarsità dei dati a disposizione non rende al momento consigliabile l'utilizzo degli antipsicotici atipici su larga scala. Negli ultimi anni grande interesse è stato riservato alla possibilità di utilizzare inibitori dell'acetilcolinesterasi. Il razionale di questo approccio è correlato all'ipotesi del deficit colinergico come meccanismo patogenetico del delirium. Tuttavia gli studi

condotti utilizzando questi farmaci, sia nell'ambito della prevenzione sia nell'ambito del trattamento di quadri già conclamati, hanno dato risultati sostanzialmente deludenti. Le benzodiazepine sono da riservare soltanto a casi specifici, come il delirium da astinenza alcolica.

Sebbene il delirium ipocinetico non richieda una sedazione farmacologica, alcuni autori hanno ipotizzato l'utilità di un trattamento farmacologico anche in questi casi, ma gli studi in merito hanno dimostrato scarsa responsività agli antipsicotici e un rapporto rischio/beneficio sfavorevole per quanto riguarda eventuali farmaci psicostimolanti.

Conclusioni

Il delirium è una sindrome geriatrica di grande impatto nella popolazione anziana, in ragione della frequenza, degli outcomes negativi cui si associa e dei costi elevati che impone. Ciò nonostante si tratta di una problematica ancora largamente sottostimata da parte degli operatori sanitari.

Il delirium deve essere quindi "insegnato" in ambito accademico e negli ospedali affinché le cure, efficaci se prestate nei tempi e nei modi giusti, siano efficaci. In particolare si dovrebbe insegnare a guardare al delirium come ad un paradigma di cura specifico della persona anziana e fragile. Esso deve essere inteso non soltanto come un marcatore di una vulnerabilità attuale del paziente, consentendoci quindi di identificare i soggetti che richiedono un'elevata intensità di cure rispetto a quelli che possono essere invece gestiti con l'approccio clinico tradizionale, ma anche come marcatore dell'evoluzione clinica della paziente: constatare giorno per giorno che il delirium è ancora in atto dovrebbe indurre a non osservare in "modo passivo" il paziente, ma a ricercare attivamente altre possibili cause scatenanti. Individuare le cause di delirium, oltre a costituire un atto dovuto nei confronti dell'ammalato, permette di orientare una prognosi nel medio-breve termine e seda le inevitabili ansie del personale e del caregiver. Poiché in una buona parte dei casi si tratta di una problematica prevenibile, abbiamo di fronte un campo di lavoro ricco di opportunità per migliorare il livello delle cure e per preservare la salute e la qualità di vita dei pazienti anziani.

BIBLIOGRAFIA

1. Speciale S, Bellelli G, Turco R, Trabucchi M. *Il delirium: marker dell'evoluzione clinica di un anziano fragile affetto da patologia acuta?* G Gerontol. 2006; 54: 28-40.
2. Inouye SK, Westendorp RGJ, Saczynski JS. *Delirium in elderly people.* Lancet. 2004; 383: 911-922.
3. Bellelli G, Magnifico F, Trabucchi M. *outcomes at 12 months in a population of elderly patients discharged from a rehabilitation unit.* J Am Med Dir Assoc. 2008; 9: 55-64.
4. Marcantonio ER, Kiely DK, Simon SE, John Orav E, Jones RN, Murphy KM, Bergmann MA. *outcomes of older people admitted to postacute facilities with delirium.* J Am Geriatr Soc. 2005; 53: 963-969.
5. Witlox J, Eurelings RS, De Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, Van Gool WA. *Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis.* JAMA. 2010; 304: 443-451.
6. Davis, DH, Terrera GM, Keage H, Rahkonen T, Oinas M, Matthews FE, Cunningham C, Polvikoski T, MacLulich AMJ, Brayne C. *Delirium is a strong risk factor for dementia in the oldest-old: a population-based cohort study.* Brain. 2012; 135: 2809-2816.
7. Morandi A, Davis D, Fick DM, Turco R, Boustani M, Lucchi E, Guerini F, Morghen S, Torpilliesi T, Gentile S, MacLulich AMJ, Trabucchi M, Bellelli G. *Delirium superimposed on dementia strongly predicts worse outcomes in older rehabilitation inpatients.* J Am Med Dir Assoc. 2014; 15 (5): 349-54. doi: 10.1016/j.jamda.2013.12.084. Epub 2014 Feb 22.
8. Bellelli G, Trabucchi M. *Delirium as the sixth vital sign.* J Am Med Dir Assoc. 2008; 9: 279-280.
9. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* 5th ed. American Psychiatric publishing, 2013, Arlington.
10. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, Thomason JW, Jackson JC, Shintani AK, Ely EW. *Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients.* J Am Geriatr Soc. 2006; 54: 479-484.
11. Bellelli G, Speciale S, Barisione E, Trabucchi M. *Delirium subtypes and 1-year mortality among elderly patients discharged from a post-acute rehabilitation facility.* J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2006; 62: 1182-1183.
12. Kiely DK, Bergmann MA, Jones RN, Murphy KM, Orav EJ, Marcantonio ER. *Characteristics associated with delirium persistence among newly admitted post-acute facility patients.* J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2004; 59A: 344-349.
13. Cole MG. *Delirium in elderly patients.* Am J Geriatr Psychiatry. 2004; 10 (5): 7-21.
14. Grossmann FF, Hasemann W, Graber A, Bingisser R, Kressig RW, Nickel CH. *Screening, detection and management of delirium in the emergency department – a pilot study on the feasibility of a new algorithm for use in older emergency department patients: the modified Confusion Assessment method for the Emergency Department (mCAM-ED).* Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine. 2014; 22:19.
15. Inouye SK, Charpentier PA. *Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly patients: predictive model and interrelationship with baseline vulnerability.* JAMA. 1996; 275: 852-857.

16. Clegg A, Young JB. *Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review.* Age ageing. 2011; 40: 23-29.
17. American Geriatrics Society, Choosing Wisely Workgroup. *American Geriatrics Society identifies five things that healthcare providers and patients should question.* J Am Geriatr Soc. 2013; 61: 622-631.
18. Collins N, Blanchard MR, Tookman A, Sampson EL. *Detection of delirium in the acute hospital.* Age Ageing. 2010; 39: 131-135.
19. Inouye SK, Foreman MD, Mion LC, Katz KH, Cooney LM. *Nurses' recognition of delirium and its symptoms: comparison of nurse and reasearcher ratings.* Arch Intern Med. 2001; 161: 2467-2473.
20. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegal AP, Horwitz RI. *Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium.* Ann Intern Med.1990; 113: 941-948.
21. Chester JG, Harrington MB, Rudolph JL, on behalf of the VA Delirium Working Group. *Serial Administration of a modified Richmond Agitation and Sedation Scale for Delirium Screening.* Journal of Hospital Medicine. 2012; DOI 10.1002/jhm.1003.
22. Bellelli G, Morandi A, Davis DHJ, Mazzola P, Turco R, Gentile S, Ryan T, Cash H, Guerini F, Torpilliesi T, Del Santo F, Trabucchi M, Annoni G., MacLulich AMJ. *Validation of the 4AT, a new instrument for rapid delirium screening: a study in 234 hospitalised older people.* Age ageing. 2014; doi: 10.1093/ageing/afu021. [Epub ahead of print].
23. Fick DM, Agostini JV, Inouye SK. *Delirium superimposed on dementia: a systematic review.* J Am Geriatr Soc. 2002; 50: 1723-1732.
24. Fick DM, Kolanowski AM, Waller JL, Inouye SK. *Delirium superimposed on dementia in a community-dwelling managed care population: a 3-year retrospective study of occurrence, costs, and utilization.* J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2005; 60: 748-753.
25. Fong TG, Jones RN, Shi P, Marcantonio ER, Yap L, Rudolph JL, Yang FM, Kiely DK, Inouye SK. *Delirium accelerates cognitive decline in Alzheimer disease.* Neurology. 2009; 72: 1570-1575.
26. Fong TG, Jone RN, Marcantonio ER, Tommet D, Gross AL, Habtemariam D, Schmitt E, Yap L, Inouye SK. *Adverse outcomes after hospitalization and delirium in persons with Alzheimer disease.* Ann Intern Med. 2012; 156: 848-856.
27. Inouye SK, Bogardus STJ, Baker DI, Leo-Summers L, Cooney LMJ. *The Hospital Elder Life Program: a model of care to prevent cognitive and functional decline in older hospitalized patients.* Hospital Elder Life Program. J Am Geriatr Soc. 200;48: 1697-706.
28. Inouye SK, Baker DI, Fugal P, Bradley EH. *Dissemination of the hospital elder life program: implementation, adaptation, and successes.* J Am Geriatr Soc. 2006; 54: 1492-1499.
29. Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ, Resnick NM. *Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial.* J Am Geriatr Soc. 2001; 49: 516-522.
30. Flaherty JH, Steele DK, Chibnall JT, Vasudevan VN, Bassil N, Vegi S. *An ACE unit with a delirium room may improve function and equalize length of stay among older delirious medical inpatients.* J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2010; 65: 1387-1392.

31. Kalisvaart KJ, De Jonghe JF, Bogaards MJ, Vreeswijk R, Egberts TC, Burger BJ, Eikelenboom P, Van Gool WA. *Haloperidol Prophylaxis for Elderly Hip-Surgery Patients at Risk for Delirium: A Randomized Placebo-Controlled Study*. J Am Geriatr Soc. 2005; 53: 1658-1666.
32. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Wesley Ely E, Gelinas C, Dasta JF, Davidson JE, Devlin JW, Kress JP, Joffe AM, Coursin DB, Herr DL, Tung A, Robinson BRH, Fontaine DK, Ramsay MA, Riker RR, Sessler CN, Pun B, Skrobik Y, Jaeschke R. *Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit*. Crit Care Med. 2013; 41: 263-306.
33. Hatta K, Kishi Y, Wada K, Takeuchi T, Odawara T, Usui C, Nakamura H. *Preventive Effects of Ramelteon on Delirium A Randomized Placebo-Controlled Trial*. JAMA Psychiatry; 2014 doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.3320.
34. Hufschmidt A, Shabarin V. *Diagnostic yield of cerebral imaging in patients with acute confusion*. Acta Neurol Scand . 2008; 118: 245-250.
35. Flaherty JH, Morley JE. *Delirium: a call to improve current standards of care*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2004; 59: 341-343.
36. Mussi C, Salvioli G. *Linee guida per la diagnosi e la terapia del delirium nell'anziano*. J Gerontol. 2000; 48: 434-440.

**CELLULE STAMINALI
E MALATTIE NEURODEGENERATIVE:
SCIENZA ED ETICA**

Luca Bonfanti

Neuroscience Institute Cavalieri Ottolenghi (NICO) - Orbassano (TO)
Dipartimento di Scienze Veterinarie - Università di Torino

Parole chiave: *Cellule staminali*
medicina rigenerativa
Neurobiologia
Sistema nervoso
Comunicazione della scienza

Key words: *Stem cells*
Regenerative medicine
Neurobiology
Nervous system
Science communication

Riassunto

Da anni le cellule staminali rappresentano un tema ‘caldo’ in ambito biomedico. Il loro fascino sta nella capacità di replicarsi indefinitamente e al tempo stesso generare i vari tipi di cellule dell’organismo. Grazie alle staminali una singola cellula uovo fecondata può formare un organismo complesso e alcune specie animali possono rigenerare intere parti del corpo dopo lesione. È quindi ovvio come i ricercatori mirino ad ottenere la riparazione dei tessuti danneggiati in diversi tipi di malattia modulando le potenzialità intrinseche delle cellule staminali (*medicina rigenerativa*). In realtà, a parte lo sviluppo di poche terapie efficaci, questo tipo di ricerca è ancora all’inizio, e una delle sfide più ardue è quella che mira ad utilizzare le staminali nel sistema nervoso. Anche il cervello, infatti, contiene cellule staminali ‘neurali’, tuttavia ciò non è sufficiente a promuovere un recupero funzionale spontaneo a seguito dei danni causati da malattie come sclerosi multipla, ictus cerebrale, lesioni spinali, Alzheimer, Parkinson, Huntington. Quello che ancora sfugge sono i

meccanismi che regolano l'attività delle cellule staminali nei tessuti, e quindi la possibilità di controllarle. Inoltre, la complessità di questo tipo di ricerca non è percepito da chi ha come unico punto di riferimento i mass media, dove le informazioni, spesso superficiali e non contestualizzate, possono diventare fuorvianti. Di conseguenza, intorno alla ricerca 'seria' sulle cellule staminali sono nate cliniche che inseguono un facile guadagno proponendo terapie illusorie e senza alcuna base scientifica. Una situazione, questa, che sposta il problema etico dalla sfera della ricerca sulle cellule staminali a quella della loro sperimentazione sull'uomo.

Summary

Since many years stem cells represent a 'hot' theme in biomedicine. Their charm resides in the dual capacity of self-renewing and generating different cell types which form our body. Thanks to stem cells a single fertilized egg cell can form an entire organism, and some animals can regenerate entire body parts after a lesion. Thus, it is obvious for researchers to aim at obtaining tissue repair in different pathologies by modulation of the stem cell intrinsic potential (*regenerative medicine*). As a matter of fact, apart from a few efficacious therapies, such kind of research is still in its beginnings, and one of the most challenging goals is that which aims at using stem cells in the nervous system. The brain does contain 'neural' stem cells, yet, this is not enough to grant spontaneous functional rescue in neurological diseases such as multiple sclerosis, stroke, spinal cord injuries, Alzheimer, Parkinson, Huntington. We still lack knowledge concerning the mechanisms which regulate the stem cell activity within tissues, and, consequently, their control. Furthermore, the complexity of such kind of research is not perceived by most people having the media as their unique source of information, so that the news, often superficial and out of context, can be misleading. As a consequence, around stem cell research a number of clinics have flourished that pursue easy money by proposing illusory therapies without any scientific basis. These facts, along with an excessive translational trend, is shifting the ethics from the world of stem cell research to that of their clinical use in humans.

Introduzione

malattie sostanzialmente incurabili

I fenomeni legati all'invecchiamento dell'organismo e alle malattie che possono colpirlo sono visti come un problema prioritario. I progressi delle scienze biomediche e le conseguenti ricadute sulla medicina consentono di fronteggiare molti casi di patologia, ma non tutti. Uno dei campi in cui la medicina è ancora relativamente impotente è quello delle malattie neurodegenerative. Paradossalmente, l'allungamento delle aspettative di vita nell'uomo (legato a benessere, alimentazione, igiene, progressi della medicina) ha fatto emergere l'incidenza di stati neurodegenerativi che causano problemi motori e cognitivi (es. Parkinson, Alzheimer). È infatti chiaro che il cervello, sostanzialmente incapace di sostituire le cellule perse, andando avanti con l'età inizierà a manifestare deficit funzionali e strutturali. Accanto a problemi che nascono e cambiano con la storia dell'uomo, esistono stati neurodegenerativi di origine genetica, autoimmune o sconosciuta, che possono colpire anche individui giovani, così come i danni di origine vascolare e traumatica. Si tratta di malattie croniche e invalidanti che rappresentano una fonte di sofferenza per il malato e per chi lo assiste. Nonostante i progressi nella comprensione di molte patologie neurologiche e l'esistenza di svariati approcci terapeutici, le cure esistenti non sono risolutive ma solo in grado di rallentare l'evoluzione dei processi degenerativi. Nella realtà dei fatti, alla base dell'insuccesso terapeutico vi sono le scarse capacità riparative/rigenerative del sistema nervoso. È infatti noto a tutti che una ferita della pelle può guarire molto in fretta mentre dopo ictus cerebrale i neuroni morti sono persi per sempre. Pertanto, quella della riparazione nervosa è una delle sfide più complesse della ricerca neurobiologica contemporanea.

Le possibili soluzioni

In un panorama complesso come quello sopra descritto è chiaro che le soluzioni (se con ciò si intende prevenire e/o guarire una patologia e non semplicemente trattarla in modo palliativo o per rallentarne il decorso) vanno cercate nella ricerca di base. Molto rimane ancora da scoprire sull'organizzazione anatomica, molecolare e funzionale di molti organi e soprattutto del sistema nervoso; un limite, questo, che spesso non è percepito da chi non sia direttamente coinvolto nella ricerca. In altre parole, i grandi 'gap' conoscitivi ancora esistenti rendono più difficile comprendere come i tessuti

si ammalano e, quindi, quali strategie prospettare per ripararli. Un altro limite è legato alla nostra storia evolutiva: sebbene in alcuni animali come pesci e anfibi i neuroni rigenerino facilmente, ciò sembra improbabile nei Mammiferi. Si è capito insomma che in cervelli evolutisi per svolgere funzioni cognitive di grado elevato, la possibilità di sostituire il tessuto nervoso perso o riparare quello danneggiato è stata quasi del tutto abbandonata, anche in relazione al fatto che i nostri più lontani antenati vivevano solo 20-30 anni⁽¹⁾. Il risultato è un sistema nervoso con: grande complessità strutturale; bassissimo turnover degli elementi cellulari; incapacità ad attivare programmi rigenerativi persi nell'evoluzione; elevata reazione tissutale che tende a circoscrivere il danno anziché rimuoverlo⁽²⁾.

Questa visione 'statica' del sistema nervoso, sebbene tutt'ora confermata sotto l'aspetto riparativo, è tuttavia cambiata sul piano omeostatico, grazie a studi che hanno rivelato la presenza di nuove forme di plasticità cerebrale. Sebbene si sia a lungo ritenuto che i neuroni non potessero essere sostituiti (perdurando per l'intera esistenza di un individuo), è stato dimostrato che il cervello contiene *cellule staminali neurali* in grado di differenziare nei suoi tre tipi di cellule: neuroni, oligodendrociti e astrociti⁽³⁾. Le staminali cerebrali si trovano in due piccole 'zone neurogeniche' situate sulla parete dei ventricoli laterali e nell'ippocampo (Figura 1). Queste aree rappresentano le *nicchie staminali* del sistema nervoso in cui vengono continuamente generati nuovi neuroni che si integrano in circuiti specifici⁽⁴⁾ per svolgere plasticità strutturale con ruoli nell'apprendimento e nella memoria⁽⁵⁾. Negli animali da esperimento è stato dimostrato che questa 'neurogenesi adulta' può essere modulata dall'ambiente esterno ed interno (attività fisica, apprendimento, stress, ormoni): un'attività creativa, fisica e intellettuale, può incrementare questa plasticità, mentre lo stress tende ad inibirla⁽⁵⁾. Ciò indica che il tipo di vita condotto da un individuo può modificare 'strutturalmente' alcune parti del suo cervello, costituendo una prevenzione nei confronti dell'invecchiamento cerebrale.

La plasticità non è tuttavia sufficiente a promuovere il recupero funzionale del sistema nervoso danneggiato, anche se la ricerca sta cercando di ottenere effetti riparativi dalla neurogenesi adulta. Negli ultimi anni è emerso che anche al di fuori delle due zone neurogeniche esistono diversi tipi di *progenitori* in grado di dividersi e generare nuove cellule nervose e gliali⁽⁶⁾. Pur non essendo cellule staminali, questi progenitori rappresentano una promettente prospettiva per il futuro, nella speranza di poter attivare elementi cellulari 'endogeni' a scopo riparativo.

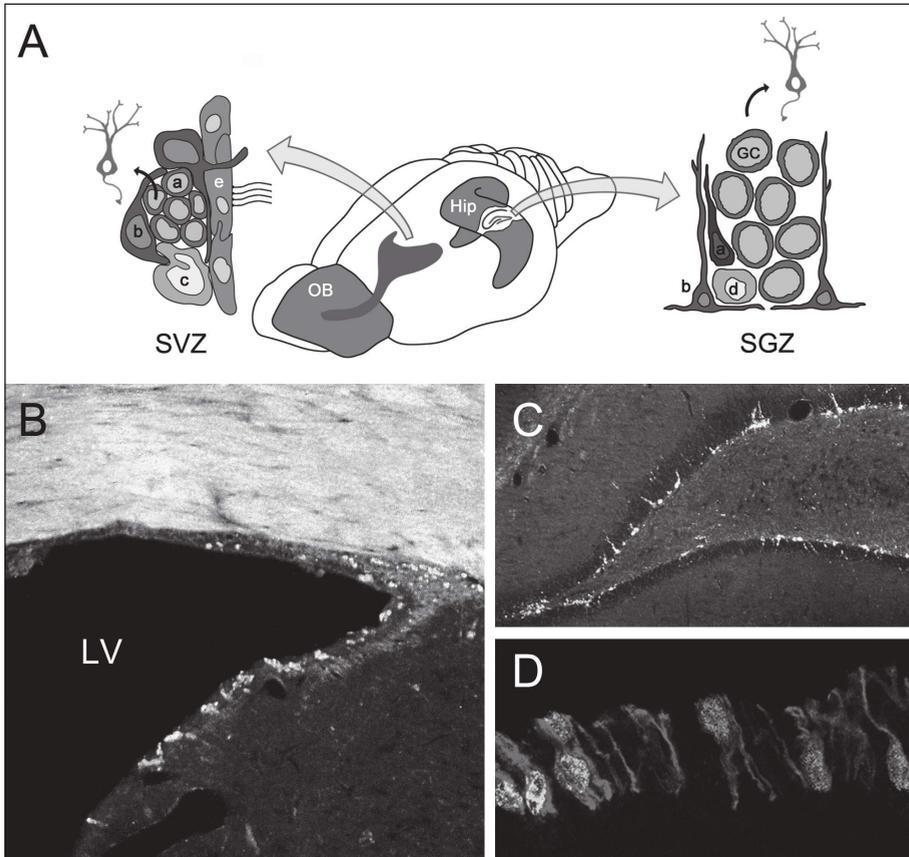


Figura 1. A, Nicchie staminali cerebrali: la zona sottoventricolare (SVZ) sulla parete dei ventricoli laterali (LV), e la zona sottogranulare (SGZ) nel giro dentato dell'ippocampo (Hip). Le cellule staminali neurali, in forma di astrociti (b), generano neuroblasti (a) che migrando rispettivamente al bulbo olfattivo (oB) o nello strato dei granuli (GC) danno origine a nuovi neuroni. e, ependima; d, progenitore intermedio nell'ippocampo. B-D, Cellule neogenerate in diverse aree cerebrali: sulla parete del ventricolo laterale (B, topo); nel giro dentato dell'ippocampo (C, topo); sulla superficie del cervelletto (D, coniglio). modificato da ⁽¹⁹⁾ A; ⁽²⁰⁾ B,C; ⁽²¹⁾ D.

Le cellule staminali

Fascino e promesse

Il fascino delle cellule staminali sta nella loro capacità di replicarsi indefinitamente e al tempo stesso di generare i diversi tipi di cellule differenziate che formano e rinnovano i tessuti dell'organismo. È infatti grazie

alle staminali che da una singola cellula uovo fecondata si può ottenere un organismo complesso come il nostro. Ed è sempre grazie a loro che possiamo rinnovare costantemente organi come il sangue o la pelle. Proprio la pelle, in caso di lesioni superficiali non troppo estese, può rigenerare perfettamente grazie alle staminali contenute nei bulbi piliferi. Tuttavia, le capacità riparative/rigenerative dei diversi organi sono molto eterogenee e legate alla collocazione degli organismi nella scala zoologica⁽²⁾. In alcune specie animali intere parti del corpo possono essere rigenerate grazie all'attività delle cellule staminali, come avviene per gli arti delle salamandre o per il cervello di alcuni pesci⁽⁷⁾. È quindi comprensibile come i ricercatori pensino di sfruttare le proprietà di queste cellule per riparare i tessuti danneggiati con la cosiddetta *medicina rigenerativa*⁽⁸⁾. In realtà, a parte alcuni trattamenti efficaci già disponibili per organi dotati di relativa semplicità strutturale ed elevato rinnovamento fisiologico (cornea e sangue), quello delle staminali in terapia è un campo d'indagine ancora all'inizio. La ricerca che mira allo sviluppo di terapie cellulari sperimentali si scontra infatti con un vuoto di conoscenza dei meccanismi che regolano il comportamento delle staminali *in vivo*. In altri termini: non siamo ancora in grado di guidare l'attività delle cellule staminali nella maggior parte dei tessuti e delle patologie, perché non conosciamo ancora abbastanza i meccanismi che ne regolano proliferazione, migrazione, differenziamento e integrazione. In tale contesto, utilizzarle nel tessuto nervoso è una delle sfide più ardue. È infatti comprensibile come il tentativo di applicare la medicina rigenerativa in caso di malattie neurodegenerative come sclerosi multipla, ictus cerebrale, lesione del midollo spinale, morbo di Alzheimer, Parkinson e Huntington, si scontri con la realtà di un sistema nervoso che ha le caratteristiche descritte nei paragrafi precedenti.

Staminali e riparazione nervosa: stato dell'arte della ricerca di base

Nel complesso mondo delle malattie neurologiche molte speranze si sono accese negli anni '90 con l'identificazione di cellule staminali nel cervello dei Mammiferi e dell'uomo capaci di generare nuovi neuroni per tutta la vita dell'individuo^(3,9,10).

Mediante isolamento e coltivazione *in vitro* di cellule staminali neurali è possibile espanderle in modo pressoché illimitato e in condizioni altamente controllate. Tuttavia, sebbene all'inizio ci si aspettasse che tali cellule, una volta iniettate nel tessuto lesionato, fossero in grado di differenziarsi e sostituire le cellule danneggiate, oggi ciò non è ancora possibile. Più recentemente, le

ricerche si sono orientate sul trapianto sistemico (es: nel sangue) di staminali esogene, anche non neurali (es: mesenchimali), che in modelli animali di patologia neurologica sembrano promuovere un parziale recupero funzionale. Questa potenziale funzione terapeutica è molto complessa e articolata, agendo secondo una vasta gamma di meccanismi noti come *effetto bystander*, che includono neuro-protezione e immuno-modulazione⁽¹¹⁾. Questa sorta di ‘plasticità terapeutica’ è associata alla capacità delle staminali di instaurare una complessa intercomunicazione con cellule residenti nel sistema nervoso. Anche se questi dati sperimentali portano a proporre le staminali come strategia terapeutica alternativa (numerosi test clinici sono in corso in tutto il mondo; Figura 2), bisogna tenere presente che molti aspetti rimangono ancora da chiarire e che questi primi test sono ideati per stabilire la sicurezza dei trapianti piuttosto che la loro efficacia.

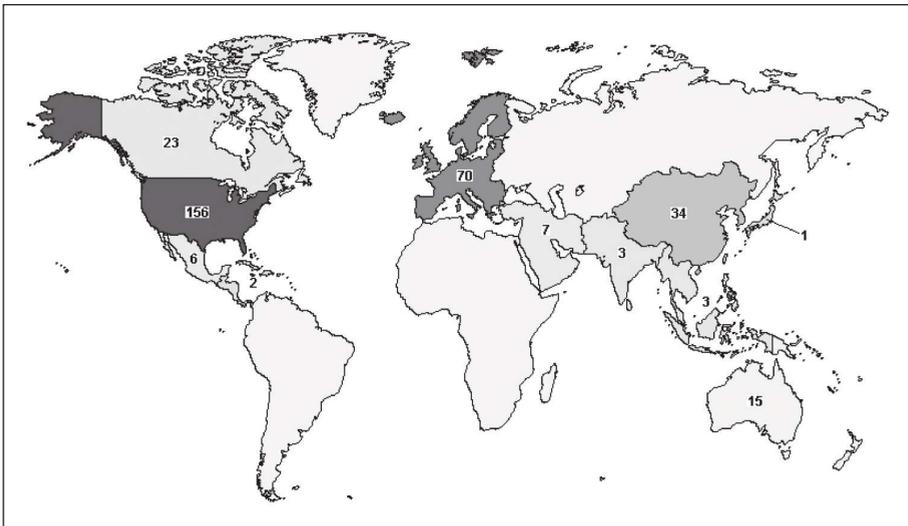


Figura 2. mappa del numero di trial clinici aperti (nel 2012) per testare diverse fonti di cellule staminali per il trattamento di disturbi neurologici. Le fonti cellulari includono: cellule staminali neurali, mesenchimali del midollo osseo e del tessuto adiposo, ematopoietiche, embrionali. Da ⁽²²⁾.

Tutto ciò, sebbene affascinante sotto il profilo biologico, non è sufficiente a promuovere un recupero funzionale del sistema nervoso danneggiato. In particolare, l'effetto bystander attribuito a staminali mesenchimali viene spesso confuso con una presunta capacità di differenziare in diversi

tipi cellulari (es: neuroni), quando è ormai dimostrato che esse possono differenziare solo in cellule dei connettivi, come i fibroblasti o le cellule dell'osso e della cartilagine⁽¹²⁾.

Negli ultimi anni è emerso che anche nel resto del sistema nervoso, al di fuori delle zone neurogeniche, esistono vari tipi di progenitori in grado di dividersi generando nuove cellule nervose e gliali⁽⁶⁾. Pur non avendo caratteristiche di cellule staminali, questi progenitori rappresentano una promettente prospettiva futura per attivare cellule 'endogene' con finalità riparative. Tra le possibili fonti di cellule staminali, la ricerca di base ha aperto nuove strade con le *induced pluripotent stem cells* (iPS), che derivano da cellule somatiche (es: fibroblasti della pelle) in grado di trasformarsi in cellule simil-staminali embrionali dopo introduzione di fattori di trascrizione con il metodo ideato dal ricercatore giapponese Shinia Yamanaka⁽¹³⁾. Anche in questo caso, la ricerca sta cercando di individuare i meccanismi del differenziamento necessari a controllarle all'interno dei tessuti.

Come si evince dagli studi in corso, la ricerca fondamentale è promettente in varie direzioni. Tuttavia, il contesto tissutale tipico del sistema nervoso rende difficile un immediato raggiungimento del sogno della medicina rigenerativa per le malattie neurologiche.

I nuovi problemi etici

Scienza e comunicazione, ricerca e medicina

Negli ultimi anni le cellule staminali hanno rappresentato uno degli argomenti più 'caldi' in biologia e biomedicina, spesso uscendo dai confini della discussione scientifica per entrare nel dibattito sociale e politico. Tra i temi più ricorrenti, i problemi bioetici connessi all'impiego di staminali embrionali e l'enfasi suscitata da alcuni annunci di cure miracolose. Se la bioetica legata all'uso di staminali nella ricerca si sta spostando verso posizioni più razionali basate sull'accettazione di principi scientifici⁽¹⁴⁾, nuovi scenari stanno emergendo nell'uso di cellule staminali sui pazienti, con la sperimentazione dei dati pre-clinici sulla specie umana. In entrambi i casi, alla base delle incomprensioni non vi è soltanto il conflitto tra diversi punti di vista, quanto piuttosto una distorsione dei fatti scientifici. Purtroppo, la complessità di questo tipo di ricerca non è percepito da chi ha come unico punto di riferimento i media (giornali, televisione, Internet), dove le informazioni fornite, spesso superficiali e non contestualizzate, possono diventare fuorvianti. Alcuni annunci enfatici di scoperte anche importanti

ma senza una ricaduta reale sul piano terapeutico, hanno contribuito ad aumentare la confusione. Come conseguenza, intorno alla ricerca ‘seria’ sulle cellule staminali è fiorita una quantità di cliniche che inseguono un facile guadagno proponendo terapie illusorie e senza alcuna base scientifica⁽¹⁵⁾. È bene quindi ricordare ai pazienti (talvolta anche ad alcuni medici cui la complessità del problema è sfuggita) che per la maggior parte delle patologie neurodegenerative non esistono attualmente cure risolutive, e che le sperimentazioni cliniche in atto sono mirate a testare effetti *bystander* che possono soltanto alleviare alcuni sintomi o rallentare il decorso della malattia. Un esempio emblematico è rappresentato dall’eccessiva enfasi creatasi intorno alla plasticità differenziativa delle staminali mesenchimali (vedi sopra), sovrastimata da veri e propri truffatori e da alcuni medici nel tentativo di illudere pazienti disperati e sostanzialmente incurabili, millantando proprietà differenziative negate dai risultati scientifici. In ogni caso, dalle pagine precedenti si evince come, anche nel caso ipotetico di un differenziamento neuronale ottenuto *in vitro*, non è a tutt’oggi dimostrata l’integrazione di tali neuroni nel tessuto patologico.

Lo spazio disponibile in questa sede è troppo breve per discutere gli esempi di cattiva medicina documentati in Italia e all’estero⁽¹⁶⁾. È tuttavia importante sottolineare come l’impatto di un’informazione scientifica distorta, in parte per l’oggettiva difficoltà dell’argomento e in parte per la superficialità con cui esso viene talvolta trattato (oltre ai casi di malafede dettata da interessi economici) possa avere ricadute a cascata in vari ambiti: sociale, politico, sanitario, etico, economico^(17,18). Nel caso delle staminali, a rendere drammatico tale impatto ha giocato anche quella caratteristica di indeterminatezza legata non solo alla complessità della materia in sé ma anche alla continua espansione del ‘fronte mobile della conoscenza’, non ancora completamente compreso dagli scienziati stessi⁽¹⁰⁾. Questo stato di cose porta talvolta a scambiare per acquisiti (o pronti all’applicazione terapeutica) alcuni concetti ancora dominio della sperimentazione e della ricerca. Tutto ciò coinvolge vari gradi di responsabilità da parte di soggetti diversi i quali, comportandosi in modo poco etico, possono causare conseguenze apparentemente trascurabili ma in realtà piuttosto gravi. Alcuni di questi soggetti sono direttamente legati a scienza e ricerca (ricercatori, scienziati⁽¹⁸⁾) o alla medicina (medici e ordini dei medici, case farmaceutiche), mentre altri ne sono estranei (magistrati, politici, giornalisti, associazioni di pazienti, comuni cittadini, cui purtroppo si aggiungono ciarlatani vari). È necessario, quindi, che tutti i soggetti in questione, nello svolgere la loro attività o nell’avanzare le proprie istanze, valutino innanzitutto il rispetto delle competenze.

Vale la pena di citare i casi Di Bella e Stamina solo per sottolinearne gli aspetti comuni, come l'emergere a un certo punto di una situazione di protesta collettiva che porta le istituzioni a concedere sperimentazioni/trattamenti in assenza di prove scientifiche sulla loro validità e sicurezza. Le cronache di casi come questi sono lastricate di irrazionalità, disinformazione e distorsione dei fatti, nel nostro Paese aggravate da decisioni politiche avventate, prese più sulla base delle pressioni della piazza che su consiglio degli esperti. Complice il fatto che la conoscenza prodotta dalla ricerca fondamentale è spesso travisata sotto il profilo delle sue possibili applicazioni, perché viene troppo 'semplificata' la complessa strada che porta (non sempre) alla traslazione dei risultati. In tale prospettiva, anche la politica che non interpella gli scienziati per legiferare in materia scientifica rientra in una problematica bioetica, tesa fra i dati incontrovertibili della scienza e le comprensibili pulsioni emotive dei pazienti. Vi è spesso confusione tra 'dati pre-clinici' forniti dalla ricerca (dati di laboratorio o della sperimentazione animale) e 'sperimentazione clinica' ovvero tentativo di verificare se e come i dati pre-clinici siano traducibili in terapie per l'uomo. In altri termini, oltre al problema bioetico di applicare o meno (o di quando e come applicare) ai pazienti trattamenti innovativi ancora incerti, esiste un problema etico di informare (e di informarsi, da parte di medici e politici) riguardo alle reali certezze che la scienza può dare nel presente.

In conclusione, è bene sottolineare come l'investimento attuato negli ultimi decenni nelle scienze di base abbia prodotto una grande quantità di importanti risultati che tuttavia non trovano ancora una 'traslazione' efficace in applicazioni terapeutiche per il sistema nervoso. Quello che ancora sfugge sono i meccanismi che regolano il comportamento delle cellule staminali nei tessuti, e quindi la possibilità di controllarle nel loro ambiente naturale e nei contesti patologici neurodegenerativi. È pertanto fondamentale continuare con studi di neurobiologia che possano chiarire fino in fondo i meccanismi alla base delle interazioni tra staminali, tessuti e patologie, senza perdere di vista l'importanza di una corretta informazione tra il ricercatore, il medico, il paziente e la società nel suo insieme.

BIBLIOGRAFIA

1. Weil ZM, Norman GJ, DeVries AC, Nelson RJ. *The injured nervous system: a Darwinian perspective*. Prog Neurobiol. 2008; 86: 48-59.
2. Bonfanti L. *From hydra regeneration to human brain structural plasticity: a long trip through narrowing roads*. The Scientific World J. 2011; 11: 1270-1299.
3. Kriegstein A, Alvarez-Buylla A. *The glial nature of embryonic and adult neural stem cells*. Ann Rev Neurosci. 2009; 32: 149-184.
4. Bonfanti L, Ponti G. *Adult mammalian neurogenesis and the New Zealand white rabbit*. Vet J. 2008; 175: 310-331.
5. Voss MW, Vivar C, Kramer AF, van Praag H. *Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity*. Trends Cogn Sci. 2013; 17: 525-544.
6. Bonfanti L, Peretto P. *Adult neurogenesis in mammals - a theme with many variations*. Eur J Neurosci. 2011; 34: 930-950.
7. Grandel H, Brand M. *Comparative aspects of adult neural stem cell activity in vertebrates*. Dev Genes Evol. 2013; 223: 131-147.
8. Bianco P, Robey PG. *Stem cells in tissue engineering*. Nature. 2001; 414: 118-121.
9. Gage FH. *mammalian neural stem cells*. Science. 2000; 287: 1433-1438.
10. Bonfanti L. *Le cellule invisibili: il mistero delle staminali cerebrali*. Ed. Bollati Boringhieri, 2009, Torino.
11. Martino G, Pluchino S, Bonfanti L, Schwartz M. *Brain regeneration in physiology and pathology: the immune signature driving therapeutic plasticity of neural stem cells*. Phys Rev. 2011; 91: 1281-1304.
12. Bianco P, Cao X, Frenette PS, Mao JJ, Robey PG, Simmons PJ, Wang C. *The meaning, the sense and the significance: translating the science of mesenchymal stem cells into medicine*. Nat Med. 2013; 19: 35-42.
13. Yamanaka S, Blau HM. *Nuclear reprogramming to a pluripotent state by three approaches*. Nature. 2010; 465: 704-712.
14. Balistreri B. *La ricerca sulle cellule staminali, la rivoluzione biomedica e il nuovo paradigma morale sulla nascita*. Bioetica. Rivista interdisciplinare. 2013; 21: 236-259.
15. Corbellini G. *Staminali tra scienza, politica e speranza*. Linx. 2011; Ottobre: 20-25.
16. Di Grazia S. *Salute e Bugie*. Ed Chiarelettere, 2014, Milano.
17. Bianco P, Barker R, Brustle O, Cattaneo E, Clevers H, Daley GQ et al. *Regulation of stem cell therapies under attack in Europe: for whom the bell tolls*. Embo J. 2013; 32: 1489-1495.
18. Cattaneo E, Bonfanti L. *Therapeutic potential of neural stem cells: greater in people's perception than in their brains?* Front Neurosci. 2014; 8: 79.
19. Pluchino S, Bonfanti L. *Typical and atypical neural stem cell niches*. e J Bio. 2008; 4: 68-78.
20. Bonfanti L, Olive S, Poulain DA, Theodosis DT. *mapping of the distribution of polysialylated neural cell adhesion molecule throughout the central nervous system of the adult rat: an immunohistochemical study*. Neuroscience. 1992; 49: 419-436.

21. Ponti G, Peretto P, Bonfanti L. *A subpial, transitory germinal zone forms chains of neuronal precursors in the rabbit cerebellum*. *Dev Biol*. 2006; 294: 168-180.
22. Donegà M, Giusto E, Cossetti C, Pluchino S. *Systemic neural stem cell-based therapeutic interventions for inflammatory CNS disorders*. In “Neural Stem Cells: New Perspectives”, 2013: 287-347, Intech Ed, Rijeka.

L'ANZIANO E LE SUE POTENZIALITÀ CREATIVE

marcello Cesa-Bianchi¹, Carlo Cristini²

¹ Università degli Studi di Milano

² Università degli Studi di Brescia

Parole chiave: *Invecchiamento*
Creatività
Arte

Keywords: *Aging*
Creativity
Art

Riassunto

Le potenzialità creative, presenti in ogni persona, non si esauriscono con l'età, ma aiutano ad invecchiare con più serenità, a realizzare se stessi. Si possono esprimere in vari ambiti e attività, da soli o in gruppo.

La creatività può emergere in età senile, e quando compare consente di invecchiare con maggiore serenità. Il ritorno delle espressioni creative in età avanzata viene favorito dalle maggiori opportunità relative al tempo libero, dall'allentamento dei vincoli sociali e familiari, connessi al lavoro ed al mantenimento dei figli.

Non vi è un limite di età per esprimere le potenzialità creative che si possono manifestare in diverse aree.

La creatività può influenzare la qualità del processo di invecchiamento e dell'età senile; esprime la personalità e l'identità di ogni individuo, tende a manifestarsi nelle varie situazioni che l'individuo incontra nel corso della vita; in vecchiaia può aiutare le persone a non smarrirsi nel vuoto esistenziale, a stimolare le funzioni cognitive. Il processo creativo può favorire la ripresa di attività e risorse, dare più senso ad una fase della vita spesso trascurata dal mondo attuale.

Numerosi artisti ci hanno testimoniato, fino al termine della loro longeva esistenza, come sia possibile continuare ad essere creativi, a cercare ed

a esprimere se stessi, attraverso le ultime opere, a volte le migliori. Non si sono stancati di esplorare, ascoltare e realizzare ciò che vivevano e sentivano, non hanno rinunciato, nemmeno nei giorni conclusivi dell'esistenza – come Donatello, Michelangelo, Tiziano, Goya, Renoir, Matisse, Picasso – ad offrire significati e pensieri innovativi alla loro arte.

Il desiderio di sviluppare, completare un'ispirazione artistica ha spinto vari artisti a lavorare fino all'ultimo, malgrado il progressivo indebolimento fisico.

Un artista si forma una certa idea di ciò che sente e intende raffigurare, e poi, con il trascorrere degli anni, progressivamente arriva a dare il meglio di sé negli ultimi periodi della sua vita, oltre l'età e i problemi di salute e autonomia. Alcuni hanno saputo affrontare con creativa ironia gli ultimi anni della loro vita artistica e narrativa.

Summary

Skill creativity, existing in everyone, doesn't finish in old age, but helps to grow old with more serenity, to realize themselves. It can be expressed in a lot of areas and activities, alone or in groups. Creativity may be expressed in old age, and when it happens, it allows you to grow old with greater confidence. The return of creative expression in old age is favored by greater opportunities relating to leisure, to a relaxation of social and family constraints, work-related and child support. There is no age limit to express the skill creativity that may appear in different areas. Creativity may affect the quality of the process of aging and old age; it expresses the personality and identity of every individual, it tends to occur in various situations that people experience in life span; in old age it may help people not to get lost in the existential void, to stimulate their cognitive functions. The creative process may facilitate the resumption of activities and resources, give more meaning to a period of life often neglected by the current world. Many artists have witnessed, until the end of their long-lived existence, that's possible to keep creative along, to seek and express themselves through the latest works, sometimes the best. They haven't tired to explore, listen and realize what they lived and felt, have not given, even in the final days of existence – such as Donatello, Michelangelo, Titian, Goya, Renoir, Matisse, and Picasso – to bring meanings and innovative ideas to their art. The motivation to develop and complete artistic inspiration has pushed others to work until the last time, in spite of the progressive physical weakness. An artist builds an idea of what he feels and intends to represent, and then, with the life-span, gradually he gets to give his best in the last period of his life, beyond the age and health and autonomy problems. Some artists have been able to deal with creative irony the last years of their artistic and story life.

Premessa

Il processo creativo si può arricchire e potenziare nel corso del tempo. Ogni persona può essere creativa, indipendentemente dall'età e spesso anche dalle condizioni di salute e di autonomia. Sono numerosi gli esempi di personaggi famosi che hanno saputo continuare e perfezionare il loro stile artistico in età avanzata e si conoscono molte persone comuni che da anziane sono state in grado di esprimere le loro capacità inventive e immaginative, senza tralasciare i tanti vecchi con problemi di demenza che riescono, se opportunamente coinvolti, ad attivare, talora in modo sorprendente, le loro risorse creative^(1,2,3,4,5).

Negli ultimi anni la psicologia positiva ha sottolineato quanto risulti determinante, in molti anziani, la valorizzazione delle attitudini e delle potenzialità individuali, evidenziando l'influenza della creatività sul processo di invecchiamento e sulla qualità della vita in età senile. Il riuscire a essere creativi, a esprimere le proprie potenzialità, facilita l'esistenza non soltanto dei bambini, come è da tempo noto, ma anche degli adulti e in particolare dei vecchi, consentendo di proseguire e completare la realizzazione di se stessi^(6,7).

Neuroscienze e psicogerontologia hanno dimostrato come la mente e il cervello possono positivamente modificarsi con l'esperienza, in un ambiente che ne faciliti le espressività e potenzialità creative^(8,9,10,11,12).

Rudolf Arnheim, psicologo della Gestalt e dell'arte, autore del volume *Arte e percezione visiva*, ha proposto un grafico in cui sono raffigurate – intersecandosi – una curva a campana, prima ascendente e poi discendente ed una scala sempre ascendente. La figura a campana rappresenta la linea biologica della vita che rivela un periodo di sviluppo, uno di mantenimento ed un altro, successivo di progressivo declino; la scala riflette le capacità creative, di pensiero e di conoscenza dell'uomo, potenzialmente in continua ascesa.

Da vecchi è sempre possibile continuare ad apprendere, a sviluppare e perfezionare le proprie capacità creative, anche per chi vive in condizioni di limitazione funzionale, soprattutto se si è adeguatamente coinvolti, se l'ambiente dispone di concrete e valide opportunità che tengano conto delle attitudini e delle risorse individuali.

L'anziano è in grado di scoprire la propria creatività dimenticata e di manifestarla in tante modalità diverse, individualmente, in coppia, in gruppo. Il suo pensiero si orienta verso soluzioni innovative, viene sottoposto a frequenti stimolazioni e in tal modo va incontro meno facilmente a quel progressivo

declino tanto frequente in chi non continua a far lavorare attivamente – e non solo passivamente – il proprio cervello.

Cicerone parla dello spirito creativo di Sofocle e di quello dei vecchi agricoltori della Sabina, della loro capacità estetica nel piantare alberi che saranno utili alle generazioni successive. Scrive nel *Cato maior de Senectute*: “Rimane intatta ai vecchi l’intelligenza, a patto che rimangano fermi gli interessi e l’operosità, e questo non solo in uomini illustri e famosi, ma anche in chi ha avuto una vita riservata e quieta. Sofocle scrisse tragedie fino alla vecchiaia avanzata: per questo, poiché sembrava che trascurasse gli interessi della famiglia a causa di tali impegni letterari, fu chiamato in giudizio dai figli: allo stesso modo che, secondo il nostro costume, i padri che amministrano male le loro sostanze vengono spesso interdetti, così lui, come se fosse un incapace, doveva essere interdetto dai giudici. Si racconta così che il vecchio poeta recitasse ai giudici la tragedia che aveva fra le mani e che aveva scritto da poco, Edipo a Colono, e che chiedesse loro se quell’opera sembrasse scritta da un infermo di mente. Dopo aver recitato il brano il poeta fu prosciolto dai giudici (...) E posso nominare i contadini romani della campagna sabina che in assenza dei quali, nei campi non si farebbe quasi nessun lavoro di quelli importanti; non si seminerebbe, non si raccoglierebbe, non si riporrebbero i frutti della terra (...) ma essi si dedicano anche ad altri lavori, che sanno non li riguarderanno in futuro (...) e che dire dei vecchi che sono capaci di imparare cose nuove?”.

La creatività qualifica la vita di molti anziani, come le ricerche documentano^(7,13,14,15), costituisce l’essenza dell’essere umano, ne caratterizza la natura, gli apprendimenti, le esperienze, le scelte, i comportamenti, i costumi, la cultura, l’evoluzione⁽¹⁶⁾.

Negli ultimi decenni la creatività è stata sempre più considerata un fattore determinante per realizzare un invecchiamento positivo e propositivo⁽¹⁾, una peculiare capacità di adattamento, di resilienza nel contenere e superare le difficoltà, nel prospettarsi ulteriori sviluppi del pensiero e della conoscenza di sé, anche negli ultimi giorni della propria vita, talora attraverso un’ispirazione fortemente innovativa, come vari personaggi dell’arte e della cultura hanno testimoniato⁽⁴⁾.

Potenzialità creative: ambiti espressivi

Le potenzialità creative si possono esprimere in vari ambiti – come le ricerche hanno rilevato^(4,6,7,17) – attraverso i quali gli anziani possono realizzare qualcosa di sé, del proprio mondo interiore. Il tempo liberato da impegni

lavorativi e familiari consente a molti di ritrovare o scoprire il piacere, la voglia di intraprendere nuove iniziative ed attività, di esplorare altri spazi creativi, affettivi, relazionali.

Scrittura

Vi sono anziani che traducono in racconto, in poesia ciò che provano e pensano; alcuni partecipano a concorsi letterari. Realizzare opere autobiografiche non solo attiva e rinforza la memoria, ma può svolgere una funzione espressiva, catartica che aiuta a liberarsi dalle emozioni negative, ad elaborare e superare frustrazioni, perdite e sofferenze, ad attivare o approfondire un processo di conoscenza, di riconciliazione e di cura di sé^(18,19,20). Scrivere articoli, brani, stralci narrativi, aneddoti, tenere un diario, comporre poesie aiuta a sviluppare pensieri e ricordi, a ritrovare o reinventare il significato, la metafora della propria esistenza, talvolta sintetizzata in immagini di chi si è stati, si è e si intende testimoniare.

Pittura e scultura

C'è chi ha sempre esercitato la professione o l'attività di pittore e che in età avanzata consolida le proprie esperienze affinando, perfezionando le tecniche; altri scoprono (o riscoprono) un'attitudine per le arti figurative. Si osservano anziani ritrarre paesaggi, ambienti naturali, scorci di città, cogliere le sfumature, i contrasti, le tonalità, i colori e gli stati d'animo del momento.

Le attività di scultore sono generalmente esercitate nelle botteghe, nei laboratori. Alcune hanno una lunga tradizione come quella del legno nelle zone montane. Esistono scuole di scultura e di artigianato, in cui gli insegnanti sono spesso anziani.

Molti apprendono le tecniche di lavoro plastico nei corsi predisposti dai centri di aggregazione per anziani.

musica

– Come altre arti – sa parlare un linguaggio universale, immediato, comunicativo. L'ascolto musicale può aprire finestre alla memoria, a pensieri e sentimenti, rappresentare uno strumento di rievocazione e revisione di esperienze significative. Spesso la musica è stata utilizzata per sollevare umori, placare animi, ricostruire memorie. “La musica: il suo *finis* e la sua causa finale non dovrebbero mai essere altro che la ricreazione della mente”, sosteneva J.S. Bach. La musica è nella natura, nell'ambiente, dentro l'essere umano che da sempre la esprime e comunica. Cambiano i tempi e le mode,

ma non muta la forza esploratrice, creativa della musica, del suo continuo, innovativo dialogo con gli uomini, fra le varie pieghe dei ricordi e del sentimento. Per C.M. Giulini: “È vero, la musica copre l’intera gamma dei nostri sentimenti, ma come ci riesce rimane un mistero, una domanda sempre aperta”.

Artigianato

Ha costituito per molti anziani un’opportunità professionale ed economica. La bottega rappresentava il luogo di formazione e di lavoro⁽²¹⁾.

Numerosi mestieri sono scomparsi, rimangono nelle raccolte fotografiche, nei racconti degli anziani o in qualche realtà ricreata come attrazione turistica anche con lo scopo di conservare la memoria concreta di un ingegno creativo.

Molti vecchi riscoprono la coltivazione dell’orto o dei fiori. Alcuni hanno trasformato piccoli appezzamenti abbandonati, specialmente nelle periferie urbane, in terreni di semina e raccolta di prodotti agricoli. Nelle zone montane vi sono anziani impegnati nel rimboschimento che segue regole e distribuzioni insegnate dalla natura e dalla tradizione.

Un’attività artigianale sviluppata negli ultimi decenni, definita con il termine di ‘bricolage’, comprende diverse iniziative, attitudini, interessi. ‘Il fai da te’ rappresenta forse un’espressione dell’antica anima artigianale: l’essere autonomo, creativo, utile a sé e agli altri.

Fotografia e videoregistrazione

Ripropongono un momento della propria storia, un ricordo di ciò che eravamo. Fotografie e videoregistrazioni consentono di offrire una continuità fra passato e presente. Come i dipinti, anche le immagini fotografiche riflettono stati d’animo, una sensibilità artistica riguardo a quanto si osserva. Molti anziani fotografi, come i pittori e gli artigiani, raffinano, potenziano le loro capacità tecniche e artistiche. Cambiano continuamente le sfumature, i dettagli e la complessità del mondo reale in funzione del mutare della coscienza e dello spirito di sé. Le fotografie possono illustrare, raccontare indirettamente la storia narrativa di una persona, del suo rapporto con il vivere e l’invecchiare.

Cucina, teatro, invenzione di giochi, accudimento di animali domestici

Le ricette della nonna fanno parte di una conoscenza popolare. Molti piatti rinomati nascono dall’ingegno creativo delle donne che con quanto avevano

a disposizione riempivano con gusto la tavola e saziavano l'appetito dei loro commensali.

Un'attività che si è diffusa negli ultimi decenni è quella del teatro. Vi sono vecchi particolarmente versatili che sanno interpretare vari ruoli scenici, rivelando attitudini espressive e comunicative di reale interesse e apprezzamento. Alcuni scrivono la trama e il copione di ciò che si recita.

C'è chi sa inventare giochi o arricchire di fantasia quelli conosciuti. Si insegna ai bambini a giocare, a divertirsi con strumenti semplici, ma efficaci; si stimola la loro creatività per inventarne di nuovi. Si sa che i bambini si divertono spesso con poco, poiché il gioco è parte essenziale della loro natura; sono i vecchi talvolta a ricordarlo ed a riproporlo.

L'accudimento di animali domestici rappresenta per molti anziani un'attività che stimola la dimensione creativa ed affettiva, tende a compensare sentimenti di solitudine e fragilità, prevenire o attenuare fantasmi depressivi.

Volontariato

Pensare e operare per le esigenze altrui, in particolare per chi non è in grado di provvedervi autonomamente, significa sviluppare una cultura che rende ragione della dignità e del valore dell'essere umano. “Un vecchio che, nei suoi limiti, dà la mano a un altro vecchio è ipso facto un po' meno vecchio, oltre che un vecchio migliore”, sosteneva Vittorio Gassman.

Dedicarsi al prossimo in condizioni di disagio, di sofferenza permette di superare la rigidità di pensiero, le modalità egocentriche di interpretare l'esistenza, apre al sentimento, al progresso culturale e civile di una comunità. Per i vecchi in buona salute e autonomi, il volontariato costituisce una grande risorsa per il sostegno di coetanei in difficoltà, non autosufficienti. Si osservano sempre più spesso figli anziani che assistono genitori longevi, specie di sesso femminile. La solidarietà fra i vecchi costituisce una proposta innovativa, un riferimento positivo per i più giovani e per l'intera collettività.

Attività organizzative, sociali, comunicative, intergenerazionali

Molti anziani si impegnano in attività organizzative di vario genere: spettacoli, intrattenimenti, animazione, cerimonie, visite a mostre e musei, viaggi turistici anche per partecipare ad avvenimenti sociali, culturali, musicali, religiosi, sportivi.

Specifiche opportunità, sempre più diffuse per superare condizioni di passività, solitudine ed isolamento, sono costituite dalla frequenza alle università della terza età. Numerosi anziani riferiscono di aver migliorato

il modo di pensare e di vivere, frequentando tali centri di aggregazione: escono, parlano e leggono di più, sviluppano maggiori interessi e iniziative, partecipano alla vita sociale, sono più sereni e stanno meglio di salute⁽²²⁾.

Ogni persona desidera generalmente parlare di sé. Per raccontare e raccontarsi, si deve percepire un clima di fiducia, di reale interesse, di sensibile ascolto. Un vecchio non avverte la differenza di età con chi lo ascolta, se gli anni non sono di ostacolo all'interlocutore. Molti individui non riferiscono alcune storie, episodi ed esperienze della loro vita poiché temono di non essere pienamente compresi.

Un aspetto significativo per le persone anziane riguarda la comunicazione intergenerazionale, in particolare fra nonni e nipoti che arricchisce entrambi di creatività ed esperienze. Il dialogo fra vecchi e bambini, nonni e nipoti sembra riconciliare natura e cultura, chiarire e separare conoscenze tecnologiche e sapere umano, ridisegnare il senso dell'esistenza, libero dal pregiudizio e dal tornaconto.

Potenzialità artistiche in età senile: l'ultima creatività

Le potenzialità creative ed artistiche non si concludono alle soglie di un'età; il progredire degli anni, l'esperienza accumulata favoriscono la ricerca di nuove espressioni, di rinnovati modelli di pensiero e di raffigurazione di ciò che si immagina, si sente e si va acquisendo.

La creatività consente di rinnovarsi, di imparare sempre, a volte di inventarsi la vita, anche in longevità.

Ciò che dà senso e forza all'esistenza non si modifica, in senso negativo, con gli anni, ma ne trae spesso un maggior arricchimento. Secondo Elkhonon Goldberg "la mente diventa più forte quando il cervello invecchia", se si riescono a mantenere attivi gli interessi, le curiosità, il desiderio di saperne di più, di essere protagonisti e consapevoli delle proprie scelte e vicende umane, di quanto accade della propria vita e di ciò che la circonda, influenza e determina.

"La natura, durante lo sviluppo non cresce solamente nei muscoli e nella mole, ma allo stesso modo s'accresce, di dentro, l'ufficio interiore dell'anima e dello spirito", scriveva Shakespeare nell'*Amleto* (1, III). È un accrescersi dentro dell'"ufficio interiore dell'anima e dello spirito" che caratterizza creativamente, significativamente la storia, la vita di molti anziani, del loro ricordo, a volte del loro imperscrutabile sguardo, senza tempo.

La creatività può ritornare o comparire in età senile, e quando emerge consente di invecchiare con maggiore serenità.

Battista Solero, un *picapere*, uno scalpellino della Val di Stura, dopo aver lavorato per anni con le pietre del fiume, si è rivelato da anziano uno scultore *naif*, tanto che la Provincia di Torino ha organizzato un'esposizione delle sue opere più significative.

Gabriele Mucchi, ingegnere e pittore, ha dipinto fino agli ultimi tempi della sua vita, conclusa a 104 anni; nell'occasione del suo centesimo compleanno, il Comune di Milano ha allestito presso il Castello Sforzesco una mostra personale dell'artista, quasi tutti i giorni presente all'evento.

Gillo Dorfles, a 100 anni, ha esposto nella primavera del 2010 presso il Palazzo Reale di Milano, le sue opere, comprese le ultime, da poco realizzate e nel 2012 ha presentato un'altra sua mostra.

Sono numerosi, in ambito artistico, culturale e scientifico, gli esempi di longevità creativa, espressa fino agli ultimi giorni della vita. Ne riportiamo alcuni^(23,24).

Fra i grandi artisti ricordiamo Donatello che porta a termine, su commissione di Cosimo de' Medici, poco prima di morire i pannelli bronzei del pulpito della Chiesa di S. Lorenzo a Firenze, considerato il suo capolavoro assoluto, nel quale – nonostante il declino della vista e la progressiva debolezza fisica – lo stile trasgressivo, anticlassico, abbreviato, essenziale si sviluppa e si affina ulteriormente. Donatello era affetto da “parletico”, una forma di parziale paralisi, paragonabile ad un parkinsonismo ad esordio tardivo; dice il Vasari: “Gli occhi non lo sostenevano più molto bene, le sue mani erano ormai malsicure, soffriva di parletico”, ma aiutato dai suoi allievi, Bertoldo e Bellano conclude l'ultima opera della sua vita: la resurrezione di Cristo, in una forma completamente innovativa, rivoluzionaria per l'epoca; non più un Gesù trionfante e glorioso, ma un uomo sofferente, avvolto da bende, paragonato a un prigioniero che esce dai campi di concentramento, non molto persuaso di ritornare fra chi l'ha martirizzato, sospinto tuttavia da un grande sentimento di amore.

Michelangelo a 84 anni si definiva: “vecchio, cieco, sordo e mal d'accordo con le mani e con la persona”; una condizione psicofisica che non gli ha impedito l'anno successivo di progettare la cupola di S. Pietro, introducendo un innovativo stile architettonico, di occuparsi dei lavori della Basilica Vaticana e di realizzare a 89 anni la sua terza *Pietà*, l'ultima sua fatica, il suo ultimo capolavoro, la *Pietà Rondanini* che si trova nel Castello Sforzesco di Milano. Come documentato dal suo allievo più devoto – Daniele Ricciarelli, noto come Daniele da Volterra, ma forse più conosciuto come il Braghettone per aver ricoperto, su mandato del Papa Pio IV, obbediente alla censura emanata dal Concilio di Trento, le nudità ritenute impresentabili del *Giudizio*

Universale della Cappella Sistina affrescata dallo stesso Michelangelo – attraverso un registro, un diario minuzioso degli ultimi giorni del Maestro, Michelangelo prima di entrare in agonia, di perdere i sensi, venti ore prima di morire, con le forze che progressivamente diminuivano, lavorava alla *Pietà Rondanini*. L'opera rappresenta la riflessione su se stesso e la vita. In un primo momento l'artista scolpisce la *Pietà* in modo tale che il corpo di Cristo è tutto sbilanciato, con la testa crollante su un lato; c'è la Madonna in piedi che sostiene il corpo di Cristo, la madre che tiene fra le sue braccia il figlio morto. Che cosa fa Michelangelo da ultimo? Prende e stacca via di netto le parti sporgenti, compresa la testa del Cristo che riscolpisce nel petto della madre. Il Cristo non è più qualcosa di distaccato dalla madre, ma entra fisicamente "dentro" il suo corpo. Dice il poeta che "quando un uomo muore l'ultimo frammento di pensiero, l'ultima immagine è riservata alla propria madre" e sembra essere il pensiero che occupa la mente ed il cuore di Michelangelo e che richiama una riflessione di Hegel: "La vecchiaia naturale è debolezza; la vecchiaia dello spirito, invece, è la sua maturità perfetta, nella quale esso ritorna all'unità come spirito". La madre riprende il figlio dentro di sé, lo riporta nel corpo dal quale è stato generato. Che idea esaltante esprime Michelangelo nella sua *Pietà Rondanini*; una statua che è diventata per lui un argomento di riflessione, di meditazione. Se si guarda questa *Pietà* ci si accorge che il volto di Cristo è appena accennato, conglobato, coeso con il corpo della madre. La *madonna Rondanini*, così scarnificata ed essenziale, rappresenta la negazione della bellezza, vuole essere il contrario della bellezza. Quando si dice che all'ultimo confine della vita, nella vecchiaia, si capisce l'essenziale, si pensi alla *Pietà Rondanini* e alla profonda riflessione dell'ultimo Michelangelo, finestra aperta sull'eterno.

Tiziano, divenuto quasi cieco, arriva al punto di non usare più il pennello, intinge le dita nel colore e termina in tal modo i suoi ultimi capolavori. Marco Boschini, un suo biografo, racconta: "Il condimento degli ultimi ritocchi era di andar di quando in quando unendo con sfregazzi delle dita negli estremi dei chiari, avvicinandosi alle mezze tinte e unendo una tinta con l'altra; altre volte con uno striscio delle dita, pure poneva un colpo d'oscuro in qualche angolo, per rinforzarlo, oltre qualche gocciola di sangue che invigoriva alcun sentimento superficiale e così andava a riducendo a perfezione le sue animate figure". E così Giorgio Vasari si esprime sulle ultime opere del grande pittore: "Le prime son condotte con una finezza e una diligenza incredibili, e di essere vedute da presso e da lontano; le ultime condotte da colpi, tirate via di grosso e con macchie (...) e di lontano appaiono perfette". Tale era il dominio del mezzo espressivo cromatico

che l'artista bruciava gli stessi strumenti tecnici necessari a dipingere: questa è la grandezza dell'ultimo Tiziano.

Francisco Goya, ristabilitosi da una grave malattia – testimoniata da un quadro dedicato al medico che l'ha guarito – nel periodo di convalescenza compose le famose *Pitture nere* tracciate sui muri di una stanza della sua casa di campagna sulle rive del Manzanarre, chiamata dagli abitanti del posto la “Quinta del Sordo”, prima di realizzare i suoi ultimi grandi dipinti, come *La lattaia di Bordeaux*, a 81 anni.

Claude Monet, verso il finire dell'esistenza, divenuto quasi cieco, sviluppò tendenze monocromatiche, realizzando capolavori come *La casa fra le rose*, a 85 anni e *Le nuvole*, a 86 anni. A 85 anni scriveva al suo oculista che gli aveva prescritto un nuovo tipo di lenti: “Sono in ritardo nel darvi notizie sulla riuscita dei miei nuovi occhiali, ma sono arrivati in un brutto periodo (...) Ora che sono in una migliore disposizione d'animo tenterò di abituarvi ad essi, sebbene sia certo che la vista di un pittore non può mai essere recuperata. Quando un cantante perde la voce, si ritira dalle scene; il pittore che ha subito un intervento di cataratta dovrebbe ritirarsi; è proprio quello che non riesco a fare”.

Pierre-Auguste Renoir, costretto in vecchiaia su una sedia a rotelle da una progressiva, invalidante affezione reumatica, iniziò, come racconta il figlio, il regista Jean “il fuoco d'artificio finale. Dalla sua tavolozza sempre più austera nascevano i colori più straordinari, i contrasti più audaci... Era raggianti, nel vero senso della parola... Era ormai libero da tutte le teorie, da tutti i timori”.

Henri Matisse, confidava ad un'amica: “Proprio nella mia Cappella ho preso coscienza della potenza inesauribile del colore” e nella lettera indirizzata al vescovo di Nizza scriveva: “Io considero (la Cappella di Vence), malgrado tutte le sue imperfezioni, come il mio capolavoro”, a 82 anni.

Pablo Picasso è sempre stato grande, ma sembra raggiungere il massimo della sua creatività, della sua capacità di rappresentare e dare immagine a tutto, nei suoi ultimi anni. Egli diceva che non cercava, ma che trovava. La capacità di trovare rapidamente e di trasfigurare in vera arte quello che si trova è un privilegio che viene concesso a pochissimi. Picasso prende ogni cosa, la tritura, la trasforma e tutto diventa figura: questa è la sua grandezza che si manifesta proprio nella longevità; si esprime con particolare efficacia, intensità e lucidità negli ultimi tempi della sua lunghissima vita. Ricordiamo fra le sue ultime opere *Il moschettiere*, realizzata a 91 anni – un anno prima di morire nel 1973: una figura combattiva, pronta a sfidare ciò che la vita ancora propone. Egli scriveva: “Ma la cosa peggiore di tutte è che non si termina mai. Non c'è mai un momento in cui puoi dire: ho lavorato bene e

domani è domenica. Non appena ti fermi, è ora di ricominciare. Non si può mai scrivere la parola fine”.

Note di creatività umoristica

Chiunque da vecchio può esprimere le sue potenzialità creative, anche chi è meno fortunato, sul piano della salute, fisica e psichica, come straordinariamente testimoniano i dipinti di alcuni dementi⁽²⁵⁾. Vi è sempre la speranza concreta di ritrovare serenità, voglia di essere protagonisti, testimoni delle proprie vicende esistenziali, di quanto si è appreso, sofferto, amato. Quale eredità, quale magistero ci trasmettono l'invecchiare e il suo completarsi? Molti anziani vivono fino agli ultimi giorni, fra dubbi e domande, e nella certezza di un sentimento ci lasciano la dignità e la forza di un consapevole commiato, a volte un imperscrutabile sorriso.

A 80 anni Michelangelo scrive al Vasari che voleva convincerlo a tornare a Firenze: “Messer Giorgio mio caro, io so che voi conoscete nel mio scrivere che io sono alle ventiquattr'ore, e non nasce in me pensiero che non vi sia dentro sculpita la morte: e Iddio voglia ch'i' la tenga ancora a disagio qualch'anno”. Ne passeranno altri nove.

A Leon Bloy morente fu chiesto: “Che cosa prova in questo momento?”. Rispose: “Un'enorme curiosità”.

Alle soglie dei 90 anni, il pittore giapponese, Katsushika Hokusai si ammala e avverte il declinare della sua vita; scrive, ironicamente, ad un vecchio amico: “Se il cielo mi concedesse ancora dieci anni... se il cielo mi concedesse ancora cinque anni di vita... potrei diventare veramente un grande pittore”.

Henri Matisse, rivolto ai medici chiamati a consulto, in seguito ad un attacco cardiaco, diceva con pungente ironia: “Dite da parte mia ai signori che per discutere di un ammalato che non è tale ci mettono un po' troppo tempo”. Dopo circa tre ore moriva.

E il 79enne Woody Allen commenta: “Non è che ho paura di morire. È che non vorrei essere lì quando questo succede”, e ancora parla della morte accusandola di corteggiarlo, di volersi continuamente avvicinare quando più volte le abbia espressamente manifestato l'idea di non essere per nulla interessato.

E Maurice Chevalier diceva: “La vecchiaia avrà certamente i suoi guai, ma se si pensa all'alternativa...”.

L'atto conclusivo della vita può offrire l'ultima ispirazione creativa, il simbolo, l'effigie di una storia come quella interpretata da Molière

durante una rappresentazione di Argante ne *Il malato immaginario* o di Charlie Chaplin nei panni di Calvero in *Luci alla ribalta*. Entrambi i personaggi muoiono, Molière realmente, Charlie Chaplin solo nella finzione cinematografica, regalando al pubblico – che ignaro applaude, mentre lo spettacolo continua – l’immagine allegorica, umoristica e creativa di una fine, in linea con quanto affermava Italo Calvino: “La vita di una persona consiste in un insieme di avvenimenti di cui l’ultimo potrebbe anche cambiare il senso di tutto l’insieme”.

L’ironia di Michelangelo, di Woody Allen, di Leon Bloy, di Hokusai, di Henri Matisse – di Molière nella tragica recita di Argante o di Calvero nella sua ultima apparizione – e di altri, come Chevalier, rappresenta un’arguta modalità di considerare il finire, il senso che ne rimanda, quello della vita, del suo valore e della sua creativa interpretazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Cesa-Bianchi M. *Giovani per sempre? L'arte di invecchiare*. Ed. Laterza, 1998, Roma-Bari.
2. Cesa-Bianchi M, Cristini C. *Vecchio sarà lei! muoversi, pensare, comunicare*. Ed. Guida, 2009, Napoli.
3. Cesa-Bianchi M, Cristini C, Giusti E. *La creatività scientifica. Il processo che cambia il mondo*. Ed. Sovera, 2009, Roma.
4. Cristini C, Cesa-Bianchi M, Cesa-Bianchi G, Porro A. *L'ultima creatività. Luci nella vecchiaia*. Ed. Springer, 2011, Milano.
5. Peruchon M. *Création picturales ou graphiques dans la maladie d'Alzheimer et dans la schizophrénie. Point de vue psychanalytique*. *Gérontologie et Société*. 2011; 137: 131-150.
6. Cesa-Bianchi M, Antonietti A. *Creatività nella vita e nella scuola*. Ed. Mondadori Università, 2003, Milano.
7. Cesa-Bianchi M, Cristini C. *Come invecchiare. Dalla psicologia generale alla psicogerontologia*. Ed. Aracne, 2014, Roma.
8. Aveni Casucci MA. *Psicogerontologia e ciclo di vita*. Ed. Mursia, 1992, Milano.

9. Hillman J. *The force of character and the lasting life*, 1999, tr. it. *La forza del carattere*. Ed. Adelphi, 2000, Milano.
10. Goldberg E. *How your mind can grow stronger, as your brain grows older*, 2005, tr. it. *Il paradosso della saggezza. Come la mente diventa più forte quando il cervello invecchia*. Ponte alle Grazie, 2005, Milano.
11. Cesa-Bianchi M. *Comunicazione, creatività, invecchiamento*. *Ricerche di Psicologia* 2002; 3, 25: 175-188.
12. Cesa-Bianchi M, Forabosco G, Cristini C, Cesa-Bianchi G, Porro A. *Umorismo, creatività e invecchiamento*. Ed. Aracne, 2013, Roma.
13. Cohen GD. *Research on creativity and aging: the positive impact of the arts on health and illness*. *Generations* 2006; 30, 1: 7-15.
14. Flood M, Phillips KD. *Creativity in older adults: a plethora of possibilities*. *Issues in Ment Health Nurs*. 2007; 28, 4: 389-411.
15. Sierpina M, Cole TR. *Stimulating creativity in all elders: A continuum of interventions*. *Care Manag J*. 2004; 5, 3: 175-182.
16. Sternberg RJ. *Handbook of creativity*. Cambridge University Press, 1999, Cambridge.
17. Cesa-Bianchi G, Cristini C. *Espressioni creative ed artistiche: oltre l'età e la salute*. In "La psicologia e la psicopatologia dell'invecchiamento e dell'età senile: un contributo alla ridefinizione dell'arco di vita", numero monografico dedicato a Marcello Cesa-Bianchi. *Ricerche di Psicologia*. 2012; 2-3: 339-368.
18. Demetrio D. *Raccontarsi. L'Autobiografia come cura di sé*. Ed. Raffaello Cortina, 1996, Milano.
19. Bruner JS. *Narratives of aging*. *J. Aging Stud*. 1999; 13 (1): 7-9.
20. Cesa-Bianchi M. *Sempre in anticipo sul mio futuro*. Auto-biografia [...], a cura di E. Mancino. Ed. Guida, 2012, Napoli.
21. Cristini C, Porro A, Spano PF (eds). *Le botteghe della salute*. Ed. GAM, 2012, Rudiano (BS).
22. Cesa-Bianchi G, Cristini C. *Adattamento, timori, speranze: la qualità della vita in un campione di 100 ultrasessantenni*. *N.P.S.*, 1997; XXVII, 4: 557-621.
23. Antonini FM, Magnolfi S. *L'età dei capolavori*. Ed. Marsilio Editori, 1991, Venezia.
24. Paolucci A. *La creatività artistica nella terza età*. In "Il sapere nella terza età", 2000: 21-30, Ed. Università Primo Levi, Bologna.
25. Cristini C, Cesa-Bianchi G, Guerrini G. *Espressioni creative e demenza: arte e cultura*. *G. Gerontol*. 2012; LX, 6: 411.

ALIMENTAZIONE E TERZA ETÀ

Alessandra Fabbri

Scienza dell'Alimentazione e Dietetica

Servizio Igiene degli Alimenti e Nutrizione AUSL RE - Montecchio (RE) - Italy

Parole chiave: *Stile di vita*
Alimentazione
Invecchiamento attivo
Salute

Key words: *Lifestyle*
Diet
Active ageing
Health

Riassunto

L'invecchiamento mondiale della popolazione è uno dei fenomeni più significativi del XXI secolo. I tassi di fertilità in diminuzione e una maggiore durata della vita hanno portato a un considerevole aumento della popolazione anziana. Il peso globale delle malattie croniche non trasmissibili continua a crescere, parallelamente all'invecchiamento della popolazione: affrontarle costituisce una delle principali sfide per lo sviluppo. Le malattie non trasmissibili sono in gran parte prevenibili attraverso l'adozione di corretti stili di vita, tra cui una sana alimentazione. Obiettivo di tutte le politiche sanitarie nazionali è quello di promuovere, fin dalla giovane età, stili di vita in grado di contrastare il peso delle malattie croniche e di far guadagnare anni di vita in salute alla popolazione.

Abstract

The ageing of the world population is progressive and rapid. It is an unprecedented phenomenon that is affecting nearly all countries of the world. As long as fertility continues to fall or remains low and old-age mortality keeps on declining, the proportion of older people will continue to increase. Population ageing has significant

social and economic implications at the individual, family, and societal levels. Non-communicable diseases (NCDs), typical of older age, represent a leading threat to human health and development. These diseases are preventable by eliminating shared risk factors, including unhealthy diet . The understanding that the living environment, working conditions, nutrition and lifestyle choices in younger years influence our health in older age should be a key ingredient for world policies and programmes.

Tra i fenomeni più sorprendenti di quest'ultimo decennio vi è sicuramente il notevole aumento, sia in termini assoluti che relativi, della popolazione anziana mondiale; gli ultra sessantenni, che all'inizio del secolo costituivano circa il 6% della popolazione mondiale, hanno raggiunto il 12% nel 2013 (Tabella I) e tenderanno a superare il 22% nel 2050⁽¹⁾. In Italia, si osserva lo stesso andamento, col 21,3 % della popolazione totale oltre i 65 anni, secondo i dati ISTAT 2013, e una stima di oltre il 28% entro il 2020, facendo così annoverare la nostra nazione tra i paesi più vecchi del mondo.

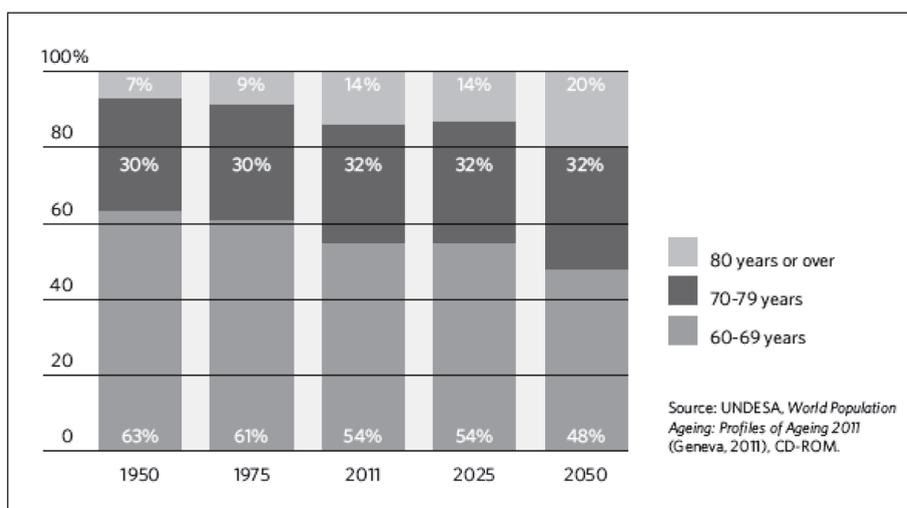


Tabella I. Distribuzione prospettica della popolazione mondiale (1950-2050).

L'invecchiamento della popolazione che è particolarmente rilevante sia per entità che per velocità del fenomeno, costituisce, come indicato dall'OMS⁽²⁾, "un trionfo ed una sfida per la nostra società": un trionfo, perché le persone vivono meglio e più a lungo rispetto al passato e, allo stesso tempo, un fenomeno che apre la strada a nuove sfide di ordine sanitario, sociale, culturale ed economico. Sono necessari, infatti, riassetti del mondo del lavoro, dei sistemi previdenziali ed economico-sociali per far fronte ai bisogni emergenti delle società che "progrediscono in età".

Il generale aumento dell'aspettativa di vita infatti non sempre corrisponde ad una qualità di vita migliore: da un lato aumentano le patologie cronico-degenerative legate all'invecchiamento, con conseguente crescita dei costi assistenziali. Dall'altro, una società che invecchia presenta sfide di carattere sociale che richiedono risposte globali ed efficaci in tempi brevi.

Invecchiare “in buona salute” è la scommessa del futuro, ma deve iniziare fin da bambini; la qualità dell’invecchiamento dipende infatti dalle scelte di vita e di salute effettuate fin dall’infanzia e ben prima di 65 anni.

Sette fattori di rischio per lo più riconducibili a errate abitudini alimentari e motorie (abuso di alcol, alto indice di massa corporea, alto tasso di colesterolo, alta concentrazione di glucosio nel sangue, fumo, ipertensione, basso consumo di frutta e verdura e inattività fisica) sono responsabili del 60% dei decessi per malattie cardiovascolari e se combinati tra loro, questi fattori diventano responsabili di circa i tre quarti delle malattie cardiache ischemiche, prima causa di morte a livello globale (Tabella II).

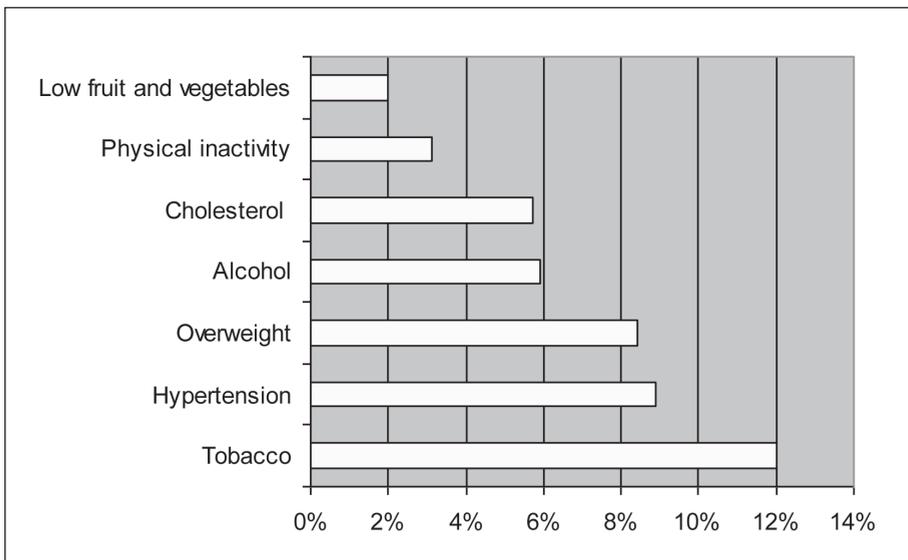


Tabella II. Percentuale di rischio per la salute attribuibile a sette fattori di rischio - omS 2005.

Se consideriamo che la metà dei decessi per malattie croniche avviene prima dei 70 anni e il 25% prima dei 60, capiamo come le malattie croniche non siano un problema solo della popolazione anziana.

Si calcola che una riduzione dell’esposizione ai fattori di rischio, alzerebbe l’aspettativa di vita di circa 5 anni. Per questo l’OMS ha di recente tracciato una strategia⁽³⁾ di promozione della salute e valorizzazione della persona ultra 64enne, indicata con il nome di “Active Ageing”, che intende favorire una diversa concezione dell’invecchiamento a partire da un nuovo ruolo della persona anziana all’interno della società. L’approccio culturale, necessario alla

definizione di nuove politiche sull'invecchiamento, impone il superamento del concetto di "anziano" come persona fragile e solo da assistere e si basa sulla necessità di considerare la persona di età più avanzata come una risorsa attiva per la società civile⁽⁴⁾. In questo modo le persone anziane non costituiscono più target passivi di politiche e interventi di carattere prevalentemente assistenziale ma l'intera società è coinvolta in un processo di riforme tese a favorire "l'invecchiamento attivo", dove la partecipazione alla vita sociale, economica, culturale e civica avviene in base ai propri bisogni, desideri e inclinazioni.

Salute, Partecipazione e Sicurezza sono i tre pilastri dell'Active Ageing, indicatori utili per definire la qualità dell'invecchiamento (Tabella III).

Salute	<p>Prevenire e ridurre l'eccesso di disabilità, malattie croniche e mortalità prematura</p> <p>Ridurre i fattori di rischio associati alle malattie principali e aumentare i fattori protettivi la salute</p> <p>Sviluppare in continuo i servizi sociosanitari accessibili e fruibili per le persone che invecchiano</p> <p>Formare ed educare i <i>caregivers</i></p>
Partecipazione	<p>Creare opportunità di formazione e apprendimento durante tutta la vita</p> <p>Rendere possibile la partecipazione ad attività economiche e di volontariato assecondando preferenze e capacità delle persone</p> <p>Incoraggiare e rendere possibile la partecipazione ad attività sociali e comunitarie</p>
Sicurezza	<p>Assicurare la protezione, la sicurezza e la dignità delle persone che invecchiano, affrontando i problemi sociali ed economici</p> <p>Ridurre le disuguaglianze in fatto di sicurezza e di bisogni delle donne che invecchiano</p>

Tabella III. *L'invecchiamento attivo e i suoi pilastri. Fonte: omS 2002.*

L'Italia in linea con le indicazioni del programma europeo e dell'OMS ha elaborato il programma "guadagnare salute, rendere facili le scelte salutari" per prevenire le malattie croniche attraverso il contrasto ai 4 principali fattori di rischio (fumo, alcool, inattività fisica, scorretta alimentazione). Il mantenersi in buona salute, infatti, promuovendo e favorendo un invecchiamento attivo ed evitando i fattori di rischio (Tabella IV), migliora la qualità della vita, soprattutto dopo i 65 anni^(5,6).

fattori di rischio comportamentali	65-74 anni		75 anni e oltre	
	uomini	donne	uomini	donne
fumatori	16	9,7	10,2	3,4
consumatori alcool a rischio ¹	39,5	8,5	29,1	5,8
insufficiente consumo frutta e verdura ²	50,8	49,5	58,1	59,7
attività fisica limitata	18,5	14,9	30,4	33,3
¹ più di una unità alcolica /giorno ² meno di 3-4 porzioni al giorno				

Tabella IV. Salute (= Pilastro 1): Fattori di rischio comportamentale associati all'invecchiamento, per età e sesso. Fonte: Passi d'Argento 2010.

È utile notare come si cambi completamente approccio nei confronti della popolazione anziana: non si indaga più e solo in senso biomedico, su sintomi e disturbi, ma in senso relazionale, sui comportamenti (come ti muovi, quanto mangi, quanto fumi...) e sulle interazioni più o meno complesse col mondo esterno⁽⁷⁾.

Dal concetto di prevenzione delle malattie si è passati a quello di promozione della salute.

In questa ottica l'alimentazione svolge un ruolo di primo piano: un'appropriata alimentazione è ingrediente essenziale per conservare un buono stato di salute.

In ogni fase della vita lo stato nutrizionale (Tabella V) è un importante determinante delle condizioni di salute. Negli anziani avvengono modificazioni fisiologiche, quali il rallentamento del metabolismo basale e la diminuzione della muscolatura che riducono il fabbisogno energetico, ma che richiedono un giusto apporto di nutrienti. In particolare dopo i 64 anni l'eccesso di peso favorisce l'insorgenza o l'aggravamento di patologie preesistenti e influisce negativamente sulla qualità della vita della persona; allo stesso modo la perdita di peso non intenzionale rappresenta un indicatore comunemente utilizzato per la fragilità dell'anziano⁽⁸⁾.

È stata osservata una correlazione tra aspetto antropometrico e stato psicofisico; in particolare⁽⁹⁾ si è notato come soggetti con stato mentale alterato, quali demenza e depressione, tendono ad essere sottopeso, mentre i soggetti con problemi di deambulazione hanno mediamente problemi di sovrappeso.

Età in anni	IMC
19 - 24	19 - 24
25 - 34	20 - 25
35 - 44	21 - 26
45 - 54	22 - 27
55 - 64	23 - 28
> 65	24 - 29

Tabella V. *Indice di massa Corporea suddiviso per fascia di età (da WHO).*

L'area geografica di appartenenza è uno dei maggiori fattori in grado di influenzare il tipo di alimentazione; la stessa dieta mediterranea presenta modalità differenti di assunzione a seconda che si applichi al sud o al nord dell'Italia, secondo le tradizioni e abitudini alimentari relative alla regione di appartenenza⁽¹⁰⁾; tuttavia l'aspetto geografico va visto anche e soprattutto in chiave economica, essendo la disponibilità di denaro un fattore determinante nell'alimentazione⁽¹¹⁾. Occorre infine considerare la situazione familiare: gli anziani che vivono da soli perdono spesso di interesse per la propria persona, sono scarsamente motivati ad alimentarsi correttamente e hanno un apporto calorico mediamente inferiore del 10-20% rispetto a quelli che vivono con altri familiari o in strutture di accoglienza⁽¹²⁾.

La dieta ideale non è molto differente come composizione da quella del giovane adulto⁽¹³⁾; deve coprire in modo armonico ed equilibrato i fabbisogni nutrizionali dell'anziano, ricordando che oltre i 40 anni, l'occorrenza di calorie diminuisce gradualmente di circa il 5 % ogni 10 anni sino ai 60 anni d'età; dai 60 ai 70 anni il calo è del 10 %, e un'altra riduzione del 10 % avviene dopo i 70 anni.

Ma il problema, nell'anziano, non è tanto quello dell'apporto calorico, quanto quello di un regime alimentare equilibrato e completo nei principali nutrienti; la dieta infatti deve essere impostata assicurando non solo le giuste calorie, ma anche la percentuale ottimale di carboidrati (55-60%), proteine (12-15%), e lipidi (28-30%)⁽¹⁴⁾.

Diventa pertanto fondamentale considerare alcuni cambiamenti fisiologici che possono contribuire a modificare e spesso a rendere non equilibrata l'alimentazione (Tabella VI).

Cavità orale
<ul style="list-style-type: none"> • Atrofia della mucosa del cavo orale e delle papille gustative • Riduzione della secrezione salivare e della concentrazione di ptialina • Edentulia
Esofago
<ul style="list-style-type: none"> • Ridotta motilità con rallentamento tempo di transito • Frequente compromissione dello sfintere esofageo inferiore
Stomaco
<ul style="list-style-type: none"> • Ridotta secrezione acido cloridrico • Ridotta secrezione pepsina
Pancreas
<ul style="list-style-type: none"> • Ridotta secrezione esogena pancreatica (tripsina, lipasi e amilasi)
Intestino
<ul style="list-style-type: none"> • Ridotta produzione enzimi endocellulari (lattasi) • Ridotta capacità proliferativa delle cellule intestinali con diminuzione della superficie mucosa e ridotto flusso ematico • Interferenza dei fattori iatrogeni sull'assorbimento intestinale

Tabella VI. modifica della fisiologia dell'apparato digerente nell'anziano.

La salute orale costituisce un aspetto importante della salute complessiva della persona: nei più anziani la difficoltà di masticazione può portare a rinunciare ad alimenti che sono necessari, col rischio di causare carenze nutrizionali, con effetti particolarmente gravi specie tra le persone fragili e con disabilità.

È essenziale assicurare all'organismo il giusto apporto di acqua: con l'avanzare dell'età si sente meno la sete e talvolta ci si astiene dal bere per paura di disturbi come l'incontinenza urinaria; spesso si prendono diuretici e il bilancio idrico frequentemente è in passivo. È necessario bere ogni giorno almeno due litri di acqua (circa otto - dieci bicchieri) per preservare la funzionalità renale, idratare la pelle, ammorbidire le feci e ridurre così il rischio di stipsi: la funzionalità intestinale, infatti, (complice spesso una scarsa attività fisica) tende a rallentare.

Importante diventa perciò l'introduzione di cibi ricchi di fibra (cereali, legumi, mele, ecc.); questi alimenti, accompagnati da un'abbondante quantità

di liquidi, oltre a dare un senso di sazietà, contribuiscono a regolare l'intestino. L'assorbimento di alcuni sali minerali (soprattutto Ferro e Calcio) tende a diminuire e il rischio di carenza è frequente; si può evitarla aumentando il consumo di legumi (in genere molto più accettati della carne), uova, latte e latticini.

Ma oltre a combinare ed a distribuire con equilibrio gli alimenti tra loro, è essenziale variare le pietanze, elaborandole secondo i gusti, le preferenze e le necessità di chi le deve consumare. Non bisogna dimenticare che l'atto del mangiare non è mai e solo una funzione biologica e che il momento del pasto è invece occasione di scambio di ricordi, di sensazioni e di tradizioni: un vero e proprio atto culturale che si realizza a qualsiasi età.

BIBLIOGRAFIA

1. UNFPA (Fondo delle Nazioni Unite per la Popolazione). *Invecchiare nel ventunesimo secolo: un traguardo e una sfida. Sintesi*. Ed. Essetre, 2012, Roma.
2. World Health Org. *What works: the evidence for actions*. In "Preventing chronic diseases: a vital investment", 2005, 4:12. [Http://.who.int/chp/chronic_disease_report](http://who.int/chp/chronic_disease_report).
3. World Health Org. *Challenges of an Ageing Population*. In "Active Ageing. A Policy framework", 2002, 1: 3. [Http://wholibdoc.who.int/hq/2002/WHO_NMH_02.8](http://wholibdoc.who.int/hq/2002/WHO_NMH_02.8).
4. Ausonio M, Capitani C, Frattali A, Furiozzi F. *Criteri di appropriatezza clinica, tecnologica e strutturale nell'assistenza all'anziano*. Quaderni della Salute, 2010, Roma.
5. Baldi A, De Luca A, Cristofori M, Carrozzi A. *Passi d'Argento: i risultati della prima indagine multi regionale*. Not.BEN Ist Super Sanità, 2011, Roma.
6. ISTAT. *La Vita quotidiana nel 2009*. In "Informazioni", 2010, 5: 1. http://www.istat.it/dati/catalogo/20110121_00/inf10_05.
7. Inelmen EM, Inelmen E. *Aging without becoming old: myth or reality*. *Aging Health*. 2007; 3: 575-580.
8. Roberts SC, Little AC, Gosling LM, Perrett DI. *mHC-heterozygosity and human facial attractiveness*. *Evolution and Human Behaviour*. 2005; 26: 213-226.

9. Casper RC. *Nutrition and its relationship to aging*. Exp Gerontol. 1995; 30: 299-314.
10. Lupo A. *Nutrition in general practice in Italy*. Am. J. Clin. Nutr. 1997; 65: 1963-1966.
11. Carrozzi A, Bertozzi N, Mirri A, Finarelli AC, Mattivi A, Angelini P . *Passi d'Argento: i risultati della indagine*. Servizio Sanitario Regione Emilia Romagna, 2009, Bologna.
12. Lasheras C, Gonzales C, Garcia A, Patterson AM. *Dietary intake and biochemical indicators of nutritional status in an elderly institutionalized and non - institutionalized population*. Nutr. Res. 1999; 19: 1299-1312.
13. Vellas B, Baumgartner RN, Wayne SJ, Conceicao J, Lafont C, Albarede JL, Garry PJ. *Relationship between malnutrition and falls in the elderly*. Nutrition. 1992; 8: 105-108.
14. SINU. *Livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia per la popolazione italiana*. In "LARN: revisione 2012", 2012, 1:2 . www.sinu.it/pubblicazioni.asp.

**AMBIGUITÀ E CORAGGIO
TRA INVECCHIAMENTO E SUCCESSO:
UNA PROSPETTIVA SCIENTIFICA COMPLESSA**

mario Fulcheri¹, Danilo Carrozzino²

¹ Dipartimento di Scienze Psicologiche, Umanistiche e del Territorio
Università degli Studi "G. D'Annunzio" di Chieti-Pescara

² Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali
Università degli Studi "G. D'Annunzio" di Chieti-Pescara

Parole chiave: *Ambiguità*
Complessità
Coraggio
Invecchiamento di successo

Key words: Ambiguity
Complexity
Courage
Successfull aging

Riassunto

La *complessa* e multidimensionale caratterizzazione del comportamento e dell'esistenza umana è il presupposto scientifico preliminare della presente rassegna. Particolare rilievo viene assegnato alla delineaazione epistemologica della costitutiva ed intrinseca *ambiguità strutturale* del fenomeno invecchiamento, nel quale si sottolinea da un lato la coesistenza di processi biologici, fisiologici e psicologici e dall'altro la parallela presenza di differenti dimensioni non contrapposte, come la perdita di alcune funzioni unitamente alla scoperta di nuove potenzialità, oltre che alla necessaria consapevolezza individuale che *il coraggio invincibile consiste nel sapere di essere imperfetti*. Ulteriore focalizzazione si indirizza sul processo di incoraggiamento nell'anziano come specifico strumento per il ritrovamento di alcuni suoi fondamentali diritti, tra cui quello del *diritto alla rabbia*, in grado di favorire un *invecchiamento di successo*, inteso come movimento di *autoaffermazione*

e sviluppo di un *sentimento sociale* capaci di orientare l'individuo verso la riscoperta creativa di un nuovo *senso della vita*.

Abstract

The *complex* and multidimensional characterization of human behavior and life is the preliminary scientific assumption of the present review and critical article. Particular importance is conferred to the epistemological delineation of constitutive and intrinsic structural ambiguity of aging phenomenon, considering on the one hand the coexistence of biological, physiological and psychological processes of ageing and on the other hand the parallel presence of different dimensions not contrasted, like the loss of some functions together to the discover of new potentials, is associated and related to the individual awareness that *the invincible courage is sustained by knowing to be imperfect*. Another focus is directed on the process of encouraging, as a specific tool for the discovery of some of his fundamental rights, as *the right to anger*, considered as *successful aging* through the dynamic of self-realization and the development of a *social feeling* oriented toward the creation of a new subjective *sense of life*.

1. Presupposti epistemologici

Partendo dal presupposto scientifico ed epistemologico della necessità di riconoscere l'ineludibilità delle componenti ambivalenti (“*ambigue*”) in ogni ambito del sapere umano, il presente contributo si propone di delineare un approccio gnoseologico *multidimensionale e complesso* nei confronti del fenomeno invecchiamento. Una puntuale precisazione terminologica circa la radice etimologica della parola ambiguità, dal latino *ambiguum*, a sua volta derivata da *ambigere*, ovvero *spingere una cosa da due parti*, evidenzia e sottolinea la costitutiva ambivalenza ontologica dell'essere umano: *maschile* e *femminile*, *razionalità* (emisfero sinistro) ed *emotività* (emisfero destro), *soggettività* e *alterità*, *unicità* e *dualismo*, *ordine-entropia* e *caos*, sono alcune delle più significative dimensioni caratterizzanti l'esistenza umana, che testimoniano la compresenza di fattori “*intrecciati*”, solo apparentemente contrapposti, in quanto invece profondamente uniti e tenuti insieme all'interno di una prospettiva conoscitiva, ideativa ed esistenziale *complessa* (dal latino *complector*, ovvero *abbracciare, comprendere* il mondo attraverso una rete, un insieme di teorie ed aspetti, componenti multifattoriali). Attraverso il *paradigma della complessità*⁽¹⁾ è, pertanto, possibile avvicinarsi alla capacità sia soggettiva (individuale) sia comunitaria (sociale e culturale) di tollerare, a livello scientifico, il dubbio, l'ambiguità, la contraddizione, la coesistenza. Se pertanto si inserisce il fenomeno dell'invecchiamento all'interno di analisi e prospettive scientifiche *complesse*, l'ambiguità si manifesta attraverso la caratterizzazione di un processo, come quello dell'invecchiare, che si declina nella dialettica, contrapposizione e confronto tra momenti di crescita-acquisizione-maggiorazione intrinsecamente e parallelamente accompagnati e associati a esperienze di perdita-diminuzione-calo. L'invecchiamento, infatti, pur caratterizzandosi a *livello nomotetico* (istanza umana universale e generale) come un processo di modificazione dell'organismo in funzione del tempo, legato ad un avanzamento fisico accompagnato dalla progressiva ma parziale perdita di alcune funzioni fisiologiche, conserva e aggiunge, a *livello idiografico e individuale*, in termini di intuizione, percezione, elaborazione, espressione e creazione, una serie di potenzialità capaci di *compensare positivamente* quanto “*perduto*”. Si può, infatti, invecchiare, aggiungere anni alla vita e continuare, comunque, a crescere, a imparare, a sviluppare nuove abilità, capacità, competenze, coltivando la curiosità e alimentando i propri bisogni sociali di inesauribile conoscenza di se stessi, della vita e degli altri. La creatività, infatti, in età senile può essere intesa come un originale modo di pensare, comunicare con gli altri e con se stessi, sostenuti da una fantasia generativa che muove verso nuovi percorsi di senso, non unicamente ancorati

alla immobilità del passato, ma, al contrario, sostenuti dalla dinamicità di una speranza rivolta verso il futuro e alimentati dall'eternità produttiva, positiva e creativa del presente. In questo ambito, è possibile parlare di *arricchimento ambientale*⁽²⁾ in età senile, attraverso la ricerca di un originale e nuovo *senso della vita*, capace di riportare il *significato dell'esistenza* al momento presente; riuscendo a “distanziarsi” sia dall'atemporalità improduttiva di un passato legato a componenti solo nostalgiche, sia dalla passiva visione prospettica di una inevitabile caducità della dimensione futura (con conseguenti atteggiamenti improntati all'immobilità, rigidità, staticità e lamentosità), si può favorire, al contrario, la valorizzazione, da parte del soggetto anziano, di quegli aspetti di gratificazione e piacere legati alle ancora reali possibilità di pensiero e di azione, nella sua creativa contemporaneità. Nello specifico, ad esempio, in letteratura sono diverse le evidenze scientifiche sperimentali che hanno rilevato e confermato potenziali e precisi *fattori di crescita* (*locus of control, stili di coping, resilienza*), in grado di promuovere nel soggetto anziano meccanismi di riadattamento e valorizzazione delle proprie risorse creative interne in un'ottica di *empowerment e potenziamento*. Numerosi studi neuroscientifici hanno dimostrato, infatti, che il cervello può compensare le proprie perdite, possiede una capacità di rigenerazione e plasticità cerebrale intatta negli anni, “*fabbrica*” i suoi neuroni, riattiva e “*guarisce*” le proprie cellule nervose “in difficoltà”.

2. Invecchiamento di successo

Alla luce di quanto sopra esposto, non c'è dubbio, pertanto, che l'invecchiamento, pur costituendosi inevitabilmente come un così detto “*momento critico dell'esistenza*”, porta con sé elementi sia di *caducità, fragilità* sia di rinnovamento, superamento delle difficoltà e *successo*. Il tema dell'invecchiamento positivo, o di successo, ha conosciuto una crescente popolarità negli ultimi decenni, grazie, soprattutto, alle significative modificazioni sostanziali di natura sociale, demografica, sanitaria ed economico-finanziaria che l'allungamento della prospettiva di vita ha comportato nella struttura della popolazione, unitamente al calo delle nascite nei paesi industrializzati e all'aumentata richiesta di prestazioni assistenziali e previdenziali. Nel proporre tale modello di invecchiamento positivo bisogna essere consapevoli anche dei complessi aspetti di problematicità *biopsicosociale* che il fenomeno porta con sé e occorre, al contempo, sottolineare, ancora una volta, l'ambiguità semantica intrinseca all'espressione “*invecchiare con successo*” che a detta di molti

autori⁽³⁾ andrebbe più giustamente sostituita con le espressioni “*invecchiare in salute*”, “*invecchiare bene*” o “*invecchiare in modo produttivo*”. Tali precisazioni terminologiche e/o considerazioni concettuali non consistono solo in una sterile delucidazione ed osservazione lessicale fine a se stessa, ma servono e sono finalizzate, al contrario, ad arginare e circoscrivere l’ambiguità concettuale e il rischio di pregiudizio insito in un termine come “*successo*”. Questa parola, infatti, può richiamare alla mente molti miti giovanili della società odierna, dove “avere successo”, spesso è sinonimo di “arricchimento materiale”, raggiungimento di elevate performance; una tale accezione semantica del termine renderebbe, pertanto, inesatto il suo utilizzo nei confronti dell’anziano, poiché in realtà non farebbe altro che sottolineare ancor di più la sua distanza dalle possibilità di prestazione del giovane adulto piuttosto che promuovere concetti più pertinenti come *selezione, potenziamento e ottimizzazione degli aspetti positivi valorizzabili nell’invecchiamento*. Il fine rimane sempre quello non di ripercorrere, ritrovare e adottare *tout court* profili di pensiero e azione legati al passato e pertanto inattuali e di fatto irrealizzabili, quanto piuttosto quello di favorire “*l’adattamento attivo e coraggioso del soggetto alle nuove condizioni e ai nuovi limiti imposti dall’età, attraverso la rivisitazione degli eventi soggettivi ed oggettivi della propria storia*”⁽⁴⁾, nella consapevolezza della propria condizione di essere mortale, “*stimolata dalla comprensione che il coraggio invincibile è quello di sapere di essere imperfetti*”⁽⁵⁾.

3. Il diritto alla rabbia

È oggi diffusa e dominante, a livello sociale, una cultura del disimpegno nei confronti delle persone anziane, per le quali sembra non valga la pena dedicare tempo e attenzione, precludendo loro addirittura la possibilità di poter liberamente esprimere e realizzare un contributo personale, che trovi un adeguato riscontro, riconoscimento e supporto a livello comunitario. I criteri di attività e produttività intrinseci alla società attuale, basati su parametri efficientistici di guadagno e profitto, hanno di fatto negato le esigenze vitali di “*affermazione e partecipazione*” del soggetto anziano, instillando in lui sentimenti negativi, espressi di volta in volta sia sotto forma di atteggiamenti passivi, come eccessiva *lamentosità, litigiosità, isolamento, solitudine*, sia attraverso atteggiamenti di *recreminazione, ostilità, rabbia, colpa e risentimento nei confronti della vita*. La paura di non essere riconosciuto, di non soddisfare le richieste, porta al ritiro dalla comunità sociale ed all’isolamento: la realtà viene allontanata da sé ed i compiti

della vita (“*lavoro, amicizia, amore*”) non vengono più assolti. Nel caso in cui la senilità comportasse effettivamente tali restringimenti, innescando sensazione di ulteriore “*perdita dei diritti*” (compreso il “*diritto alla rabbia*”), ciò potrebbe provocare una conseguente *protesta controcostrittiva* a sua volta in grado di sospingere l’anziano verso “*narcisistici culti del privato e una ricerca eccessiva di conforto e vanità individuale rinchiusa nelle pareti domestiche*”. La rabbia repressa, intesa come sentimento originato dalla convinzione soggettiva di essere stati intenzionalmente o per negligenza trattati senza rispetto e soprattutto frustrati nel desiderio e nel bisogno di rapportarsi all’esterno, può generare nell’anziano, alla stregua di vere e proprie “*mine vaganti*”, sentimenti negativi improntati a *pessimismo, inquietudine, apatia, cupo fatalismo, perdita di speranza e finanche depressione*. Tra le manifestazioni di rabbia cronica, di cui l’anziano può farsi interprete e divenire vittima, vanno ricordate:

- a) *l’ingratitude*, caratterizzata da un meccanismo coattivo e irrazionale di ripetizione, mediato da un *complesso di superiorità*, che tende a rinnegare l’aiuto ricevuto;
- b) *il broncio*, una modalità infantile di espressione, attraverso la muscolatura mimica facciale, di un affetto di scontentezza, finalizzato a indurre e produrre nell’altro una qualche preoccupazione;
- c) *la lamentosità*, una modalità di rancore, tipica di chi non riesce a dimenticare o perdonare, per via di una incapacità a compartecipare emotivamente con l’esperienza affettiva altrui.

Tali sentimenti rabbiosi, qualora non riuscissero, proprio come dei “*pensieri selvaggi alla ricerca di un nido*”⁽⁶⁾, a trovare un valido contenimento e riconoscimento a livello intrapsichico ed interpersonale, rischiano di trasformarsi in così dette mine vaganti dirette ad attaccare sia gli altri sia se stessi e a *colorare di grigio* il senso della vita. Può accadere, infatti, che tutta l’aggressività repressa venga inconsciamente indirizzata dall’anziano sulla propria persona, con l’obiettivo di richiamare a sé tutta quell’attenzione e considerazione, di cui la vecchiaia sembra averlo privato. *La rabbia, la protesta, la svalutazione e il disprezzo* rivolti verso se stessi compenserebbero e giustificerebbero irrazionalmente agli occhi dell’anziano i suoi fallimenti e le sue perdite, adagiandolo passivamente nel buio della depressione. Far emergere e tutelare, al contrario, un vero e proprio *diritto alla rabbia*⁽⁷⁾, attraverso una rispettosa espressione ed affermazione della propria volontà, può promuovere un avvicinamento e un confronto coraggioso con i limiti e le mancanze imposte dall’età.

4. La Psicologia Clinica Gerontologica

Per ciò che riguarda l'intervento psicologico-clinico su soggetti anziani che presentano problematiche di disagio-malessere-scompenso psicopatologico acuto e/o cronico, è possibile prevedere e pianificare protocolli sia di counseling sia di psicoterapia. Per cogliere pienamente "l'essenza costitutiva" dell'intervento di counseling, secondo l'ottica adleriana, è necessario introdurre preliminarmente il concetto di incoraggiamento: esso consiste nel far sentire all'altro un sincero sentimento di fiducia nelle sue possibilità di cambiare, nel senso di superare il particolare momento critico che, in quella circostanza, lo affligge a tal punto da sentire di non essere più in grado di affrontare nulla. Il messaggio implicito nell'incoraggiamento è: *tu (paziente) vali per quello che sei e non per quello che potresti essere*. Complessivamente, la tecnica dell'incoraggiamento si basa sui seguenti punti:

- Fornire al soggetto il senso della propria stima;
- Esprimergli affidamento;
- Conquistarsi, nel corso della relazione terapeutica, la sua fiducia, dimostrando di credere nelle sue capacità;
- Riconoscere i suoi veri progressi, elogiando gli sforzi che ha dimostrato per ottenerli;
- Evidenziare a più riprese le sue capacità e le sue risorse.

Tale processo di incoraggiamento presuppone un concetto di coraggio che non esclude in maniera *onnipotente* il sentimento della paura, anzi ne prevede la presenza a voler sottolineare come, nella realtà, *non possa esistere vero coraggio senza paura*. L'etimologia stessa della parola coraggio, infatti, dal latino *coraticum*, aggettivo derivante da *cor*, *cordis*, cuore, contiene in sé due dimensioni solo apparentemente contrapposte: da una parte l'idea di una virtù eminentemente razionale, che permette di fronteggiare un pericolo, nonostante la paura e la problematicità della situazione, e dall'altra una componente emotiva, che contiene, veicola e realizza un *sentimento sociale* finalizzato all'unione con l'altro da sé ed orientato verso il bene e la cura del prossimo. Il coraggio, dunque, si presta ad essere interpretato come "*l'attività di chi rispetta le regole del gioco, coopera e partecipa alla vita*"⁽⁸⁾, "*nella consapevolezza che, seppur imperfetti, si è stati in grado di lasciare comunque, un qualche, seppur piccolo, contributo all'intero del mondo*". Per quanto attiene, invece, al trattamento psicoterapeutico vero e proprio con individui anziani, nella consapevolezza dell'intrinseca ambiguità strutturale⁽⁹⁾ che caratterizza anche l'intervento psicoterapeutico,

in quanto fondato al contempo sia da *componenti conservativo-supportive* sia da *elementi trasformativo-espressivi*, riconosciamo che è possibile, fermo restando che i criteri di idoneità alla psicoterapia saranno necessariamente più selettivi, in quanto il grado di cultura e il livello di intelligenza hanno, nell'età avanzata, un peso maggiore ai fini della "ricettività". In questo senso va sottolineato che l'obiettivo del trattamento psicoterapeutico in età senile sarà quello di ricostruire gli elementi dello "*stile di vita*", sia conservando e tutelando quanto di adattivo il soggetto anziano ha riportato nella linea finalistica che ha costituito fino ad allora il senso della sua esistenza, sia analizzando e adattando in termini trasformativi le modalità di compenso negative e *le mete fittizie*, che hanno orientato la sua vita, procedendo a un'azione di recupero, basata sull'introduzione di nuove compensazioni più adattive⁽¹⁰⁾. Tali rinnovate modalità compensative dovranno per lo più sfruttare le potenzialità creative del paziente (fantasia, intuizione), in quanto queste ultime non subiscono gli effetti deleteri dell'invecchiamento (diversamente, ad esempio, dalla memoria a breve termine o altre funzioni intellettive). Nel suggerire nuove vie di compenso, inoltre, non si dovrà temere di incoraggiare un aumento di attività: "*il cervello continua a funzionare, solo se lo usiamo*", affermava Rita Levi Montalcini nel 2001⁽¹¹⁾. È evidente, dunque, che una terapia analitica con soggetti anziani richiede tempo e sforzi maggiori da parte di entrambi i partecipanti alla relazione terapeutica, rispetto, ovviamente, a quella con soggetti più giovani: uno *stile di vita* collaudato a lungo, oppone, inevitabilmente, maggiori resistenze al cambiamento⁽¹²⁾. Questo dato di fatto induce sia a porre maggiore attenzione e considerazione sul delicato *continuum supportivo-espressivo* che caratterizza ogni intervento psicoterapeutico sia a sottoporre a terapia analitica solo gli anziani per i quali l'intensità e la drammaticità della crisi raggiungano livelli, per così dire, "*di guardia*"⁽¹³⁾. Per gli altri, e sono la maggior parte, potrebbero essere vantaggiose delle esperienze di gruppo, non intese come vere e proprie terapie, ma piuttosto come momenti di "*reintegrazione sociale*"⁽¹⁴⁾, avendo sempre cura, nel promuovere, incentivare e tutelare le così dette *vecchiaie creative*, di valorizzare e soprattutto "*incoraggiare*" un "*sentimento per la vita*", nel rispetto della propria e della altrui esistenza.

BIBLIOGRAFIA

1. Morin E. *Scienza come conoscenza*. Franco Angeli Editore, 1982, Milano.
2. Maffei L. *Il mondo del cervello*. Edizioni Laterza, 1998, Roma-Bari.
3. Baltes PB, Baltes MM. *Successful aging*. Cambridge University Press Ed., 1990, New York.
4. Butler RN. *The life review, an interpretation of reminiscence in the aged*. *Psychiatry*. 1963; 26: 65-76.
5. Dreikurs R. *Lineamenti della psicologia di Adler*. La Nuova Italia Ed., 1968, Firenze.
6. Resnik S. *L'arte del dettaglio. Sulle rocce di Capri, Van Gogh, Pan ed Egon Schiele*. La Conchiglia Editore, 2012, Capri.
7. Fulcheri M. *Il diritto alla rabbia e il coraggio di invecchiare*. In "Ricerche di Psicologia", 2012: 213-224 Franco Angeli Editore, Milano.
8. Ansbacher HL, Ansbacher RR. *The individual psychology of Alfred Adler*. Basic Books Editore, 1956, New York.
9. Fulcheri M. *Le attuali frontiere della psicologia clinica*. Centro Scientifico Editore, 2005, Torino.
10. Simeone I. *L'anziano e la depressione*. Cesi Editore, 2001, Roma.
11. Spagnoli A. *L'età incerta e l'illusione necessaria. Introduzione alla psicogeriatrica*. Utet Libreria Editore, 2005, Torino.
12. Scocco P, Trabucchi M. *Counseling psicologico e psichiatrico nelle case di riposo*. Centro Scientifico Editore, 2007, Torino.
13. Scortegagna R. *Invecchiare*. Il Mulino Editore, 1999, Bologna.
14. Parenti F, Pagani PL. *Lo stile di vita*. De Agostini Editore, 1987, Novara.

**MALATTIA DI ALZHEIMER
E INVECCHIAMENTO CEREBRALE:
ANALOGIE E DIFFERENZE
DEL QUADRO NEUROPATOLOGICO**

Giorgio Giaccone, Emanuela moderna, Veronica Redaelli

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

Parole chiave: *malattia di Alzheimer*
Invecchiamento
A β proteina
Alterazioni neurofibrillari
Proteina tau

Key words: *Alzheimer disease*
Aging
A β protein
Neurofibrillary changes
Tau protein

Riassunto

Notevoli progressi sono stati compiuti negli ultimi anni per quello che riguarda la comprensione della patogenesi delle malattie neurodegenerative. Studi neuropatologici, immunoistochimici, biochimici e di genetica molecolare, hanno dimostrato che l'alterazione patologica fondamentale della maggior parte di queste malattie è l'accumulo nel sistema nervoso centrale di proteine che assumono conformazione alterata, diventando insolubili e resistenti all'azione delle proteasi.

La malattia di Alzheimer è caratterizzata dalla coesistenza di due alterazioni di questo tipo: deposizione extracellulare di A β proteina e accumulo intraneuronale di tau iperfosforilata (tauopatia). A lungo si è dibattuto su quale di questi fosse l'evento patogenetico fondamentale e la conclusione ora largamente accettata è che la deposizione extracellulare di A β proteina rappresenta il primo evento morfologicamente rilevabile che precede anche di decenni la comparsa della compromissione funzionale (demenza), mentre la

tauopatia è un evento secondario, ma la sua estensione e severità correla più strettamente con il grado di deterioramento cognitivo.

La situazione è resa ancora più complessa dal fatto che entrambe queste alterazioni patologiche sono frequenti anche in soggetti anziani non dementi.

Infatti, in una percentuale consistente di individui anziani non compromessi dal punto di vista cognitivo, i depositi di A β sono presenti diffusamente nella corteccia cerebrale, anche in quantità paragonabile a quella riscontrata in pazienti con AD, mentre le degenerazioni neurofibrillari, qualora siano presenti in soggetti non dementi, sono in genere confinate alle strutture temporali mesiali.

Abstract:

Significant advances have been achieved in the last decades regarding the pathogenesis of neurodegenerative diseases. Neuropathological, immunohistochemical, biochemical and genetical studies demonstrated that the main pathological change of these diseases is the build up in the brain of proteins that acquire abnormal conformation, and become insoluble and resistant to proteolysis. Alzheimer disease (AD) is characterized by the co-existence of two modifications of this kind: extracellular deposition of A β protein and intraneuronal formation of neurofibrillary tangles made up of tau protein (tauopathy). The debate about which of these two changes is the seminal event in AD pathogenesis has been long but now most of the researchers agree that A β deposition is the first change neuropathologically detectable, and may precede of many years the functional impairment (dementia). The tauopathy is downstreams in the sequence of pathological events, but its extension and severity are more closely associated to the cognitive deterioration compared to A β deposition. The scenario is complex since both these changes are frequent also in the brains of non-demented aged individuals. A significant percentage of aged individuals without overt cognitive disturbances shows the presence of A β deposits in the cerebral cortex, that may be abundant and diffuse as in AD, while neurofibrillary changes in aged nondemented individuals are usually confined to mesial temporal structures.

Le più comuni malattie neurodegenerative sono “proteinosi” cerebrali

Notevoli progressi sono stati compiuti negli ultimi anni per quello che riguarda la comprensione della patogenesi delle malattie neurodegenerative. Gli studi neuropatologici con l'ausilio dell'immunoistochimica, insieme a quelli biochimici e di genetica molecolare, hanno dimostrato che l'alterazione patologica fondamentale di queste malattie è l'accumulo nel sistema nervoso centrale di proteine che assumono conformazione alterata, diventano insolubili e meno aggredibili dalle proteasi che dovrebbero catabolizzarle. Tali proteine sono presenti anche nel cervello dei soggetti sani, ma in forma normale. Queste condizioni patologiche possono essere indicate pertanto con il termine di “proteinosi” o “proteinopatie” cerebrali e possono essere classificate in base alla proteina che assume la conformazione patologica e si deposita nel tessuto.

Le tauopatie, che comprendono la paralisi sopranucleare progressiva, la degenerazione corticobasale, un sottogruppo della demenza frontotemporale, sono caratterizzate dall'accumulo intracellulare di tau in forma iperfosforilata.

La malattia di Alzheimer è definita da una doppia patologia: deposizione extracellulare di A β proteina e accumulo intraneuronale di tau iperfosforilata.

Le sinucleinopatie comprendono la malattia di Parkinson e la demenza con corpi di Lewy, in cui la alfa-sinucleina forma i corpi di Lewy, inclusioni patologiche neuronali, e la atrofia multisistemica, dove la alfa-sinucleina si accumula soprattutto nelle cellule oligodendrogliali.

Le malattie da prioni sono associate all'accumulo in sede extracellulare di una forma anomala di proteina prionica (PrP), che presenta una ulteriore caratteristica patologica: è in grado di interagire con la forma normale ed indurla a assumere la conformazione alterata. Questo è alla base della trasmissibilità delle malattie da prioni.

Più recentemente, si è aggiunta alle proteinosi cerebrali una malattia che insorge prevalentemente in età infantile e giovanile, la malattia di Alexander, causata dall'accumulo di proteina gliofibrillare acida nei processi astrocitari, con la formazione di abbondanti fibre di Rosenthal e associata a mutazioni del gene che codifica tale proteina.

Nella maggior parte dei casi, le proteinosi cerebrali si presentano in forma sporadica. I rari casi familiari hanno portato ulteriore conferma al ruolo cruciale delle proteine patologiche accumulate nel cervello per la patogenesi di queste malattie. Infatti, nelle forme familiari, sono state individuate mutazioni sui geni che codificano per la proteina che si accumula in forma

anormale nel sistema nervoso centrale, permettendo così una correlazione genotipo-fenotipo a livello molecolare.

La malattia di Alzheimer

L'effetto finale della malattia di Alzheimer (Alzheimer disease, AD) è l'atrofia dell'encefalo con marcata perdita neuronale nella corteccia cerebrale. La diminuzione del numero di neuroni non è il solo meccanismo attraverso il quale la funzione cerebrale viene compromessa: la riduzione dell'arborizzazione dendritica e la perdita di terminazioni sinaptiche può precludere la normale funzione anche nei neuroni residui.

La prima alterazione morfologicamente rilevabile correlata alla AD compare però molti anni prima dell'atrofia e consiste nei depositi di A β nella corteccia cerebrale. Tra questa fase e la comparsa dei primi disturbi clinicamente rilevabili intercorrono verosimilmente circa 20 anni.

Il sigillo neuropatologico della AD è la coesistenza di due lesioni: deposizione extracellulare di A β proteina e formazione di alterazioni neurofibrillari all'interno dei neuroni. Queste due alterazioni si associano spazialmente a formare la lesione paradigmatica della AD: la placca senile. Le placche senili hanno un aspetto grossolanamente sferico, di diametro variabile tra i 10 e i 100 μ m e appaiono come depositi extracellulari di amiloide frammentati e circondati da neuriti distrofici.

L'amiloide è costituita da fibrille di 4-8 nm di diametro, altamente insolubili e resistenti alla degradazione da parte di agenti fisico-chimici. Questa struttura è alla base delle caratteristiche ottiche e tintoriali, quali la birifrangenza alla luce polarizzata dopo colorazione con Rosso Congo, e la fluorescenza gialla alla luce ultravioletta dopo trattamento con tioflavina S. Oltre che nel neuropilo, la deposizione di amiloide può localizzarsi nella parete dei vasi leptomeningei ed intraparenchimali, soprattutto piccole arterie e arteriole, sotto forma di angiopatia congofila.

La AD può essere quindi considerata una forma di amiloidosi, circoscritta al sistema nervoso centrale. Si definisce infatti amiloidosi la deposizione di materiale proteico insolubile, che presenta particolari caratteristiche ottiche, tintoriali e ultrastrutturali, in uno o più organi o tessuti.

La A β proteina

Il passo decisivo che ha dato il via alla storia recente della ricerca sulla AD avvenne nel 1984, quando Glenner e Wong isolarono l'amiloide da vasi

meningei con angiopatia congofila di pazienti con AD ed identificarono come componente primario dell'amiloide un polipeptide di circa 40 aminoacidi, di cui fu ottenuta la sequenza aminoacidica e che fu indicato come β -proteina⁽¹⁾.

Nel 1985, Masters e collaboratori⁽²⁾ purificarono l'amiloide dalle placche senili e ne estrassero un polipeptide che aveva sequenza aminoacidica corrispondente a quella della β -proteina, che indicarono come A4. β -proteina e A4-proteina sono nomi diversi per indicare polipeptidi di circa 40 aminoacidi e peso molecolare di circa 4000 Da, che rappresentano il principale costituente dell'amiloide della AD. Tale polipeptide è ora salomonicamente nominato $A\beta$ ($A4 + \beta$ -proteina = $A\beta$).

L'identificazione della $A\beta$ ha permesso notevoli progressi nella caratterizzazione delle lesioni neuropatologiche dell'AD, permettendo di identificarle non più solo morfologicamente, ma anche direttamente "in situ" con tecniche immunostochimiche. Infatti, anticorpi contro l' $A\beta$ riconoscono l'amiloide delle placche senili e dell'angiopatia congofila, ma anche depositi nel neuropilo di materiale immunoreattivo che non risultano rilevabili con le colorazioni per l'amiloide, e non sono associati a reazione neuritica o gliale. Come vedremo in seguito, tali depositi possono essere molto abbondanti anche in pazienti non dementi, anziani e anche di mezza età. All'esame ultrastrutturale essi appaiono costituiti da $A\beta$ in forma non fibrillare. Tali depositi sono stati indicati come depositi preamiloidi⁽³⁾ (in quanto considerati una fase molto precoce di formazione delle placche senili) o come placche diffuse. Quest'ultimo termine ha generato notevole confusione in quanto tali lesioni hanno un significato funzionale molto diverso da quello delle placche senili (intese come depositi di $A\beta$ -amiloide circondati da neuriti in degenerazione neurofibrillare).

L'ipotesi che i depositi preamiloidi siano fasi iniziali della formazione delle placche senili è stata confermata da studi condotti su cervelli di pazienti con sindrome di Down⁽⁴⁾, vedi in seguito). L'immunostochimica ha anche permesso di identificare deposizione di $A\beta$ in pazienti con AD in aree cerebrali che si ritenevano risparmiata, come ad esempio il cervelletto e i nuclei della base. Anche nella corteccia cerebrale di animali vecchi i depositi preamiloidi sono in alcuni casi molto numerosi⁽⁵⁾. Questi dati indicano pertanto come la deposizione di $A\beta$ non sia inequivocabilmente associata ad alterazioni neurofibrillari.

Esistono diverse forme di $A\beta$, che differiscono per l'estensione alle estremità N- e C-terminale: le principali sono quella che si estende fino al residuo 40 della $A\beta$ ($A\beta_{40}$) e quella che si estende fino al residuo 42 ($A\beta_{42}$).

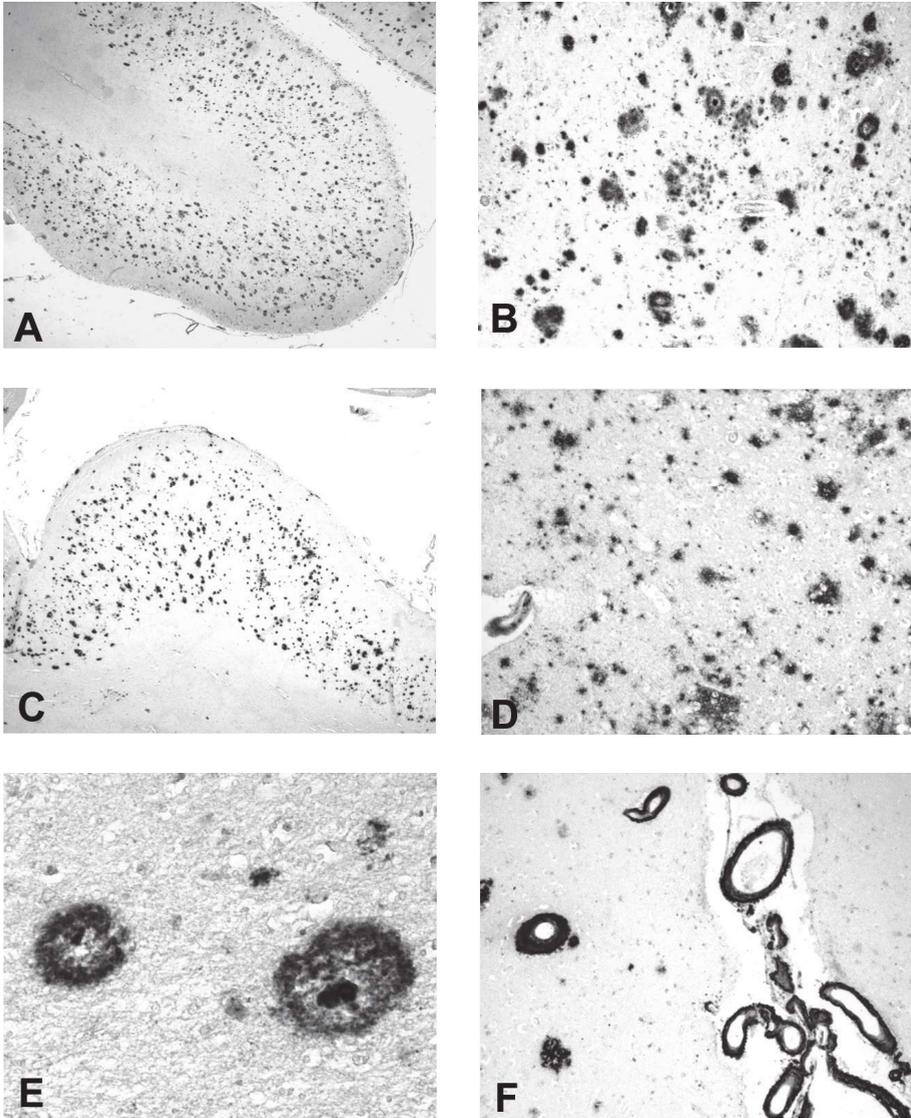


Figura 1. Depositi extracellulari di A β proteina.

La colorazione immunohistochimica con anticorpi anti-A β (l'immunoreattività corrisponde alla colorazione grigio-nera) mette in evidenza abbondanti depositi di A β nei cervelli di pazienti dementi con fenotipo clinico di tipo Alzheimer (A, B). In alcuni soggetti anziani non dementi (C, D) la densità di tali depositi può essere paragonabile. La placca senile classica (E) è costituita da una parte centrale compatta circondata da un alone periferico più disperso. La deposizione di A β può interessare sia i vasi leptomeningei che intraparenchimali e provoca un notevole ispessimento della parete (F).

La A β 40 è la principale forma prodotta in condizioni normali da diversi tipi di colture cellulari, mentre la A β 42 ha una maggiore tendenza a polimerizzare in fibrille insolubili. Studi immunostochimici con anticorpi specifici hanno dimostrato che l'A β 42 è presente sia nei depositi preamiloidi che nella placche senili dell'AD, mentre la A β 40 è presente solo in una frazione dei depositi parenchimali di A β ma è la forma prevalente nell'angiopatia congofila⁽⁶⁾.

La A β è il frammento di una proteina più grande, la proteina precursore della A β (APP amyloid precursor protein)⁽⁷⁾. Il gene che codifica la APP si trova sul cromosoma 21. Tale proteina esiste in diverse forme, di lunghezza da 695 a 770 aminoacidi, e presenta le caratteristiche di una proteina transmembrana (un domain transmembrana dagli aminoacidi 700 a 723 della forma di 770 aminoacidi), con una grande porzione extramembrana N-terminale e una piccola porzione intramembrana C-terminale. Gli aminoacidi della A β 40(42) corrispondono ai residui 672-711(713) della β PP770.

Due sono i complessi enzimatici fondamentali per la genesi della A β .

La β -secreasi taglia all'estremo N-terminale della A β : è un'aspartil proteasi definita BACE (β -site APP cleaving enzyme, sinonimo Asp2). Tale molecola presenta al C-terminale una sequenza di tipo transmembrana, a differenza di altre aspartil-proteasi solubili quali pepsina, renina, catepsine.

Per quanto riguarda la γ -secretasi, che taglia la A β alla sua estremità C-terminale, si tratta di un complesso macromolecolare composto da diverse proteine, tra le quali le preseniline, e la nicastrina, una glicoproteina transmembrana in grado di formare complessi macromolecolari con le preseniline e di legare frammenti C-terminali della APP, modulando la produzione di A β ⁽⁸⁾.

Alterazioni neurofibrillari: tauopatia

La seconda alterazione fondamentale della AD è rappresentata dalle degenerazioni neurofibrillari (neurofibrillary tangles, NFT). Queste sono numerose soprattutto nei neuroni di dimensioni maggiori della corteccia cerebrale e delle strutture temporali mesiali ed appaiono come convoluti di forma globulare o a "fiamma" alle metodiche di impregnazione argentea.

Studi ultrastrutturali hanno dimostrato che le NFT sono costituite da fasci di filamenti elicoidali appaiati (paired helical filaments, PHF), di lunghezza indeterminata, di circa 200Å di diametro con restringimenti di 100Å ad intervalli regolari di 800Å. Si ritiene che ciascuno di essi sia costituito da due filamenti avvolti a spirale, ognuno dei quali compie un giro completo sull'altro ogni 1600Å.

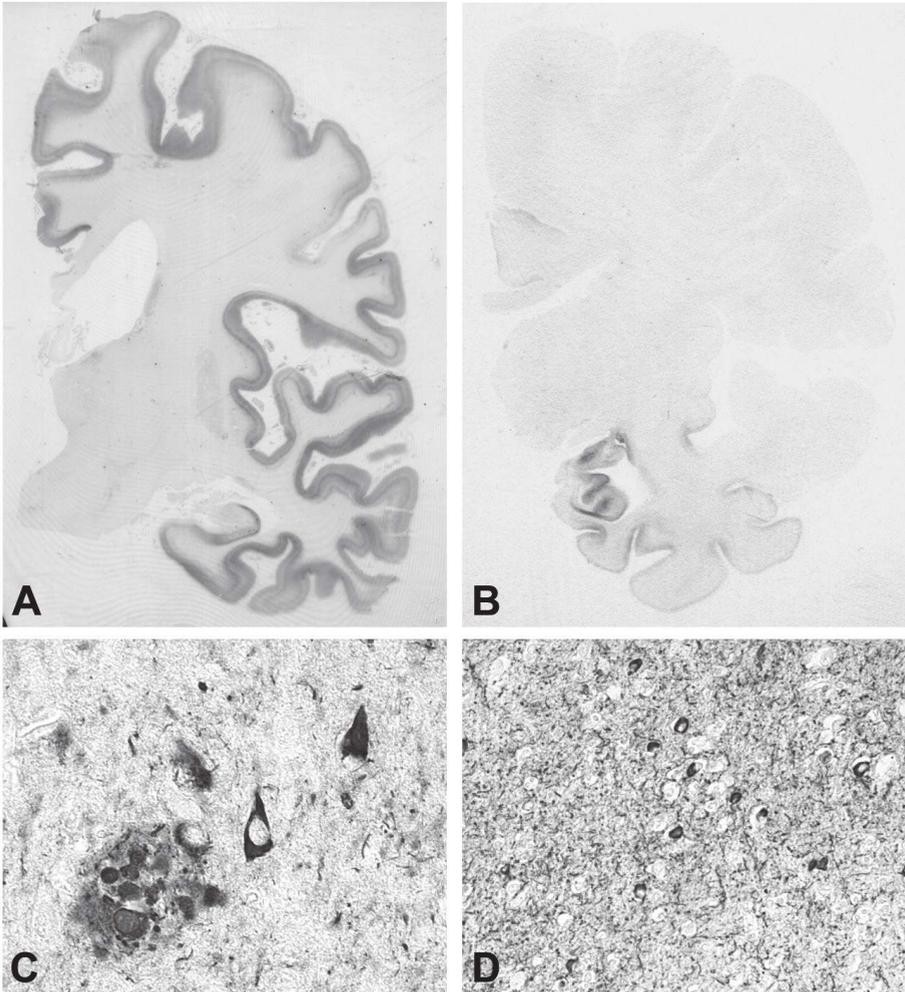


Figura 2. Alterazioni neurofibrillari.

La colorazione immunohistochimica con anticorpi anti-tau fosforilata (l'immunoreattività corrisponde alla colorazione grigio-nera) mette in evidenza abbondanti alterazioni neurofibrillari che nei cervelli di pazienti dementi con fenotipo clinico di tipo Alzheimer possono estendersi a tutte le regioni della neocorteccia (A, stadio VI secondo Braak). In alcuni soggetti anziani non dementi le alterazioni neurofibrillari possono essere cospicue e in genere sono circoscritte alle regioni temporali mesiali (B, stadio III secondo Braak).

Esse assumono la forma di degenerazioni neurofibrillari nel pericario dei neuroni, di neuriti distrofiche delle placche senili (C) e di un denso feltro di processi neuronali dispersi nel neuropilo, indicati come "neuropil threads" (D).

Tale aspetto aveva condotto all'ipotesi che le degenerazioni neurofibrillari, che sono insolubili e resistenti all'azione di proteasi ed agenti chimico-fisici, derivassero da strutture filamentose costituenti normali del citoscheletro del neurone. Questa supposizione è stata confermata da studi biochimici ed immunostochimici che hanno dimostrato che il principale componente e determinante antigenico delle degenerazioni neurofibrillari è la proteina tau, in forma iperfosforilata⁽⁹⁾.

La proteina tau è una delle proteine associate ai microtubuli. Esiste in sei forme derivate per splicing alternativo da un gene sul braccio lungo del cromosoma 17. La tau promuove la polimerizzazione della tubulina in microtubuli, e li stabilizza. Nei neuroni normali, la proteina tau è localizzata negli assoni, mentre nei corpi neuronali e nei dendriti è molto più abbondante un'altra proteina associata ai microtubuli, la MAP2. Esistono numerosi siti di fosforilazione sulla tau in corrispondenza di residui di serina e treonina. Alcuni di tali residui sono fosforilati durante lo sviluppo fetale del sistema nervoso centrale. Anche la tau dei PHF è iperfosforilata. La tau iperfosforilata ha ridotta affinità per i microtubuli, con conseguente destabilizzazione del citoscheletro, e migra più lentamente all'elettroforesi. Tutte le 6 isoforme della tau partecipano alla formazione della tau patologica dei PHF. È stato dimostrato che diverse chinasi sono in grado di fosforilare la tau in diversi residui di serina e treonina e sono stati prodotti numerosi anticorpi diretti contro specifici epitopi fosforilati della tau. Uno dei più largamente utilizzati è l'anticorpo monoclonale AT8 che riconosce un epitopo contenente i residui fosforilati di serina in posizione 202 e treonina in posizione 205.

Nei cervelli di pazienti con AD, l'applicazione di tecniche immunostochimiche con anticorpi diretti contro epitopi fosforilati della tau decora le NFT e i neuriti in degenerazione neurofibrillare associati ai depositi di amiloide, ma non marca l'amiloide stessa. L'introduzione delle tecniche immunostochimiche con anticorpi anti-proteina tau ha anche permesso di evidenziare un'altra forma di alterazione neurofibrillare che non veniva rilevata dalle impregnazioni argentiche più comuni ed è molto abbondante nei cervelli di pazienti con AD: una fitta rete di processi neuronali immunoreattivi con anticorpi anti-tau, diffusamente dispersi nel neuropilo della corteccia cerebrale, che sono stati indicati con il termine di "neuropil threads".

Correlazioni clinico- patologiche

La estensione e la distribuzione topografica delle alterazioni neurofibrillari può essere molto diversa, anche considerando casi con deposizione di A β

analoga. È stata individuata e categorizzata una ipotetica sequenza gerarchica di coinvolgimento delle diverse aree della corteccia cerebrale secondo la quale fasi differenti di degenerazione neurofibrillare possono essere riconosciute in base a una progressiva estensione dalla corteccia temporale mesiale alle strutture limbiche alle aree associative della neocorteccia e infine alla corteccia motoria e sensitiva primaria: stadiazione di Braak delle alterazioni neurofibrillari⁽¹⁰⁾.

Una questione fondamentale nello studio della AD è infatti la correlazione tra il deterioramento cognitivo e le alterazioni neuropatologiche patognomoniche della malattia.

Tale questione è resa complessa dal fatto che molto frequentemente degenerazioni neurofibrillari e depositi di A β sono presenti anche nell'encefalo di soggetti anziani non dementi, soprattutto dopo i 65 anni di età. Come in altre malattie neurodegenerative, le alterazioni tissutali precedono infatti i sintomi clinici di molti anni.

È largamente documentato che in una sottopopolazione di individui anziani non compromessi dal punto di vista cognitivo, i depositi di A β sono presenti diffusamente nella corteccia cerebrale, anche in quantità paragonabile a quella riscontrata in pazienti con AD, mentre le degenerazioni neurofibrillari, qualora siano presenti in soggetti non dementi, sono in genere confinate alle strutture temporali mesiali come l'amigdala, l'ippocampo e la corteccia paraippocampale.

Quindi il deterioramento mentale nella AD correla più strettamente con la presenza e l'entità delle alterazioni neurofibrillari rispetto a quelle dei depositi di A β .

Tuttavia, uno studio recente che ha analizzato dal punto di vista neuropatologico una numerosa serie di soggetti dementi e non dementi ha concluso che l'entità delle alterazioni neurofibrillari rappresenta un fattore rilevante nel determinare il deterioramento cognitivo, ma che anche altri elementi, tuttora sconosciuti, giocano un ruolo nel determinarlo⁽¹¹⁾. Da questo studio si conferma inoltre come alterazioni neurofibrillari in fase iniziale (stadi I e II secondo Braak) sono raramente associati con demenza, mentre alterazioni neurofibrillari in fase avanzata (stadi V e VI secondo Braak) sono solo eccezionalmente presenti in individui non dementi. Al contrario, alterazioni neurofibrillari agli stadi intermedi di Braak (III e IV) rappresentano una zona d'ombra in cui compaiono sia soggetti dementi che non dementi.

Di conseguenza, si può evincere come ad oggi non sia stata individuata una soglia di entità ed estensione dei depositi di A β e delle alterazioni neurofibrillari che separi nettamente soggetti dementi e non dementi.

In considerazione di questi fatti, i neuropatologi hanno progressivamente abbandonato la ricerca di un limite netto di queste lesioni che separasse i pazienti con AD dagli individui anziani non dementi e sono passati a una visione “probabilistica” volta a stabilire la probabilità che un determinato livello di patologia di tipo AD sia responsabile della demenza o almeno strettamente associato con essa.

In conclusione, la deposizione di A β (extracellulare) è il primo evento, evidenziabile con le tecniche oggi a disposizione, nella morfogenesi delle lesioni dell’AD, mentre la patologia tau (intraneuronale) è un evento secondario, più tardivo, meno specifico, ma più strettamente correlato alla compromissione funzionale.

Ipotesi della cascata amiloide

Questa è la base della teoria amiloidocentrica o ipotesi della cascata amiloide, che propone la deposizione di A β -amiloide nel tessuto come primo evento nella patogenesi della AD, in grado poi di innescare una serie di alterazioni che provocano il danno neuronale e il deterioramento mentale.

Supporto alla teoria della cascata amiloide è venuto dallo studio della sindrome di Down e delle forme familiari di AD.

I pazienti con sindrome di Down sviluppano inesorabilmente, dalla terza decade di vita, le lesioni cerebrali tipiche della AD anche se non è sempre facile evidenziarne il corrispondente decadimento mentale.

L’ipotesi più immediata e più verosimile è che questo sia dovuto al fatto che la trisomia del cromosoma 21 comporta la presenza di una copia soprannumeraria del gene *APP*, di conseguenza tale condizione è associata alla iperproduzione di APP e di A β . Una conferma a questa ipotesi è venuta dal fatto che sono state descritte forme di AD familiare associate a triplicazione del gene *APP*.

I cervelli di soggetti Down di età crescente possono pertanto essere studiati per definire la sequenza temporale di eventi morfologici che portano alla formazione delle lesioni neuropatologiche dell’AD. I risultati di tali studi indicano che la deposizione di A β , sotto forma di depositi preamiloidi, compare nella corteccia cerebrale di pazienti Down tra i 20 e i 30 anni di età, prima di ogni altra lesione di tipo Alzheimer, ed in particolare prima della comparsa di alterazioni neurofibrillari o patologia tau⁽⁴⁾.

Sebbene la maggior parte dei casi di AD siano sporadici; sono state descritte rare famiglie in cui la malattia si presenta con ereditarietà autosomica dominante. In molti di tali casi, la malattia ha età di insorgenza notevolmente

minore rispetto alla forma sporadica, e un decorso più rapido. In alcune di queste famiglie, il locus del gene che determina la malattia di Alzheimer familiare era stato localizzato sul cromosoma 21 e studi successivi hanno dimostrato che in tali soggetti la malattia è associata a mutazioni puntiformi del gene *APP*. Il fatto che mutazioni del gene *APP*, che influiscono sulla $A\beta$, siano sufficienti a causare l'intero spettro delle lesioni della AD, inclusa la formazione di alterazioni neurofibrillari composte da proteina tau, mentre mutazioni del gene tau determinano malattie caratterizzate dalla presenza di tau patologica, in assenza di deposizione di $A\beta$, indica inequivocabilmente che la tauopatia è "downstream" nella sequenza degli eventi patologici rispetto alla formazione di $A\beta$.

La correlazione tra dati inerenti la processazione della APP, le proprietà fibrillogeniche delle diverse forme di $A\beta$ e gli effetti dei difetti genici associati a forme familiari di AD ha contribuito a chiarire i meccanismi patogenetici di questa malattia. Per i 3 geni sicuramente legati alla AD, *APP*, *presenilina 1* e *presenilina 2*, le alterazioni delle relative proteine mutate sono state ricondotte ad un aumento della produzione totale di $A\beta$ oppure un aumento relativo della forma $A\beta_{42}$ (più fibrillogenica e con maggior tendenza a depositarsi nel tessuto).

Conclusioni

Sono poche le malattie che risultano difficili da definire in modo preciso come la malattia di Alzheimer. In altri termini, è molto facile stabilire cosa c'è di diverso tra un cervello di un paziente con malattia di Alzheimer e un cervello di un soggetto giovane e normale, mentre è in molti casi problematico stabilire quale è la differenza sostanziale tra un cervello di un paziente con malattia di Alzheimer e un cervello di un soggetto anziano senza demenza.

Si possono identificare due atteggiamenti contrastanti:

- i) intendere la AD in senso classico come un'entità clinico patologica che richiede il riscontro di deterioramento cognitivo e la presenza delle due lesioni neuropatologiche fondamentali: depositi di $A\beta$ e alterazioni neurofibrillari;
- ii) considerare come AD ogni caso in cui sia dimostrabile la presenza delle lesioni specifiche della malattia, anche solamente quella più specifica e cioè i depositi di $A\beta$, indipendentemente dal tipo e dall'entità e dalla concomitante presenza di alterazioni neurofibrillari, e indipendentemente dalla presenza o meno di segni di deterioramento cognitivo.

In questo contesto, è stata recentemente avanzata da Dubois la proposta di un nuovo lessico volto a classificare le diverse situazioni associate alla presenza di patologia di tipo Alzheimer. La pietra angolare di questo lessico è considerare la AD come una entità clinica e sintomatica che comprende fasi sia associate che non associate a deterioramento cognitivo⁽¹²⁾. Al momento, però, essendo ancora non chiaramente definite le correlazioni tra dati clinici e neuroradiologici, biomarcatori e neuropatologia, la proliferazione di categorie diagnostiche volte a identificare quei casi che giacciono nella zona d'ombra tra normalità e demenza quali deterioramento cognitivo lieve (Mild Cognitive Impairment, MCI), AD asintomatico (ASYMAD), prodromal AD", incipient AD rischia di rendere questo nuovo lessico piuttosto simile a una Torre di Babele⁽¹³⁾.

Per quanto riguarda la patogenesi, la A β proteina è stata identificata come componente principale dell'amiloide delle placche senili, la lesione paradigmatica della malattia e la prima identificabile con le metodiche attualmente a disposizione.

Non è però definitivamente accertato che nella forma sporadica di AD la formazione di depositi extracellulari di A β sia l'evento primario della sequenza di alterazioni patologiche che colpiscono il cervello nel corso della malattia.

Eventi patologici generici che rappresentano dei fattori di rischio per la AD e sono potenzialmente in grado di giocare un ruolo nella neurodegenerazione (stress ossidativo, neuro-infiammazione, sregolazione di meccanismi di base del funzionamento neuronale, alterazione del metabolismo del colesterolo) potrebbero interagire e influenzare le caratteristiche dei depositi di A β , rendendoli più o meno dannosi per il cervello.

BIBLIOGRAFIA

1. Glenner GG, Wong CW. *Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein*. Biochem Biophys Res Commun. 1984; 120: 885-890.
2. Masters C, Simms CL, Weinman NA, Multhaup G, McDonald BL, Beyreuther K. *Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome*. Proc Natl Acad Sci USA. 1985; 82: 4245-4249.
3. Tagliavini F, Giaccone G, Frangione B, Bugiani. *Preamyloid deposits in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease and nondemented individuals*. Neurosci Lett. 1988; 93: 191-196.
4. Giaccone G, Tagliavini F, Linoli G, Bouras C, Frigerio L, Frangione B, Bugiani O. *Down patients: extracellular preamyloid deposits precede neuritic degeneration and senile plaques*. Neurosci Lett. 1989; 97: 232-238.
5. Giaccone G, Verga L, Finazzi, Pollo B, Tagliavini F, Frangione B, Bugiani O. *Cerebral preamyloid deposits and congophilic angiopathy in aged dogs*. Neurosci Lett. 1990; 114: 178-183.
6. Iwatsubo T, Odaka A, Suzuki N, Mizusawa H, Nukina N, Ihara Y. *Visualization of A β 42(43) and A β 40 in senile plaques with end-specific A β monoclonals: Evidence that an initially deposited species is A β 42(43)*. Neuron 1994; 13: 45-53.
7. Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, Salbaum JN, Masters CL, Grzeschik KH, Multhaup G, Beyreuther K, Muller-Hill B. *The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor*. Nature 1987; 325: 733-736.
8. Selkoe D. *Alzheimer's disease: genes, proteins and therapy*. Physiological Rev. 2001; 81: 741-766.
9. Goedert M, Klug A, Crowther RA. *Tau protein, the paired helical filament and Alzheimer's disease*. J Alz Dis 2006; 9: 195-207.
10. Braak H, Braak E. *Neuropathological staging of Alzheimer-related changes*. Acta Neuropathol. 1991; 82: 239-259.
11. Monsell S, Mock C, Roe CM, Ghoshal N, Morris JC, Cairns NJ, Kukull W. *Comparison of symptomatic and asymptomatic persons with Alzheimer disease neuropathology*. Neurology 2013; 80: 1-9.
12. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Delacourte A, Frisoni G, Fox NC, Galasko D, Gauthier S, Hampel H, Jicha GA, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Sarazin M, de Souza LC, Stern Y, Visser PY, Scheltens P. *Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon*. Lancet Neurol 2010; 9: 1118-1125.
13. Giaccone G, Arzberger T, Alafuzoff I, Al-Sarraj S, Budka H, Duyckaerts C, Falkai P, Ferrer I, Ironside JW, Kovács GG, Parchi P, Patsouris E, Revesz T, Riederer P, Rozemuller A, Schmitt A, Winblad B, Kretzschmar H. *New lexicon and criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease*. Lancet Neurol 2011; 10: 298-299.

PREVENZIONE DELLE CADUTE E DELLE FRATTURE

*Giancarlo Isaia, Enrica Grisoglio, Luca Agosta,
Annalisa mastrapasqua, Paola Porrino, Roberto Gallina,
Elena menditto, maria Giordano, Vittoria Tibaldi*

SC Geriatria e Malattie Metaboliche dell'Osso
AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Parole chiave: *Cadute*
Fratture
osteoporosi
Calcio e Vitamina D

Keywords: *Falls*
Fractures
osteoporosis
Calcium and Vitamin D

Riassunto

Le cadute sono una delle principali cause di *morbidity*, disabilità, istituzionalizzazione e *morte* nella popolazione anziana e uno dei più rilevanti problemi della spesa pubblica. Circa il 15% delle cadute in comunità evolvono in lesioni significative e determinano modificazioni comportamentali. L'anziano incomincia ad avere paura di cadere e ciò peggiora la sua disabilità. Numerosi sono i fattori di rischio, che vengono suddivisi in intrinseci ed estrinseci. Tra i principali fattori intrinseci annoveriamo lo stato cognitivo, le malattie muscolo-scheletriche, il disequilibrio, le alterazioni del sensorio, l'ipotensione posturale, mentre i principali fattori di rischio estrinseci sono quelli ambientali, i farmaci (soprattutto farmaci psicoattivi e cardiovascolari), l'uso improprio degli ausili. Al fine di prevenire le cadute, è importante eseguire un'attenta valutazione del rischio in rapporto ad ogni singolo paziente grazie anche all'utilizzo di specifiche scale di semplice esecuzione, breve durata e ripetibilità, come la Berg Balance Scale (BBS), la Timed Up and Go (TUG) e la Tinetti Balance.

Negli anziani è inoltre presente un'alterazione della microarchitettura del tessuto scheletrico, cui consegue un aumento della fragilità dell'osso e del rischio di frattura in seguito a caduta. Per ridurre il rischio fratturativo sono disponibili numerosi approcci terapeutici, che devono essere successivi, tuttavia, ad un corretto approccio diagnostico, volto ad escludere forme di osteoporosi secondaria. Per prevenire le cadute e di conseguenza le fratture, occorre promuovere programmi di intervento generali applicabili a tutti gli anziani che comprendano alcune tappe fondamentali, quali l'esercizio fisico, la rimozione di impedimenti fisici e ambientali, la supplementazione di calcio e vitamina D e soprattutto un'attenta valutazione del rischio ed un adeguato approccio diagnostico.

Abstract

Falls are one of the main cause of disability and institutionalization in elderly people and one of the most important problems of public spending. In the community, about 15% of falls evolve in significant injuries and cause behavior changes. Ancient has fear of falling, causing an increase in disability. The several risk factors are divided in intrinsic and extrinsic. The main intrinsic risk factors are cognitive status, musculoskeletal diseases, imbalance, sensory abnormalities, postural hypotension, while the main extrinsic factors are environmental hazards, prescribed drugs (especially psychoactive and cardiovascular medications), inappropriate utilization of the aids. In order to prevent falls, it is important to perform a qualified risk assessment for each patient by specific scales of simple execution and short term repeatability, such as Berg Balance Scale (BBS), the Timed up and Go (TUG) and the Tinetti Balance. In the elderly people there is also an alteration of the micro architecture of the skeletal tissue, which leads to increased bone fragility and risk of fracture. In order to reduce risk of fracture, several therapeutic approaches exist, but they must be chosen after a correct diagnosis which excludes secondary osteoporosis. It is important apply a general program to prevents falls and fractures that includes basic steps such as exercise, removal of physical impediments, supplementation of calcium and vitamin D and, especially, a careful risk assessment and appropriate diagnostic approach.

Introduzione

Le cadute rappresentano uno dei più rilevanti problemi della sanità e della spesa pubblica e una delle principali cause di morbilità, disabilità, istituzionalizzazione e morte nella popolazione anziana. Approssimativamente un anziano su tre di età superiore a 65 anni ed uno su due di oltre 80 anni cade accidentalmente almeno una volta l'anno. L'entità del problema sta aumentando proporzionalmente all'invecchiamento della popolazione e rimane, tuttavia, sottovalutato in quanto spesso l'evento caduta non viene riferito.

Circa il 50% degli anziani residenti in RSA e circa il 30% di quelli a domicilio presenta almeno un episodio di caduta l'anno, e in circa la metà dei casi gli episodi sono ricorrenti⁽¹⁾. Le cadute sono al primo posto tra le principali cause di incidenti domestici tra gli ultrasessantacinquenni; basti pensare che il 56% dei passaggi in Pronto Soccorso avviene per una caduta o per le sue sequele.

Più del 15% delle cadute avvenute in comunità evolvono in lesioni significative, mentre più del 12% esita in fratture, e nel 10% circa dei casi si complicano con una frattura di anca (7% di mortalità ospedaliera)^(2,3,4), tanto che le cadute vengono considerate dalla WHO la terza causa di disabilità e la Joint Commission for Accreditation of Hospital Organizations (JCAHO), nel 2005, le segnala fra i primi 6 eventi sentinella. Inoltre, le cadute sono la seconda causa di trauma cranico (35%) e spinale (37%)⁽⁵⁾. Pur in assenza di traumi significativi, dopo la caduta conseguono spesso modificazioni fisiche e comportamentali importanti e gravi: la perdita di sicurezza e la paura di cadere nuovamente (post-fall syndrome) possono accelerare il declino funzionale e indurre depressione, isolamento sociale, riduzione della qualità di vita.

Negli Stati Uniti i costi annuali per l'assistenza sanitaria per lesioni da caduta nell'anziano si aggirano attorno al miliardo di dollari^(6,7). Secondo i dati del SINIACA in Italia il costo unitario per ricovero da incidente domestico, la cui causa prevalente è la caduta, è di circa 3.000 Euro, che consente di stimare in circa 400 milioni di Euro all'anno il costo dei ricoveri per caduta nel nostro Paese. Una riduzione del 20% delle cadute consentirebbe circa 27.000 ricoveri in meno in Italia all'anno, con notevole risparmio economico⁽⁵⁾.

Fattori di rischio delle cadute

Sono state identificate molteplici cause e numerosi fattori di rischio di caduta, e per questo l'evento può essere considerato come il segnale di uno scompenso secondario ad una riduzione di efficienti risposte alle

difficoltà poste dall'ambiente circostante. La debolezza muscolare, i disturbi dell'andatura, i deficit posturali, le barriere ambientali, l'impiego di ausili per la deambulazione, i disturbi visivi, la demenza, i farmaci attivi sul sistema nervoso centrale, sono tutti descritti in letteratura come fattori di rischio per le cadute⁽⁸⁾. Le cause ed i fattori predisponenti/precipitanti, oltre ad essere molteplici sono spesso presenti contemporaneamente nella stessa persona, confermando pertanto l'origine multifattoriale dell'evento.

I fattori di rischio per caduta possono essere classificati in intrinseci ed estrinseci o ambientali. Tra i primi possiamo citare l'età avanzata, il sesso femminile, un basso BMI, il deterioramento cognitivo, le malattie muscolo-scheletriche, l'artrite cronica, il disequilibrio, le alterazioni del sensorio, l'ipotensione posturale, l'incontinenza urinaria, una storia di pregresse cadute. Rappresentano fattori di rischio estrinseci le caratteristiche della casa in cui vive il paziente (fra i più ricorrenti: pavimento scivoloso o sconnesso, presenza di tappeti scendiletto o di gradini, disposizione di ostacoli lungo il percorso della deambulazione, insufficiente illuminazione, letti troppo alti o troppo bassi, servizi igienici inadeguati e con accessori incongrui) o dell'ambiente in cui il paziente si muove (per esempio: marciapiedi rotti, gradini, asfalto scivoloso a causa di neve o ghiaccio), l'uso improprio di presidi/ausili o di eventuali contenzioni, l'abbigliamento non congruo, l'uso di farmaci sedativo-ipnotici, ma anche antidepressivi, antipertensivi ed antiaritmici. Fattori precipitanti possono essere la presenza di delirium, disturbi comportamentali o di malattie febbrili, la riacutizzazione di malattie croniche.

Un intervento mirato su ognuno di questi fattori potrebbe ridurre notevolmente il rischio di caduta. Numerosi studi hanno dimostrato come la riabilitazione motoria, il trattamento per l'osteoporosi e il monitoraggio della terapia farmacologica, con particolare attenzione ai farmaci attivi sul sistema nervoso centrale, possano ridurre notevolmente il rischio di cadute e limitare il numero di complicanze^(9,10).

Prevenzione primaria delle cadute

La prevenzione delle cadute rappresenta il metodo più efficace per ridurre l'incidenza delle cadute e delle fratture da fragilità e pertanto, al di là dei necessari provvedimenti terapeutici, occorre affrontare questo problema, considerando il progressivo invecchiamento della popolazione e i dati epidemiologici che riportano percentuali elevate di cadute negli ultra-sessantacinquenni. Dal punto di vista normativo, in Italia, il Ministero

della Salute, in collaborazione con le Regioni e le Province autonome, è impegnato fin dal 2005 nella stesura e diffusione di “Raccomandazioni” per la prevenzione di eventi sentinella, tra i quali la caduta. Nell’ambito di questo progetto, è stata redatta, nel novembre 2011, la Raccomandazione n. 13, condivisa con il Comitato Tecnico delle Regioni per la Sicurezza del paziente, per la prevenzione e la gestione della caduta del paziente nelle strutture sanitarie. Tali raccomandazioni sono state recepite dalle singole Regioni, compreso il Piemonte, ove recentemente (27 gennaio 2014) è stata approvata la Determina n. 45 “Linee di indirizzo e informazioni utili per la prevenzione delle cadute nelle strutture sanitarie”, in conformità con l’Azione 18.1.6 del PP.OO. 2013-2015. Il progetto tematico “Prevenzione delle cadute nelle strutture sanitarie”, di cui all’Azione 18.1.6 del PP.OO. 2013-2015, si pone l’obiettivo di fornire agli operatori del Sistema Sanitario Regionale strumenti utili al fine di ridurre il rischio di caduta del paziente, tra i quali “per la prevenzione del rischio cadute da carenza informativa, opuscoli tipo per gli utenti e informazioni ai pazienti ed ai famigliari che prestano loro assistenza sui rischi derivanti da comportamenti non idonei in relazione allo stato di salute”.

Dal punto di vista clinico, in considerazione dei molteplici fattori di rischio, è importante eseguire un’attenta valutazione multidimensionale ed individualizzata del rischio caduta, soprattutto se si tratta di persone anziane e fragili, eventualmente integrata dall’uso di apposite scale. Per la valutazione del rischio, infatti, secondo le “Linee guida per la prevenzione delle cadute da incidente domestico negli anziani”, vengono utilizzati alcuni test specifici come la Berg Balance Scale (BBS), la Timed Up and Go (TUG) e la Tinetti Balance⁽¹¹⁾, che sono di semplice esecuzione, breve durata e ripetibilità. Inoltre, è fondamentale che operatori sanitari, pazienti e familiari/caregiver acquistino la consapevolezza del rischio di caduta e collaborino all’applicazione di strategie multifattoriali. Gli interventi educativi e la formazione del personale sanitario devono pertanto rappresentare due capisaldi dei percorsi di prevenzione.

Qui di seguito verranno presi in considerazione alcuni tra i principali interventi da attuare a scopo preventivo.

– **Attività fisica**

Una buona attività fisica costituisce il principale fattore di protezione dalle cadute, migliorando nello specifico la capacità di equilibrio e di coordinazione dei movimenti; i pazienti dovrebbero essere stimolati ad utilizzare al meglio le proprie abilità e potenzialità residue. Qualora ciò

risultati complicato a causa di una persistente “paura di cadere”, è necessario provvedere a far superare loro questo timore, anche attraverso interventi educativi, allo scopo di favorire il più possibile la loro autonomia in collaborazione con personale esperto (es fisioterapisti e terapisti occupazionali). Le modalità di esercizio più efficaci prevedono programmi che coinvolgono l’equilibrio, la forza muscolare, la flessibilità e la resistenza fisica. Tali programmi dovrebbero essere eseguiti con una certa frequenza e in modo regolare^(12,13).

– **Supplementazione di Vitamina D**

Al di là dei benefici effetti della Vitamina D sulla salute dell’osso, è stato dimostrato che integrare la dieta con la vitamina D può ridurre il rischio di caduta del 22%⁽¹⁴⁾. In particolare, mentre una recente revisione della letteratura su questo tema ha mostrato come la supplementazione di vitamina D, con o senza calcio, non riduca il rischio di cadute in anziani non selezionati che vivono in comunità, risultati significativi sono stati rilevati nel caso di pazienti con deficit di vitamina D, nei quali la sua supplementazione riduce il rischio di caduta del 43% ed il numero dei soggetti caduti del 35%⁽¹⁵⁾.

– **Uso di farmaci**

Nelle persone anziane è assai frequente riscontrare l’assunzione contemporanea di numerosi farmaci, la cui combinazione può contribuire ad aumentare il rischio di cadute. La rivalutazione della terapia assunta dal paziente e la riduzione del numero di farmaci deve essere considerata una pratica routinaria e determinante per la prevenzione delle cadute. Già nel 1999 Campbell et al. dimostrarono che la graduale riduzione di farmaci psicotropici riduce la percentuale di cadute⁽¹⁶⁾. Ne deriva che i pazienti in terapia con farmaci che provocano un’alterazione dello stato psicofisico, nonché le associazioni di 4 o più farmaci, devono essere monitorati, ed è necessario informare il paziente ed i caregiver circa gli effetti della terapia in ordine al rischio di cadute.

– **Interventi chirurgici**

In gruppi selezionati di pazienti con patologie specifiche, il trattamento chirurgico può essere una soluzione alternativa per ridurre il numero di cadute. Ad esempio, nei pazienti affetti da ipersensibilità del seno carotideo, l’impianto di un PaceMaker riduce di due terzi il rischio di cadute⁽¹⁷⁾, mentre rimuovere chirurgicamente la cataratta riduce tale rischio del 34%⁽¹⁸⁾.

– Strategie ambientali

La valutazione del rischio ambientale è molto importante potendo comportare fino al 44% di riduzione del rischio di caduta. In particolare, in tutti gli spazi abitativi è opportuno rimuovere ogni tipo di ingombro, eliminare i tappeti e gli arredi bassi in cui sia possibile inciampare, e più in generale ridurre il disordine ed evitare di lucidare i pavimenti. Inoltre, sarebbe assai utile assicurare un'adeguata illuminazione durante la notte, soprattutto lungo il tragitto da e per il bagno, dove è importante installare maniglie di supporto e usare tappetini antiscivolo in gomma nella vasca/doccia. Sono invece sconsigliati i tappetini di stoffa ai piedi del lavabo o dei sanitari.

Per quanto riguarda gli spazi esterni, è opportuno mantenere integri i marciapiedi, installare i passamano lungo le scale o eventuali gradini, provvedere ad un'illuminazione adeguata nei pressi dei portoni e nei viottoli di accesso alle abitazioni^(19,20).

– Precauzioni personali

Semplici interventi come usare pantofole della giusta misura e senza tacco, evitare di camminare con le sole calze e usare preferibilmente scarpe idonee senza lacci può ridurre il rischio di cadute del 58%^(21,22).

Prevenzione del rischio di frattura

Le fratture nell'anziano sono un'importante causa di morbilità. Esse, infatti, sono spesso seguite da sindromi dolorose, limitazioni funzionali, contusioni, ferite superficiali, ematomi ed elevata mortalità. Le fratture più temibili sono quelle del femore, non tanto per l'intervento chirurgico, quanto per il rischio conseguente all'immobilizzazione che può determinare perdita dell'autonomia personale e causare l'istituzionalizzazione del paziente.

Le fratture sono per la maggior parte conseguenti a traumi, ma la diffusa alterazione della struttura scheletrica fa sì che l'intensità del trauma necessaria ad una frattura sia spesso inferiore rispetto al normale o addirittura assente, con conseguente comparsa di "fratture patologiche".

L'osteoporosi è una diffusa malattia dello scheletro caratterizzata da un'alterazione della micro-architettura del tessuto scheletrico, cui consegue un aumento della fragilità dell'osso e del rischio di frattura: la prevalenza delle fratture è in costante incremento ed è favorita dalla maggiore propensione alle cadute⁽²³⁾.

Sulla base delle attuali evidenze scientifiche, sono attualmente disponibili diverse opzioni per il trattamento dell'osteoporosi. Pare opportuno precisare che, sul piano pratico, occorre anzitutto procedere ad un corretto inquadramento diagnostico, effettuando la densitometria ossea con tecnologia adeguata; in secondo luogo è necessario escludere la presenza di osteoporosi secondarie (Malattie delle Paratiroidi, della Tiroide, dell'Apparato digerente, in particolare la frequentissima, anche negli adulti, Malattia celiaca, l'Insufficienza renale, l'Ipercalciuria idiopatica, l'Ipovitamionosi D ecc.), la cui frequenza è spesso sottovalutata. L'esame densitometrico deve rappresentare il punto di partenza di un ragionamento diagnostico ad ampio raggio che comprende la valutazione dei fattori di rischio e l'esecuzione delle indagini biochimiche atte ad identificare le forme di osteoporosi secondaria, nonché, nell'ambito di una forma primitiva, definire meglio il quadro metabolico; infine, una volta formulata la diagnosi di osteoporosi primitiva, sarà ancora necessario procedere alla valutazione del rischio fratturativo utilizzando sistematicamente algoritmi validati (FRAXe DeFRA). Infine, sulla base dell'entità del rischio fratturativo, si potrà scegliere il medicamento più adatto in rapporto all'età del/della paziente, della presenza o meno di disturbi vasomotori, della tollerabilità generale e gastrointestinale, della presenza nella storia clinica di fenomeni tromboembolici o di neoplasie ormono dipendenti⁽²⁴⁾.

Per il trattamento dell'Osteoporosi sono disponibili numerosi approcci terapeutici con i seguenti farmaci, appartenenti a diverse classi farmaceutiche, che si sono dimostrati efficaci nel ridurre l'incidenza delle fratture in studi controllati ed in doppio cieco:

- **Bisfosfonati:** agiscono a livello osseo con un meccanismo anti-riassorbitivo riducendo l'attività degli osteoclasti: i più utilizzati per il trattamento dell'osteoporosi primitiva sono l'Alendronato, il Risedronato, l'Ibandronato (per os ed e.v.), il Clodronato e lo Zoledronato (per e.v.);
- **SERMs:** il Raloxifene ed il Bazedoxifene sono molecole non ormonali, che si sono dimostrate in grado di aumentare la massa ossea e di ridurre l'incidenza di fratture vertebrali; tale proprietà si estrinseca attraverso meccanismi agonisti ed antagonisti sui diversi recettori estrogenici nei vari tessuti ove sono presenti i loro recettori⁽²⁵⁾;
- **Ormone Paratiroideo:** il paratormone umano (sia la sua frazione 1-34 che la molecola intera 1-84) somministrato in iniezioni quotidiane si è dimostrato efficace nel ridurre il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali, con un meccanismo di tipo anabolico sugli osteoblasti;

- **Stronzio ranelato**: si è dimostrato in grado di ridurre significativamente l'incidenza delle fratture nell'osteoporosi postmenopausale, agendo sull'osso con un duplice meccanismo: esso infatti, accanto all'azione anti-risorbitiva, presenta anche un effetto stimolante l'attività osteoblastica. Presenta tuttavia alcune limitazioni d'uso per la possibile insorgenza di effetti collaterali a livello dell'apparato cardio-vascolare;

Viene qui indicata solo la evidenza di tipo 1 associata a commenti caso per caso.
Bisfosfonati (per le formulazioni in commercio registrate per il trattamento dell'osteoporosi):

Livelli di Evidenza

Intervento farmacologico	Obiettivo terapeutico			
	BMD	Fx - vert	Fx - non vert	Fx - Femorali
alendronato	1	1	1	1
clodronato 800 mg/die/os	1	1	1	
etidronato	1	1		
ibandronato	1	1	1*	
risedronato	1	1	1	1
zoledronato	1	1	1	1

* = Evidenza derivata da studi post hoc o da meta-analisi (vedi testo).

Altre terapie

Intervento farmacologico	Obiettivo terapeutico			
	BMD	Fx - vert	Fx - non vert	Fx - Femorali
teriparatide	1	1	1	
PTH 1-84	1	1		
stronzio ranelato	1 [§]	1	1	1*
terapia ormonale sostitutiva [°]	1	1	1	1
raloxifene	1	1		
bazedoxifene	1	1		
denosumab	1	1	1	1

[§] = Influenzata dal maggior peso molecolare dello stronzio.
* = Evidenza derivata da studi post hoc (vedi testo).
[°] = Per i suoi effetti collaterali non è più indicata per la terapia dell'osteoporosi.

Tabella I. Livelli di evidenza dei farmaci utilizzabili nell'osteoporosi post-menopausale.

- **Denosumab:** è un anticorpo monoclonale umano assai efficace per il trattamento dell'osteoporosi che agisce complessando il RANK Ligando, proteina che agisce come segnale primario nella promozione della rimozione ossea legandosi al recettore RANK e riducendo in tal modo l'attività osteoclastica. La somministrazione per via s.c. a cadenza semestrale ne garantisce una maggiore compliance⁽²⁶⁾;
- **Calcio e Vitamina D:** in considerazione della elevata prevalenza di Ipvitaminosi D nella popolazione anziana, particolarmente rilevante in Italia, è di fondamentale importanza raggiungere adeguati livelli di Vitamina D che presenta documentati effetti positivi sia sull'osso che su altri tessuti: un nostro studio multicentrico che ha coinvolto circa 700 donne di età compresa tra 60 e 80 anni ha infatti evidenziato livelli di 25OH Vitamina D inferiori a 5 ng/ml nel 27% ed inferiori a 12,5 ng/ml nel 76% delle donne esaminate con una significativa correlazione inversa tra i livelli di 25OH Vitamina D e di PTH⁽²⁷⁾. Inoltre, tutti gli studi pre-registrativi di questi farmaci hanno incluso l'apporto supplementare di calcio e di Vitamina D nel loro disegno sperimentale sia nel gruppo di pazienti trattati che nel gruppo in placebo; si può pertanto affermare che non si conosce l'efficacia di questi farmaci se non somministrati in associazione con Calcio e Vitamina D: tale raccomandazione si ritrova peraltro esplicitata a supporto nella Nota 79 che regola in Italia la rimborsabilità di questi farmaci. La necessità di tale associazione è stata confermata in numerosi studi ed in particolare è stato dimostrato che l'integrazione con Calcio e Vitamina D determina una significativa riduzione dell'incidenza di fratture, mentre il solo calcio è privo di efficacia.

Le Tabelle I e II riassumono, per ciascun farmaco preso in esame, i livelli di evidenza differenziati per i vari obiettivi terapeutici rispettivamente in

Livelli di Evidenza

Intervento farmacologico	Obiettivo terapeutico			
	BMD	Fx - vert	Fx - non vert	Fx - Femorali
alendronato	1	2		
risedronato	1	2		
zoledronato	1	2		
teriparatide	1	2		

Tabella II. Livelli di evidenza dei farmaci utilizzabili nell'osteoporosi maschile.

relazione all'Osteoporosi post-menopausale ed all'Osteoporosi Maschile (Linee Guida SIOMMMS 2012)⁽²⁸⁾.

Conclusioni

Le cadute nell'anziano rappresentano spesso la spia di una condizione patologica (evento sentinella) e una caduta precedente triplica il rischio di cadute successive. Le conseguenze possono essere varie e complesse, sia in termini di disabilità fisica che di gravi ripercussioni psicologiche e comportamentali. Le cadute pertanto vanno considerate tra le sindromi geriatriche e un rapido riconoscimento dei fattori di rischio e dei possibili fattori precipitanti risulta fondamentale per la realizzazione di idonei interventi di prevenzione. Tali interventi dovrebbero includere l'esercizio fisico sistematico, le opportune indagini diagnostiche, gli accorgimenti ambientali, la supplementazione con Calcio e Vitamina D, la revisione periodica delle terapie e la rimozione degli impedimenti fisici. Numerosi studi hanno già dimostrato l'efficacia della prevenzione specie se si tratta di interventi multifattoriali individualizzati sul singolo soggetto ed inseriti all'interno di una valutazione multidimensionale.

BIBLIOGRAFIA

1. Tinetti ME, Williams CS. *Falls, injuries due to falls, and the risk of admission to a nursing home*. N Engl J Med. 1997; 337: 1279-1284.
2. Yap LKP, Au SYL, Ang Yh, Ee CH. *Nursing home fall: a local perspective*. Annals of the Accademic of Medicine Singapore. 2003; 32:795-800.
3. Di Fabio RP, Greany JF, Emasithi A, Wyman JF. *Eye-head coordination during postural perturbation as a predictor of falls in community-dwelling elderly women*. Arch Phys Med Rehabil. 2002; 83: 942-951.
4. Vassallo M, Sharma JC, Allen SC. *Characteristics of single fallers and recurrent fallers among hospital in patients*. Gerontology. 2002; 48: 147-150.

5. Pitidis A, Giustini M, Taggi F. *La sorveglianza degli incidenti domestici in Italia*. ISS,O5/AMPP/AC/624. In "Joint Commission for Accreditation of Hospital Organizations. Sentinel events statistics", 2005. <http://www.iss.it/binary//ampp/cont/RelazioneSiniaca.1132846801.pdf>.
6. Kerse N, Butler M, Robinson E, Todd M. *Wearing slippers, falls and injury in residential care*. Aust N Z J Public Health. 2004; 28: 180-187.
7. Friedman SM, Munoz B, West SK, Rubin GS, Fried LP. *Falls and fear of falling: which comes first? A longitudinal prediction model suggests strategies for primary and secondary prevention*. J Am Geriatr Soc. 2002; 50: 1329-1335.
8. Rubenstein LZ, Josephson KR. *The epidemiology of falls and syncope*. Clin. Geriatr Med. 2002; 18: 141-158.
9. Tinetti ME. *Preventing falls in elderly persons*. N Engl J Med. 2003; 348: 41-49.
10. Close J, Ellis M, Hooper R, Glucksman E, Jackson S, Swift C. *Prevention of falls in the elderly trial (PRoFET): a randomised controlled trial*. Lancet. 1999; 353: 93-97.
11. Brigoni P, De Masi S, Di Franco M, Rinonapoli G, Romanini E, Sampaolo L, Torre M, Turchetti G, Vanacore N. *Prevenzione delle cadute da incidente domestico negli anziani*. In "Programma nazionale per le linee guida (PNLG)" 2007. http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_incidenti_domestici.pdf.
12. Clemson L, Cumming RG, Kendig H, Swann M, Heard R, Taylor K. *The effectiveness of a community-based program for reducing the incidence of falls in the elderly: a randomized trial*. J Am Geriatr Soc. 2004; 52: 1487-1494.
13. Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC, Lamb SE, Cumming RG, Rowe BH. *Interventions for preventing falls in elderly people*. Cochrane Database Syst Rev. 2003; 4: CD000340.
14. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett CW, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, Wong JB. *Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis*. JAMA 2004; 291: 1999-2006.
15. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. *Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals*. Osteoporos Int. 2009; 20: 315-22.
16. Campbell AJ, Robertson MC, Gardner MM, Norton RN, Buchner DM. *Psychotropic medication withdrawal and a home-based exercise program to prevent falls: a randomized, controlled trial*. J Am Geriatr Soc. 1999; 47: 850-3.
17. Kenny RA, Richardson DA, Steen N, Bexton RS, Shaw FE, Bond J. *Carotid sinus syndrome: a modifiable risk factor for nonaccidental falls in older adults (SAFE PACE)*. J Am Coll Cardiol. 2001; 38: 1491-6.
18. Harwood RH, Foss AJ, Osborn F, Gregson RM, Zaman A, Masud T. *Falls and health status in elderly women following first eye cataract surgery: a randomised controlled trial*. Br J Ophthalmol. 2005; 89: 53-9.
19. Rubenstein LZ. *Falls in older people: epidemiology, risk factors and strategies for prevention*. Age and Ageing 2006; 35-S2.
20. Salsi A, Natali M, Cenni A, Galetti C. *Falls prevention among older adults living in community: a feasibility assessment*. G Gerontol 2010; 58: 87-94.
21. Karlsson MK, Vonschewelov T, Karlsson C, Cöster M, Rosengen BE. *Prevention of falls in the elderly: a review*. Scand J Public Health. 2013; 41: 442-454.

22. Karlsson MK, Magnusson H, von Schewelow T, Rosengren BE. *Prevention of falls in the elderly – a review*. Osteoporos Int. 2013; 24: 747-762.
23. Isaia GC, Fornelli G, Panico A. *L'osteoporosi nell'anziano*. In “Manuale Breve di Geriatria”, 2012: 415-422, Ed. Società Editrice Universo.
24. Isaia GC. *Le malattie del metabolismo minerale. Guida pratica alla gestione operativa*. Centro Scientifico Editore, 2000, Torino.
25. Komm BS, Mirkin S. *An overview of current and emerging SERms*. J Steroid Biochem Mol Biol. 2014; 143C: 207-222.
26. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C, FREEDOM Trial. *Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with osteoporosis*. N Engl J Med. 2009; 361: 756-765.
27. Isaia G, Giorgino R, Rini GB, Bevilacqua M, Maugeri D, Adami S. *Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors*. Osteoporos Int. 2003; 14: 577-582.
28. SIOMMMS (Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro). *Linee guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi*. http://www.siomms.it/downup/LINEE_GUIDA_DIAGNOSI_PREVENZIONE_TERAPIA_OSTEOPOROSI_2012.pdf.

**EPIDEMIOLOGIA DELL'INVECCHIAMENTO:
FATTORI PROTETTIVI E DI RISCHIO
ASSOCIATI ALLA LONGEVITÀ**

Alessandra marengoni^{1,2}, Diana Bertoni¹, Debora Rizzuto²

¹ Unità di Medicina I-Geriatria - Spedali Civili
Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali - Università degli Studi di Brescia

² Aging Research Center - Karolinska Institutet - Stockholm, Sweden

Parole chiave: *Invecchiamento*
Longevità
Fattori protettivi
Fattori di rischio

Key words: *Aging*
Longevity
Protective factors
Risk factors

Riassunto

Negli ultimi 50 anni, i miglioramenti ambientali e sociali e i progressi della medicina hanno avuto come risultato un incremento della speranza di vita per la popolazione adulta e anziana. Tale transizione demografica è stata accompagnata da una transizione epidemiologica; infatti, circa l'80% delle persone sopra i 65 anni ha almeno una malattia cronica e il 50% ha almeno due malattie croniche. Pertanto, vi è un urgente bisogno di capire meglio il processo di invecchiamento con l'obiettivo finale di migliorare la salute e la qualità della vita delle persone anziane. Tra i fattori legati alla longevità vi è il genere: è riconosciuto ormai che le donne vivono più a lungo degli uomini, anche se le ragioni non sono completamente capite. Sono state fatte diverse ipotesi che possono essere raggruppate in due grandi categorie: fattori esterni (sociali, culturali, comportamentali e ambientali) e costituzionali (biologici e genetici). Anche un migliore stato socio-economico si associa alla longevità. Tra i vari indicatori quali educazione, attività lavorativa, introiti e benessere, l'educazione è quello che si associa di più ad una riduzione della

mortalità. Per quanto riguarda il fumo di sigaretta, gli studi sono concordi nel riscontrare un aumento di mortalità legato nelle persone con più di 60 anni mentre gli studi sui grandi anziani sono in disaccordo. Diversi studi hanno riportato nella popolazione anziana una associazione ad U fra il consumo di alcol e la mortalità che è maggiore sia negli astemi che in chi abusa di alcol. Per quanto riguarda l'attività fisica, studi recenti mostrano come anche dopo i 75 anni gli stili di vita come l'attività fisica sono associati ad una più lunga sopravvivenza. Il contributo del patrimonio genetico alla longevità e all'invecchiamento probabilmente è dato da geni diversi, ognuno dei quali dà un contributo modesto. Studi sui gemelli dimostrano che il contributo dei geni alla speranza di vita non supera il 20-30%. Infine, ricerche innovative suggeriscono che una modesta restrizione calorica potrebbe essere associata alla longevità.

Summary

Over the past 50 years, the environmental and social improvements and advances in medicine have resulted in an increased life expectancy for the adult and older population. This demographic transition has been accompanied by an epidemiological transition; in fact, about 80% of people over 65 have at least one chronic disease and 50% had at least two chronic diseases. Therefore, there is an urgent need to better understand the aging process with the ultimate goal of improving the health and quality of life of older people. Among factors related to longevity, there is gender: it is well-known that women live longer than men, although the reasons are still not fully understood. There have been a number of hypotheses that can be classified into two broad categories: external factors (social, cultural, behavioral and environmental) and constitutional (biological and genetic). Socio-economic status is associated with longevity. Among various indicators such as education, employment, income and welfare, education is the one most associated with a reduction in mortality. With regard to cigarette smoking, studies have generally agreed that increased mortality is seen in people over the age of 60 while studies on the oldest old are controversial. Several studies have reported an U-shaped association in the elderly population between alcohol consumption and mortality that is higher in both non-drinkers and in those who abuse alcohol. Regarding physical activity, recent studies have shown that even after 75 years of age lifestyles such as physical activity are associated with longer survival. The contribution of heritability on longevity and aging probably is given by different genes. Twin studies showed that the contribution of genes to the life expectancy does not exceed 20-30%. Finally, innovative research suggest that a modest caloric restriction may be associated with longevity.

Nel 1985 un comunicato ONU informa che a livello mondiale i soggetti con più di 60 anni superano quelli con meno di 20 anni. È noto che negli ultimi 50 anni, i miglioramenti ambientali e sociali e i progressi della medicina abbiano avuto come risultato un incremento della speranza di vita per la popolazione adulta e anziana (Figura 1). La popolazione anziana (60 anni e più) sta crescendo a un ritmo molto più veloce rispetto alla popolazione totale del mondo. Fino al 1975 il tasso medio annuo di crescita del numero di persone di età compresa tra 60 e più anni era simile al tasso di crescita della popolazione totale (circa 1,8%). Da allora, il tasso di crescita annuale della popolazione anziana è aumentata più velocemente di quello della popolazione totale e oggi è circa il 2,6%, più del doppio di quello della popolazione totale (1,2%). Per il periodo 2025-2030, le proiezioni indicano che la popolazione anziana potrebbe crescere circa 4 volte più rapidamente della popolazione totale⁽¹⁾. Inoltre, dal momento che l'aumento della speranza di vita (= numero medio di anni che una persona ad una specifica età può aspettarsi di vivere, assumendo che la mortalità età-specifica rimanga

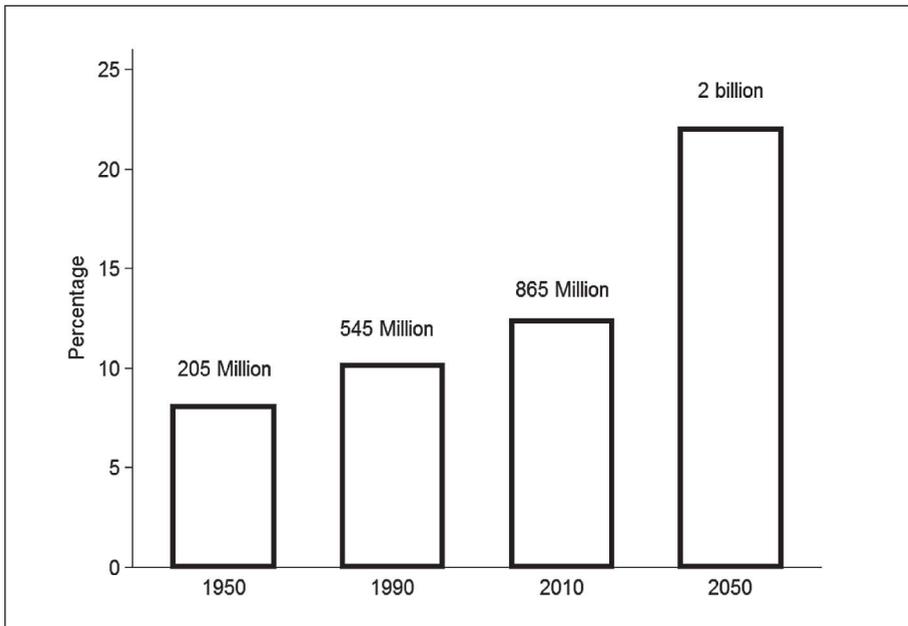


Figura 1. Percentuale della popolazione con 60 o più anni in tutto il mondo, 1950-2050.

Fonte del dato: United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division.

costante) è stato lineare nei secoli passati e che le traiettorie di speranza di vita non sembrano essere in prossimità di un maximum, uno studio condotto da Christensen et al.⁽²⁾ prevede che più del 50% dei bambini nati nel 2000, nella maggior parte dei paesi occidentali e in Giappone, diventeranno centenari.

A causa del trend positivo nella speranza di vita, la questione su come si vive, non solo più a lungo, ma anche se più in salute deve essere urgentemente affrontata. In Europa, come in molti altri paesi, il futuro stato di salute della popolazione verrà infatti fortemente influenzato dall'invecchiamento della popolazione stessa. Infatti, nel 2011 un altro comunicato ONU informa che per la prima volta nella storia dell'uomo il peso sanitario delle malattie croniche supera quello delle malattie infettive. Circa l'80% delle persone sopra i 65 anni ha almeno una malattia cronica e il 50% ha almeno due malattie croniche. L'onere finanziario causato da queste malattie è già preoccupante, ma se le tendenze attuali continueranno rischia di diventare catastrofico in un prossimo futuro sia per i bilanci pubblici che per le singole famiglie. Poiché tale transizione epidemiologica è strettamente legata a quella demografica, vi è un urgente bisogno di capire meglio il processo di invecchiamento con l'obiettivo finale di migliorare la salute e la qualità della vita delle persone anziane. Per tale motivo, già da diversi anni sono in corso studi di popolazione longitudinali per seguire nel tempo adulti e anziani e tracciare i cambiamenti del loro stato di salute nel tempo e identificare i fattori più importanti per un buono stato di salute e di qualità della vita in età geriatrica. Il processo di invecchiamento è molto complesso, inizia alla nascita e prosegue fino alla morte. Innanzitutto, la definizione comune è che una persona sia considerata 'anziana' quando compie 65 anni. Suddivisioni comuni sono anche tra i cosiddetti 'young old' (65-74 anni), 'middle old' (75-84 anni) e the 'oldest old' (85+ anni). Cosa è successo nel 20° secolo in queste fasce della popolazione? La transizione epidemiologica caratterizzata dalla riduzione di molte malattie infettive epidemiche è stato controbilanciata da un aumento costante di malattie croniche soprattutto negli anziani. Molte di queste condizioni croniche sono associate a cambiamenti importanti negli stili di vita e sono la conseguenza di una esposizione a fattori di rischio durante il corso dell'esistenza. Quindi non è insolito per una persona che ha raggiunto l'età pensionabile avere almeno due condizioni croniche, quali malattie cardiovascolari, neurodegenerative e oncologiche, che sono anche le principali cause di morte oggi⁽³⁾. Attualmente, ci sono diverse teorie su ciò che sta accadendo e che accadrà nella salute delle persone anziane. La teoria della 'compressione della morbilità', avanzata da James Fries⁽⁴⁾, ipotizza che il

periodo della vita trascorso in malattia possa essere compreso in un periodo breve di tempo prima della morte, se l'età di insorgenza della prima malattia cronica può essere ritardata il più possibile. Questa ipotesi contrasta con l'idea che se il progresso della medicina allunga la vita di persone con patologie croniche e invalidanti, ma non riduce l'incidenza di queste condizioni, la salute della popolazione si deteriora (la cosiddetta teoria di 'espansione della morbilità'). Infine, nel 1982, Manton propose una teoria chiamata 'dynamic equilibrium' in cui ipotizza che accanto ad una riduzione della mortalità si raggiungerà anche una riduzione nella velocità di deterioramento degli organi e degli apparati dell'uomo⁽⁵⁾. Questo avrebbe come risultato quello di avere più malattie ma di severità minore.

Modelli di invecchiamento

Negli ultimi anni sono stati proposti diversi modelli per tentare di spiegare il processo di invecchiamento (Tabella 1). Nel 2005 Kirkwood ha proposto un modello in cui l'accumulo durante la vita di danni a livello molecolare porterebbe all'invecchiamento⁽⁶⁾. A mano a mano che le cellule accumulano danni, il corpo esprime tali danni con lo sviluppo di sintomi, malattie e disabilità funzionale. La velocità e la severità di accumulo di tali danni dipende da condizioni quali lo stress, la nutrizione, gli stili di vita, l'ambiente. La salute in età geriatrica sarebbe quindi il risultato di numerose influenze ambientali quali fattori protettivi e di rischio che agiscono su un background biologico e genetico di ciascun individuo. Conoscere quindi quali siano i fattori di rischio e protettivi per vivere il più a lungo possibile in salute diventa di fondamentale importanza.

La parola longevità (lunga vita), viene da *longaevitās*, parola latina. La longevità è la capacità di sopravvivere oltre l'età media specie-specifica. Definizioni alternative di longevità si riferiscono al periodo tra la nascita e la morte di un individuo, cioè, alla durata massima effettivamente raggiunta. La persona più anziana mai, secondo i documenti verificabili, era una donna francese di nome Jeanne Calment, che morì nel 1997 all'età di 122 anni⁽⁷⁾. Vite così eccezionalmente lunghe ci fanno chiedere: Qual è il segreto? I geni? Cosa fa la differenza? È il luogo dove la gente vive o il modo in cui vivono? È una cosa che fanno o qualcosa che non fanno? Diversi studi indicano che la longevità riflette una varietà di fattori sottostanti, tra cui la genetica, l'ambiente e i fattori medici. Contiene anche una componente stocastica che risulta dalla interazione tra le singole probabilità di sopravvivere e gli imprevisti che si verificano nel corso della vita. È comunemente accettato

che il background genetico spieghi circa il 20-30% della variabilità nella longevità⁽⁸⁾, la componente stocastica circa il 20%⁽⁹⁾, e i fattori ambientali il restante 50-60%.

Intrinseche	<ul style="list-style-type: none"> – Mutazione somatica: danno genetico da ambiente si accumula nel tempo, producendo mutazioni. – Mutagenesi intrinseca: mutazioni spontanee si verificano nel tempo. – Alterata riparazione DNA: i meccanismi di riparazione del DNA sono alterati. – ‘Error catastrophe’: errori random si verificano nella sintesi proteica del DNA e RNA.
Estrinseche	<ul style="list-style-type: none"> – Danno da radicali liberi: l’invecchiamento è il risultato del danno a DNA e proteine da parte di molecole che contengono elettroni spaiati. Queste specie altamente reattive sono il risultato di una varietà di processi metabolici e normalmente sono inibiti da meccanismi di difesa antiossidante cellulari intrinseci.
Geneticamente determinate	<ul style="list-style-type: none"> – Neuroendocrine: la associazione fra età e alterazione funzionale dell’asse ipotalamo-ipofisi-surrene risulta in un fenotipo di anziano ‘fragile’. – Immunitarie: l’involuzione del timo e il declino immunitario sono una chiave regolatrice dell’invecchiamento. La teoria è supportata dal fatto che la restrizione calorica si associa al mantenimento della funzione immunitaria così come ad una maggiore sopravvivenza.

Tabella I. *Principali teorie sull’invecchiamento*⁽¹⁰⁾.

Determinanti di longevità

Il genere

È riconosciuto ormai che le donne vivono più a lungo degli uomini, anche se le ragioni non sono completamente capite. Sono state fatte diverse ipotesi che possono essere raggruppate in due grandi categorie: fattori esterni (sociali, culturali, comportamentali e ambientali) e costituzionali (biologici e genetici)^(11,12). Un’ipotesi può riguardare il fatto che le donne siano meno esposte a comportamenti a rischio, anche se negli ultimi anni questa differenza si è molto ridotta soprattutto per alcuni fattori di rischio

come il fumo di sigaretta. È stato proposto che la differenza nei cromosomi o nel genoma mitocondriale fra uomo e donna possa spiegare la diversa longevità. Altra ipotesi prende in considerazione la differenza di ormoni sessuali (estrogeni, progesterone, testosterone) che potrebbe essere alla base della diversa fisiologia di uomini e donne. Le donne hanno in media un più basso metabolismo basale e una più bassa temperatura corporea. Se alla nascita il rapporto uomo-donna è di 1 a 1, a 85 anni diventa di 4 a 6 e a 100 anni di 1 a 2. Bisogna comunque considerare che le varie ipotesi non sono necessariamente mutualmente esclusive, ma potrebbero contribuire in varia misura alla differenza di longevità fra uomini e donne e che al momento non vi sono forti evidenze che supportino come vera una ipotesi piuttosto che un'altra.

Fattori socioeconomici

Nel corso del ventesimo secolo i tassi di mortalità negli adulti si sono abbassati in tutti i paesi industrializzati. Tuttavia la mortalità è diminuita in modo diverso in base allo stato socioeconomico (SSE) della popolazione. Tra i vari indicatori di SSE quali educazione, attività lavorativa, introiti e benessere, l'educazione è la più studiata e quella che si associa di più ad una riduzione della mortalità⁽¹³⁾. La spiegazione risiede nel fatto che l'educazione aiuta l'individuo ad acquisire risorse e attitudini che influenzano la salute durante tutto l'arco della vita. Inoltre, persone con educazione più elevata tendono ad avere situazioni finanziarie migliori, vivere in quartieri meno malfamati ed avere una buona nutrizione. Infine, persone con basso SSE tendono ad avere stili di vita peggiori quali il fumo, l'abuso di alcol e una ridotta attività fisica.

Stili di vita

Le persone che vivono in Sardegna, Okinawa (Giappone) e Loma Linda (California) hanno una speranza di vita superiore rispetto a chi vive in altri paesi sviluppati. Queste persone hanno in comune stili di vita quali bassa attitudine al fumo, attività fisica costante e moderata, e una dieta ricca in frutta, verdura e grano integrale.

Fumo

Il fumo è un fattore di rischio per almeno 6 delle 10 più frequenti cause di morte al mondo: cardiopatia ischemica, malattie cerebrovascolari, cancro alla trachea, bronchi e polmoni, infezioni delle basse vie respiratorie e bronco pneumopatia cronica ostruttiva. Il fumo causa più di 5 milioni di morti all'anno

e per ogni persona che muore a causa del fumo, venti si ammalano di una malattia legata al fumo stesso⁽¹⁴⁾. Gli studi sono concordi nel riscontrare un aumento di mortalità legato al fumo nelle persone con più di 60 anni mentre gli studi sui grandi anziani sono in disaccordo. Una spiegazione possibile può essere che i nonagenari e i centenari potrebbero avere caratteristiche genetiche che li proteggono dai danni da fumo.

Consumo di alcol

Con il fumo e l'obesità, l'abuso di alcol è considerato tra le più importanti prevenibili cause di morte al mondo. Spesso gli studi hanno riportato anche nella popolazione anziana una associazione ad U fra il consumo di alcol e la mortalità che è maggiore sia negli astemi che in chi abuso di alcol^(15,16). Uno dei problemi dell'analisi del rapporto alcol-mortalità negli anziani è dato dal bias di sopravvivenza; persone con abuso di alcol muoiono prematuramente. Inoltre, vari cambiamenti biologici età-correlati possono rendere gli anziani più suscettibili agli effetti dell'alcol rispetto ai giovani e agli adulti. L'alcol può avere interazioni con le multiple malattie croniche da cui sono affetti gli anziani e con i numerosi farmaci che assumono.

Rete sociale

Una meta-analisi recente di 148 studi mostra che le relazioni sociali predicono la mortalità⁽¹⁷⁾. È ancora incerto quale tipo di relazione sociale sia più benefico. In circa la metà degli studi avere un coniuge o un partner risultava in una riduzione della mortalità. Le reti sociali possono influenzare la longevità attraverso vari meccanismi, per esempio gli stili di vita come l'attività fisica, o fornire supporto in caso di necessità (capitale sociale). Infine, una ricca rete sociale migliora la risposta neuroendocrina dell'individuo agli eventi stressanti.

Attività fisica

Sono diversi gli studi che suggeriscono che l'attività fisica possa ridurre la mortalità anche negli anziani, anche se sono difficilmente confrontabili nei risultati a causa delle diverse definizioni di attività fisica e di intensità dell'esercizio. Uno studio su 14000 anziani seguiti per 28 anni ha dimostrato che qualsiasi livello di attività fisica anche inferiore rispetto a quello raccomandato negli anziani è associato a una riduzione del rischio di morte⁽¹⁸⁾. Uno studio recente mostra come anche dopo i 75 anni gli stili di vita come l'attività fisica siano associati ad una più lunga sopravvivenza⁽¹⁹⁾.

L'attività fisica può contribuire alla longevità in vari modi; migliorando l'efficienza cardiovascolare, lo stato funzionale, lo stato sociale e le misure di coping.

Fattori genetici

Il contributo del patrimonio genetico alla longevità e all'invecchiamento probabilmente è dato da geni diversi, ognuno dei quali dà un contributo modesto. Non esiste infatti un gene della longevità ma un mosaico di geni ognuno dei quali gioca un piccolo ruolo. Alcuni geni si correlano con la longevità aumentando la predisposizione ad alcune malattie e a morte prematura, ma ancora non sappiamo in che modo i geni interagiscano con l'ambiente e con gli stili di vita. Studi sui gemelli dimostrano che il contributo dei geni alla speranza di vita non supera il 20-30%⁽²⁰⁾. Varianti del gene per l'apolipoproteina E si sono mostrate associate alla longevità probabilmente a causa della associazione con la Malattia di Alzheimer e le malattie cardiovascolari, con la minore sopravvivenza in chi presenta la variante epsilon 4⁽²¹⁾. I centenari sembrano essere dotati di meccanismi protettivi attivi con una aumentata capacità di repair a fronte di un accumulo di danno biologico comparabile a quello di altri soggetti.

Nutrizione

Ricerche condotte in epoca recente suggeriscono che una modesta restrizione calorica potrebbe essere associata alla longevità⁽²²⁾. Sulla scia dei risultati ottenuti dalla restrizione calorica negli animali, un gruppo di 50 volontari per sette anni ha ridotto volontariamente l'apporto calorico del 25-30% e i risultati sono stati spettacolari: tutti i fattori di rischio cardiovascolari sono migliorati drasticamente, il rischio di sviluppare un infarto cardiaco, un ictus cerebrale o una scompenso cardiaco è bassissimo. E anche i fattori metabolici associati a un aumentato rischio di cancro sono diminuiti.

Ma la ricerca è solo all'inizio. Circa il 30% degli animali sottoposti a restrizione calorica muoiono in età avanzata senza le patologie normalmente associate all'invecchiamento. Di contro, la maggioranza (94%) degli animali che seguono una dieta standard sviluppano o muoiono di una o più malattie croniche come cancro o patologie cardiache. In sintesi, in circa il 30-50% degli animali sottoposti a restrizione calorica, o che presentano mutazioni genetiche delle vie di segnale che regolano l'invecchiamento, la durata della vita in salute coincide con la durata della vita. Muoiono senza aver sviluppato nessuna malattia e senza aver sofferto.

Una sana alimentazione oltre alla restrizione calorica dovrebbe prevedere una forte riduzione dei cibi e delle bevande ricchi in calorie vuote e poveri di nutrienti come le bibite zuccherate, i dolci, il pane bianco, gli zuccheri semplici e fornire la giusta quantità di proteine che corrisponde a circa il 10% delle calorie giornaliere. La maggior parte degli abitanti dei paesi sviluppati consumano in media più del doppio della razione di proteine consigliate. L'elevata assunzione di proteine aumenta la produzione del fattore di crescita IGF1 con aumento del rischio di cancro e accelerazione dei processi di invecchiamento⁽²³⁾.

In conclusione, sebbene lo studio dell'invecchiamento sia una scienza giovane, molti progressi sono fatti ogni giorno dalla ricerca scientifica per capirlo e migliorarlo. Nonostante i molti problemi di ordine psicologico, biologico, fisico e socio-sanitario l'invecchiamento va comunque visto come l'espressione di un grande successo biologico che si è realizzato dentro di noi.

BIBLIOGRAFIA

1. United Nations Department of Economic and Social Affairs. *World Population Aging*. 2009, New York.
2. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. *Ageing populations: the challenges ahead*. *Lancet*. 2009; 374: 1196-208.
3. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. *Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature*. *Ageing Res Rev*. 2011; 10: 430-9.
4. Fries JF. *Aging, natural death, and the compression of morbidity*. *N Engl J Med*. 1980; 303: 130-5.
5. Manton KG. *Changing concepts of morbidity and mortality in the elderly population*. *Milbank Mem Fund Q Health Soc*. 1982; 60: 183-244.

6. Kirkwood TB. *Understanding the odd science of aging*. Cell. 2005; 120: 437-447.
7. Coles LS. *Demography of human supercentenarians*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2004; 59: B579-86.
8. Herskind AM, McGue M, Holm NV, Sorensen TI, Harvald B, Vaupel JW. *The heritability of human longevity: a population-based study of 2872 Danish twin pairs born 1870-1900*. Hum Genet. 1996; 97: 319-23.
9. Luciani F, Valensin S, Vescovini R, Sansoni P, Fagnoni F, Franceschi C, et al. *A stochastic model for CD8(+) T cell dynamics in human immunosenescence: implications for survival and longevity*. J Theor Biol. 2001; 213: 587-97.
10. Denduluri N, Ershler WB. *Aging biology and cancer*. Semin Oncol. 2004; 31: 137-148.
11. Austad SN. *Why women live longer than men: sex differences in longevity*. Gend Med. 2006; 3: 79-92.
12. Kirkwood T. *Why women live longer. Stress alone does not explain the longevity gap*. Sci Am. 2010; 303: 34-5.
13. Hummer R, Lariscy J. *Educational attainment and adult mortality*. In 'International Handbook of Adult Mortality', 2011: 241-261. Springer, The Netherlands.
14. World Health Organization. *WHO Report on the global tobacco epidemic, 2009. Implementing smoke-free environments*. 2009, Geneva.
15. Halme JT, Seppa K, Alho H, Poikolainen K, Pirkola S, Aalto M. *Alcohol consumption and all-cause mortality among elderly in Finland*. Drug Alcohol Depend. 2010; 106: 2012-8.
16. Gronbaek M, Deia A, Becker U, Hein HO, Schnohr P, Jensen G, et al. *Alcohol and mortality: is there a U-shaped relation in elderly people?* Age Ageing. 1998; 27: 739-44.
17. Holt-Lunstad J, Smith TB, Layton JB. *Social relationships and mortality risk. A meta-analytic review*. PLoS Med. 2010; 7: e100316.
18. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, Macera CA, Castaneda-Sceppa C. *Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports medicine and the American Heart Association*. Med Sci Sports Exerc. 2007; 39 (8): 1435-45.
19. Rizzuto D, Orsini N, Qiu C, wang H-X, Fratiglioni L. *Lifestyle, social factors, and survival after age 75: population based study*. BMJ. 2012; 345: e5568.
20. Herskind AM, McGue M, Holm NV, Sorensen TI, Arvald B, Vaupel JW. *The heritability of human longevity: a population-based study of 2872 Danish twin pairs born 1870-1900*. Hum Genet. 1996; 97: 319-323.
21. Rosvall L, Rizzuto D, Wang H-X, Winblad B, Graff C, Fratiglioni L. *APoE-related mortality: effect of dementia, cardiovascular disease and gender*. Neurobiol Aging. 2009; 30: 1545-1551.
22. Rizza W, Veronese N, Fontana L. *What are the roles of calorie restriction and diet quality in promoting healthy longevity?* Ageing Res Rev. 2014; 13: 38-45.
23. Fontana L, Hu FB. *optimal body weight for health and longevity: bridging basic, clinical, and population research*. Aging Cell. 2014; 13 (3): 391-400.

IL PROBLEMA EMERGENTE DELLA MULTIMORBILITÀ E DELLA POLITERAPIA NELL'ANZIANO

Alessandro Nobili¹, Luca Pasina¹, Pier mannuccio mannucci²

¹ Laboratorio di Valutazione della Qualità delle Cure e dei Servizi per l'Anziano
IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" - Milano

² Direzione Scientifica IRCCS Fondazione Cà Granda
Ospedale Maggiore Policlinico - Milano

Parole chiave: *Invecchiamento*
Anziani
multimorbilità
Politerapia

Key words: *Aging*
Elderly
multimorbidity
Polypharmacy

Riassunto

L'invecchiamento oltre a prolungare l'aspettativa di vita ha aumentato anche la prevalenza di soggetti affetti da malattie croniche, spesso multiple. È stato quindi coniato il termine di multimorbilità per definire quei soggetti in cui sono presenti due o più malattie croniche apparentemente indipendenti tra loro. La prevalenza della multimorbilità nei soggetti anziani è stata stimata intorno al 60%, ma è molto variabile in funzione dell'età e dei contesti considerati. La multimorbilità rende spesso necessario l'uso di farmaci multipli (politerapie), scelti in base ad evidenze cliniche per lo più ottenute da sperimentazioni cliniche controllate condotte nella maggior parte dei casi su soggetti giovani-adulti e affetti da una singola malattia. Inoltre, la politerapia può rappresentare nell'anziano un importante fattore di rischio per l'uso inappropriato dei farmaci, per errori terapeutici, per scarsa aderenza alle terapie, per sviluppare interazioni tra farmaci e/o reazioni avverse, per la comparsa di sindromi geriatriche (delirium, cadute, incontinenza, disturbi

alimentari, deterioramento cognitivo e disabilità) e non ultimo per un aumento dei costi assistenziali.

Di fronte a questa nuova transizione epidemiologica, il tradizionale approccio del medico e dei diversi sistemi sanitari, orientato principalmente alla cura delle singole malattie, non è più sostenibile e le stesse linee guida su cui si fonda la Evidence-Based Medicine, ancor troppo orientate alle singole patologie, non sono facilmente trasferibili e applicabili alla cura di questi malati. È quindi necessario modificare sostanzialmente l'attuale paradigma di presa in carico e cura di questi malati, che mette al centro le singole malattie, per spostarlo sul malato e sulla valutazione e gestione globale e multidisciplinare dei suoi problemi, nel contesto socio-culturale e abitativo in cui vive.

Abstract

The aging in addition to prolonging life expectancy has also increased the prevalence of chronic often multiple, diseases. Multimorbidity defines those subjects in which there are simultaneously two or more chronic diseases apparently independent each other. The prevalence of multimorbidity in the elderly has been estimated at around 60%, but it varies greatly depending on the age and the contexts considered. Multimorbidity is often related to the use of multiple drugs (polypharmacy), chosen on the basis of clinical evidence, that has been mainly obtained by controlled clinical trials conducted in many cases in subjects younger and suffering from a single disease. In addition, polypharmacy may represent in the elderly an important risk factor for the inappropriate use of drugs, medication errors, poor adherence to the treatment, to develop drug-drug interactions and/or adverse drug reactions, the development of geriatric syndromes (delirium, falls, incontinence, eating disorders, cognitive impairment and disability) and, last but not least, to increase welfare costs. In the face of this new epidemiological transition, the traditional approach of the physician and other healthcare delivery, mainly directed towards the treatment of individual disease, is no longer sustainable, and the same guidelines, produced by the application of the Evidence-Based Medicine, are still too oriented towards individual diseases, and are not easily transferable and applicable to the care of these frail and complex patients. Therefore, there is a need to change the current paradigm of care of these patients towards a comprehensive, multidisciplinary and integrated assessment and management of their clinical and social needs and problems in the socio-cultural context in which they live.

Premessa

Gli anziani rappresentano la frazione di popolazione che a livello globale ha subito il maggior tasso di crescita negli ultimi decenni: se agli inizi del '900 un individuo su 20 aveva 65 anni, oggi siamo arrivati a un soggetto su 6 e nel 2050 arriveremo ad uno su 4^(1,2). Il cambiamento demografico sarà ancora maggiore per i soggetti con 80 o più anni che diventeranno nel 2050 il 20-25% di tutta la popolazione nei paesi industrializzati⁽²⁾. Questo incremento dell'aspettativa di vita è il risultato di diversi fattori correlati da un lato al progresso della medicina, al miglioramento degli stili di vita, alla disponibilità di farmaci innovativi ed efficaci e alla implementazione di un migliore stato sociale.

Invecchiamento e multimorbilità

Il processo di invecchiamento coinvolge diversi meccanismi che interessano numerose funzioni biologiche, psicologiche, cliniche e sociali che sono regolate da fattori genetici e ambientali⁽³⁾. L'invecchiamento raramente si manifesta da solo; molto spesso si accompagna alla presenza di malattie croniche, deterioramento cognitivo e funzionale, isolamento sociale e aumentato rischio di fragilità. L'invecchiamento oltre a prolungare l'aspettativa di vita ha aumentato anche la prevalenza di soggetti affetti da malattie croniche. In queste situazioni quando si parla di pazienti con patologie croniche multiple, bisogna però fare attenzione e distinguere tra ciò che viene indicato come multimorbilità e comorbilità^(4,5). Infatti, nel primo caso, ci si riferisce a quei soggetti in cui sono presenti due o più malattie croniche contemporaneamente, che non necessariamente sono correlate o correlabili tra loro. Questo nuovo concetto, ha in molti casi soppiantato la vecchia definizione di Feinstein di comorbilità, ovvero la comparsa di complicanze durante il decorso di una malattia indice⁽⁶⁾.

La prevalenza della multimorbilità nei soggetti anziani è stata stimata intorno al 60%, ma è certamente maggiore negli individui di età superiore a 80 anni dove è stimata intorno all'80% ed è molto variabile in funzione dei contesti che vengono considerati: soggetti ambulatoriali, pazienti ospedalizzati o istituzionalizzati⁽⁵⁾. In Italia, nel 2012, la prevalenza di pazienti ultra-65enni affetti da patologie croniche ha raggiunto valori intorno al 35-40%, con valori intorno al 50% dei soggetti di età 75-85 anni e vicini al 65% negli anziani di ultra-85enni⁽⁷⁾. Ancora poco note e tuttora oggetto di studi su svariati fronti sono le modalità di insorgenza-sviluppo, la distribuzione, le combinazioni (clustering) della multimorbilità, i fattori di rischio genetici e/o ambientali e

l'impatto dei diversi cluster di polipatologie sulle aspettative e sulla qualità di vita di questi soggetti.

Il problema della politerapia

Di fronte a questa nuova transizione epidemiologica, il tradizionale approccio del medico e dei diversi sistemi sanitari, orientato principalmente alla cura delle singole malattie, non è più sostenibile e la Evidence-Based Medicine (EBM) su cui si fondano le stesse linee guida, ancor troppo orientate alle singole patologie, non è direttamente trasferibile e applicabile alla cura di questi malati. È quindi necessario un passaggio dall'attenzione e cura delle singole malattie alla presa in carico e cura del malato nel suo complesso, in funzione dei suoi bisogni e di priorità di cure condivise e nel contesto socio-culturale e abitativo in cui vive⁽⁸⁾.

L'approccio un farmaco-una malattia (Figura 1) nei pazienti con multimorbilità porta inevitabilmente all'uso di farmaci multipli (politerapie). Questi farmaci sono spesso scelti in base ad evidenze cliniche per lo più ottenute attraverso sperimentazioni cliniche controllate condotte nella maggior parte dei casi su soggetti giovani-adulti, spesso affetti da una

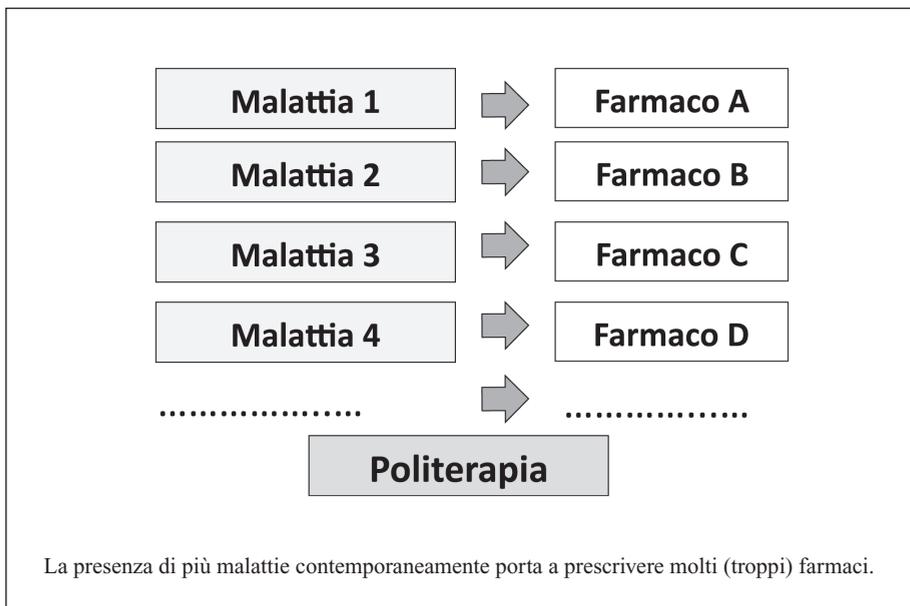


Figura 1. Lo stretto legame tra multimorbilità e politerapia.

singola malattia, con o senza comorbidità e/o multimorbidità⁽⁹⁾ Nel corso degli studi per lo sviluppo dei nuovi farmaci, l'età avanzata e la presenza di multimorbidità e politerapie sono troppo spesso fattori di esclusione. Inoltre, sperimentazioni cliniche in pazienti con polipatologie e politerapia non sono ad oggi frequentemente disponibili né facilmente disegnabili^(10,11). Ci troviamo quindi ad utilizzare cronicamente su pazienti molto anziani e molto compromessi dei farmaci che sono stati sperimentati su pazienti con età e caratteristiche molto diverse, con una scarsa conoscenza dei reali benefici e rischi in questi pazienti fragili.

Sebbene non esista una definizione assolutamente condivisa di politerapia, quella maggiormente utilizzata nella letteratura scientifica è quella che definisce l'uso concomitante di 5 o più farmaci⁽¹²⁾. Anche i dati di prevalenza sono molto variabili, in relazione ai contesti e alle popolazioni studiate: soggetti ambulatoriali, pazienti ospedalizzati o residenti in istituzioni geriatriche. Le evidenze raccolte in questi anni dal nostro gruppo di lavoro attraverso studi collaborativi con realtà ospedaliere (Registro REPOSI)⁽¹³⁾ e territoriali (Progetto EPIRAM-Anziani)⁽¹⁴⁾ hanno permesso di quantificare l'entità di questi fenomeni che ormai coinvolgono una quota rilevante di anziani (la politerapia intesa come 5 o più farmaci cronici è presente in oltre il 60-70% dei malati ospedalizzati in reparti di medicina interna e geriatria e in oltre il 30-40% dei pazienti anziani seguiti della medicina del territorio).

Invecchiamento, farmaci e rischi associati alla politerapia

Gli effetti dell'invecchiamento sulla farmacocinetica e farmacodinamica (Tabella I) sono complessi e dipendono da numerosi fattori, tra cui la composizione della massa corporea, lo stato di salute dei diversi organi e l'attività dei sistemi enzimatici^(15,16). Alcuni processi come l'assorbimento intestinale, la distribuzione o il legame alle proteine plasmatiche risultano solo scarsamente alterati, mentre altri come l'eliminazione renale risentono maggiormente dell'invecchiamento e possono comportare modificazioni importanti nella cinetica di un farmaco. L'effetto dell'età su altri parametri, come ad esempio il metabolismo epatico, è piuttosto variabile e non è ancora stato pienamente compreso e definito. Nel contesto clinico gli effetti dell'invecchiamento sui parametri farmacocinetici devono tenere in considerazione lo stato di salute degli organi, come ad esempio la possibile compromissione della funzionalità epatica e renale o la possibile fragilità del soggetto, che possono amplificare notevolmente qualunque effetto prodotto dall'età sulla cinetica di un farmaco. Infine con l'aumentare dell'età si

Organi e funzioni	Principali modificazioni nell'anziano	Conseguenze cliniche rilevanti
Apparato gastrointestinale Assorbimento	<ul style="list-style-type: none"> – Riduzione della superficie di assorbimento, aumento del tempo di svuotamento dello stomaco. – Aumento del pH gastrico. – Riduzione (40-50%) del flusso splancnico. – Alterazioni della motilità gastrointestinale e dell'efficienza di trasporto delle sostanze dall'intestino al sangue. 	<i>I farmaci d'uso più comune non subiscono modificazioni rilevanti dell'assorbimento.</i>
Distribuzione	<ul style="list-style-type: none"> – Riduzione della massa magra – Riduzione dei liquidi organici – Riduzione dell'albumina serica – Aumento dei grassi – Alterazione del legame alle proteine 	<i>Lo scompenso cardiaco, la disidratazione, l'edema o l'ascite, l'insufficienza epatica, la malnutrizione possono alterare la biodisponibilità dei farmaci.</i>
Fegato Metabolismo	<ul style="list-style-type: none"> – Riduzione (20-30%) del volume epatico – Riduzione (20-50%) del flusso sanguigno epatico – Riduzione dell'attività enzimatica (soprattutto della fase I del metabolismo) e degli enzimi inducibili 	<i>Non vi sono modificazioni importanti della funzionalità epatica. La capacità del fegato di inattivazione dei farmaci più comuni può essere alterata in modo significativo probabilmente solo in presenza di una concomitante patologia (per es. cirrosi epatica) ma non negli enzimi epatici.</i>
Rene Escrezione	<ul style="list-style-type: none"> – Riduzione (10-20%) del volume renale – Riduzione (1-2%) del flusso sanguigno renale – Riduzione della filtrazione glomerulare (GFR) (0.75-1.05 mL/min/anno dall'età di 20 anni in poi) – Riduzione della funzione del tubulo renale in proporzione alla riduzione del GFR – Riduzione (40-50%) della funzionalità renale 	<i>La ridotta eliminazione renale dei farmaci escreti come tali per via renale è clinicamente importante per quelli il cui accumulo comporta rischi di tossicità</i>
Sensibilità recettoriale	<ul style="list-style-type: none"> – Alterazione del numero di recettori – Alterazione dell'affinità recettoriale – Alterazione della funzione di secondo messaggero – Alterazione della risposta cellulare. 	<i>Aumentata sensibilità agli effetti desiderati o indesiderati dei farmaci attivi sul sistema nervoso centrale e sul sistema cardiovascolare.</i>

Tabella I. *Principali cambiamenti farmacocinetici e farmacodinamici legati all'età.*

osserva, in genere, un aumento della sensibilità ai farmaci, parallelamente ad una riduzione dei processi di compensazione omeostatici^(17,18,19).

La politerapia rappresenta nel soggetto anziano un importante fattore di rischio (Tabella II) per l'uso inappropriato dei farmaci, per gli errori

- Aumentato rischio di reazioni avverse da farmaco (ADR) e interazioni tra farmaci
- Esposizione a farmaci potenzialmente inappropriati
- Mancata prescrizione di farmaci potenzialmente utili
- Scarsa aderenza terapeutica
- Aumento del deficit funzionale e cognitivo
- Aumentato rischio di sindromi geriatriche (stato confusionale acuto, cadute, incontinenza urinaria, disturbi del comportamento, malnutrizione, etc.)
- Aumentato rischio di istituzionalizzazione
- Aumento della mortalità
- Aumento dei costi

Tabella II. *Principali rischi associati alla politerapia.*

terapeutici, per la scarsa aderenza alle terapie, per il rischio di sviluppare reazioni avverse e interazioni tra farmaci, per la comparsa di sindromi geriatriche (delirium, cadute, incontinenza, disturbi alimentari, deterioramento cognitivo e disabilità) e non ultimo per un aumento dei costi assistenziali⁽²⁰⁾.

Strumenti di valutazione dell'uso di farmaci inappropriati nell'anziano

Per quanto concerne il problema dell'utilizzo di farmaci inappropriati, sono stati messi a punto e validati diversi strumenti (Tabella III) che permettono di valutare la presenza di farmaci inappropriati, controindicati o con un rapporto di beneficio-rischio sfavorevole per il paziente anziano⁽²¹⁾. Recentemente anche l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) attraverso il Geriatric Working Group ha elaborato una serie di criteri e indicatori di valutazione dell'appropriatezza prescrittiva, mediante l'applicazione dei quali è emerso che a livello nazionale, sui dati di prescrizione del 2011, oltre 6 milioni (49%) di anziani di età ≥ 65 anni erano trattati con 5-9 farmaci contemporaneamente ed oltre 1.3 milioni (11%) con 10 o più farmaci. Inoltre è emerso che quasi il 60% degli anziani manifesta una scarsa aderenza alle terapie per la depressione, l'ipertensione arteriosa, il diabete e l'osteoporosi, mentre vi sarebbe un sotto-trattamento con statine nel 53% dei soggetti diabetici e una percentuale variabile tra 0,2-1,5% di anziani esposti

Autore, Anno, Nazione	Target (età)	Fonti di informazione	Numero di criteri	Domini (numero di criteri)
Strumenti basati su Criteri Espliciti				
Beers ⁽³⁰⁻³²⁾ , 1991 (Ia Edizione); 2003 (IIa Edizione); 2012 (Ultimo aggiornamento) USA	Anziani età ≥ 65	Letteratura scientifica	68 criteri (48 relativi a PIM; 20 su malattie o condizioni cliniche e farmaci da evitare in queste situazioni)	– Interazioni farmaco-malattia (20) – Interazioni tra farmaci (1) – Duplicazioni terapeutiche (0) – Suggerimenti per sostituire i farmaci (No) – Indicazioni sull'under-prescribing (No)
McLeod ⁽³³⁾ , 1997 Canada	Anziani età ≥ 65	Criteri di Beers' (1991), letteratura scientifica e Prontuario Farmaceutico Nazionale	38 prescrizioni ad elevato rischio di inappropriatezza	– Interazioni farmaco-malattia (11) – Interazioni tra farmaci (11) – Duplicazioni terapeutiche (0) – Suggerimenti per sostituire i farmaci (Si) – Indicazioni sull'under-prescribing (No)
Zhan ⁽³⁴⁾ , 2001 USA	Anziani età ≥ 65 (pazienti ambulatoriali)	33 criteri di Beers (1997) indipendentemente da dose, frequenza e durata della terapia	33 farmaci 11 farmaci sempre controindicati, 8 raramente appropriati e 14 scarse indicazioni per l'anziano	– Interazioni farmaco-malattia (0) – Interazioni tra farmaci (0) – Duplicazioni terapeutiche (0) – Suggerimenti per sostituire i farmaci (No) – Indicazioni sull'under-prescribing (No)
Laroche ⁽³⁵⁾ , 2007 Francia	Anziani età ≥ 75	Adattamento al contesto Francese partendo dai criteri di Beers e di McLeod, in relazione alle regole dell'Agenzia Francese dei Medicinali	34 pratiche inappropriate 29 farmaci o classi di farmaci da evitare; 5 interazioni farmaco-malattia	– Interazioni farmaco-malattia (5) – Interazioni tra farmaci (2) – Duplicazioni terapeutiche (2) – Suggerimenti per sostituire i farmaci (Si) – Indicazioni sull'under-prescribing (No)
STOPP and START ⁽³⁶⁾ , 2008 Irlanda	Anziani età ≥ 65	Evidence-Based Medicine ed esperienza clinica	STOPP (65 criteri) 42 farmaci da evitare in certe patologie, 4 combinazioni di farmaci da evitare, 12 indicazioni sulla durata della terapia, 2 sui dosaggi, 3 farmaci senza indicazioni, 2 necessità di ulteriori terapie START (22 criteri) indicazioni esplicite per le più comuni patologie dell'anziano	– Interazioni farmaco-malattia (39) – Interazioni tra farmaci (5) – Duplicazioni terapeutiche (2) – Suggerimenti per sostituire i farmaci (No) – Indicazioni sull'under-prescribing (Si)
NORGEF ⁽³⁷⁾ , 2009 Norvegia	Anziani età ≥ 70 (pazienti ambulatoriali)	Criteri di Beers, raccomandazioni prontuario farmaceutico, evidenze dalla letteratura ed esperienza clinica	36 criteri on PIM 21 su singoli farmaci e dosaggi, 15 su combinazioni tra farmaci da evitare	– Interazioni farmaco-malattia (0) – Interazioni tra farmaci (15) – Duplicazioni terapeutiche (1) – Suggerimenti per sostituire i farmaci (No) – Indicazioni sull'under-prescribing (No)

Autore, Anno, Nazione	Target (età)	Fonti di informazione	Numero di criteri	Domini (numero di criteri)
Strumenti basati su Criteri Impliciti				
MAI ^(38,39) , 1992 and 1994 USA	Anziani età ≥ 65 (utilizzo non ristretto agli anziani)	Letteratura scientifica, esperienza clinica di farmacisti, farmacologi, geriatri e internisti	10 criteri 10 quesiti che valutano l'appropriatezza di ciascun farmaco prescritto con specifiche istruzioni e definizioni operative di ciascun item del questionario	Domini considerati: – indicazioni d'uso – efficacia clinica – dosaggio – modalità e via di somministrazione – interazioni tra farmaci – interazioni farmaco-malattie – costi – duplicazioni – durata della terapia
Lipton ⁽⁴⁰⁾ , 1993 USA	People età ≥ 65	Potenziati problemi farmacologici e terapeutici identificati da ricercatori	6 categorie di problemi farmaco-correlati Ogni categoria fornisce definizioni ed esempi	Domini considerati: – allergie – dosaggio (sotto- o sovradosaggio) – posologia (frequenza d'uso) – appropriatezza (mancanza di indicazioni, scelta non ottimale) – interazioni tra farmaci, – duplicazioni
PIM= potentially inappropriate medication; STOPP = Screening Tool of Older Person's Prescriptions; START = Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment; NORGEF = The Norwegian General Practice Criteria; MAI = Medication Appropriateness Index.				

Tabella III. Principali strumenti di valutazione dell'appropriatezza prescrittiva.

ad associazioni di farmaci potenzialmente a rischio di gravi interazioni farmacologiche⁽²²⁾.

I dati del Registro REPOSI hanno inoltre permesso di evidenziare in una rete di 70 reparti tra medicine interne e geriatrie distribuiti su tutto il territorio nazionale che, in ambito ospedaliero, al momento del ricovero il 19% dei 2.712 pazienti reclutati risultano esposti ad associazioni di farmaci potenzialmente in grado di provocare interazioni clinicamente rilevanti; questa percentuale sale al 24% al momento della dimissione dall'ospedale⁽²³⁾.

La politerapia può essere inoltre il risultato di un approccio sbagliato ai problemi di tossicità da farmaci, come nel caso del fenomeno noto come "cascata prescrittiva" (Figura 2)⁽²⁴⁾, che si innesca in seguito al mancato riconoscimento da parte del medico di un evento avverso come reazione avversa da farmaci, per cui, invece di sospendere il farmaco responsabile, ne viene prescritto un altro per trattare lo specifico disturbo e così via innescando un circolo vizioso che, oltre a portare alla prescrizione di farmaci inutili, può seriamente mettere a rischio la salute del malato.

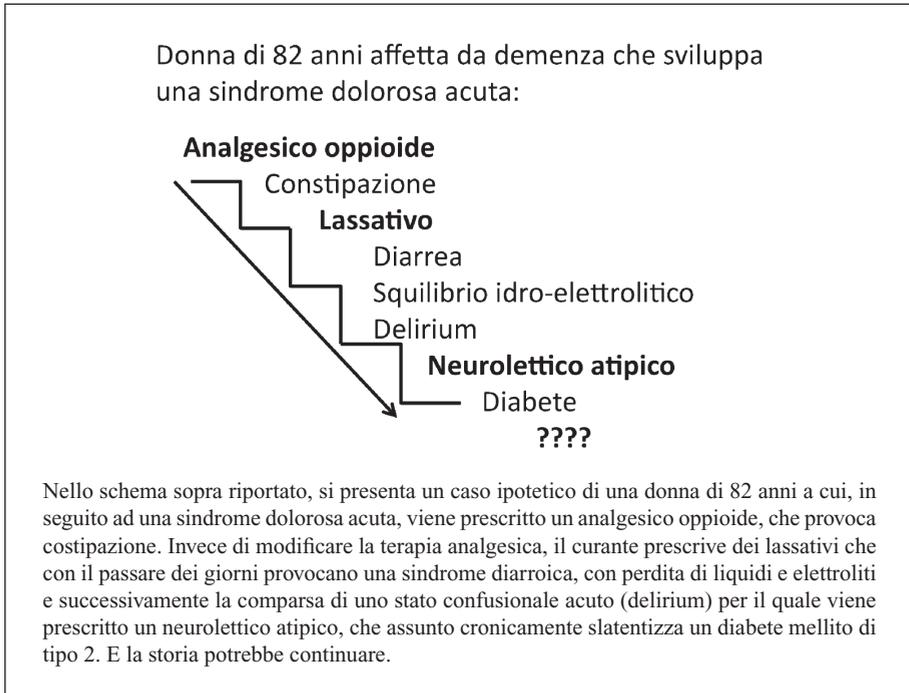


Figura 2. Esempio di cascata prescrittiva (*prescribing cascade*).

La politerapia e le interazioni tra farmaci

Una delle conseguenze più comunemente associate alla politerapia è il rischio di interazioni tra farmaci. Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato che gli anziani hanno un rischio quasi doppio, rispetto ai soggetti più giovani, di sviluppare patologie iatrogene e che questo rischio tende ad aumentare con il passare degli anni^(18,19). Questo rischio è strettamente correlato ad altri due fattori: la polipatologia e la conseguente politerapia. La Tabella IV riassume schematicamente i principali fattori di rischio di sviluppare interazioni tra farmaci. I dati ad oggi disponibili indicano che la frequenza di interazioni varia in considerazione del contesto studiato: si va infatti dal 3-6% nei pazienti ambulatoriali al 45-53% in quelli istituzionalizzati^(18,19).

Quando si prescrivono più farmaci contemporaneamente ad un anziano devono essere tenuti ben presenti tre importanti potenziali fattori di rischio per le interazioni: le modificazioni anatomico-funzionali indotte

- numero di farmaci e uso di farmaci inappropriati
- multimorbilità e/o fragilità
- presenza di malattie croniche o instabili
- insufficienze d'organo (rene, fegato, cuore)
- cambiamenti farmacocinetici e farmacodinamici correlati all'invecchiamento
- variabilità genetica (polimorfismi genetici)
- fumo di sigaretta e abuso di alcol
- automedicazione, fitoterapici, integratori alimentari, alimenti (latte, succo di pompelmo),
- numero di medici che prescrivono farmaci al paziente
- farmaci stretto indice terapeutico e tossicità dose-risposta o che influenzano le funzioni vitali
- farmaci inibitori e induttori degli enzimi metabolizzanti e trasportatori di membrana
- nuovi farmaci

Tabella IV. *Principali fattori di rischio per interazioni tra farmaci.*

dall'invecchiamento a carico dei diversi organi ed apparati, le conseguenti modificazioni dei meccanismi farmacocinetici e farmacodinamici (Tabella I)^(1,2) e la maggior predisposizione degli anziani a sviluppare eventi avversi da farmaci. L'entità e la rilevanza clinica delle modificazioni d'organo e funzioni indotte dall'invecchiamento possono variare nei diversi gruppi pazienti o essere influenzati da altri fattori come la disidratazione, l'insufficienza cardiaca, l'insufficienza epatica e/o renale, il numero e il tipo di farmaci prescritti⁽¹⁵⁾. In questi casi la determinazione della clearance della creatinina, dei parametri di funzionalità epatica e renale, e, quando possibile, dei livelli plasmatici dei farmaci a indice terapeutico ridotto possono rendere più sicura ed efficace una terapia. Gli anziani sono inoltre più "predisposti" a sviluppare reazioni avverse da farmaci, sia di tipo A (farmaco-dipendenti, prevedibili sulla base del meccanismo d'azione del farmaco) che di tipo B (idiosincrasiche, immunomediate e geneticamente indotte e non prevedibili a priori)⁽²⁵⁾. È noto che ai dosaggi normalmente utilizzati per l'adulto, molti farmaci possono produrre un effetto "maggiore" nell'anziano, determinando

paradossalmente effetti indesiderati (per esempio un anti-ipertensivo può provocare un'eccessiva riduzione della pressione arteriosa causando crisi ipotensive e cadute, o una benzodiazepina può causare disturbi della memoria, confusione o ipotensione). Per quanto riguarda i meccanismi delle interazioni tra farmaci, non vi sono differenze sostanziali, con quelli implicati nei soggetti più giovani, ma le modificazioni d'organo, farmacodinamiche e farmacocinetiche e la predisposizione genetica possono ovviamente agire come "aggravanti" e aumentare il rischio di interazioni⁽²⁶⁾. Nonostante sia stato dimostrato sperimentalmente che l'invecchiamento può ridurre del 20-40% l'attività degli enzimi microsomiali, modificando il metabolismo di molti farmaci abitualmente utilizzati dagli anziani (digitale, antidepressivi, benzodiazepine, teofillina, calcioantagonisti, anti-infiammatori, beta-bloccanti, per citarne soli alcuni), il numero di farmaci assunti, le patologie in atto, fattori genetici ed ambientali, il fumo di sigaretta rappresentano i fattori che hanno maggior influenza sull'attività degli enzimi del citocromo P450^(17,27,28).

Il medico dovrebbe inoltre essere particolarmente attento, soprattutto nelle fasi iniziali di un nuovo trattamento, agli effetti indesiderati che potrebbero verificarsi in seguito alla combinazione di alcuni farmaci, in particolare:

- Farmaci inibitori degli enzimi microsomiali (per esempio: amiodarone, fluconazolo, ketoconazolo, eritromicina, claritromicina, sulfonamidi, cimetidina e ciprofloxacina) e induttori degli enzimi microsomiali (per esempio: rifampicina, fenobarbitale, fenitoina, primidone e carbamazepina) del sistema delle monossigenasi epatiche (citocromo P450).
- Farmaci con ridotto indice terapeutico (per esempio: digossina, ipoglicemizzanti orali, warfarin, antiaritmici, fenitoina, teofillina, antidepressivi triciclici, litio, antiepilettici).
- Farmaci che possono causare ipotensione, sia che vengano prescritti per il trattamento di malattie cardiovascolari che per altre indicazioni (per esempio due o più dei seguenti gruppi terapeutici: antidepressivi triciclici, nitrati, calcioantagonisti, ACE-inibitori, antagonisti degli alfa-adrenocettori, antipsicotici e antiparkinsoniani).
- Combinazioni di farmaci che possono determinare un effetto sedativo additivo (es.: barbiturici, oppioidi, benzodiazepine, antistaminici), che possono provocare cadute, confusione, vertigini, apatia e incontinenza.
- Combinazioni di farmaci che producono effetti anticolinergici (per esempio: antipsicotici, alcuni antiaritmici, alcuni antidepressivi triciclici, antistaminici, antiparkinsoniani, farmaci per l'incontinenza), che possono causare stato confusionale, deficit di memoria e concentrazione.

- Combinazioni di farmaci che provocano nefrotossicità, disturbi elettrolitici, ipotensione, bradicardia, ritenzione idrica (es.: inibitori del sistema renina-angiotensina, diuretici, farmaci antinfiammatori non steroidei, antipertensivi, digossina, antagonisti dei recettori alfa-adrenergici).
- Combinazioni di farmaci che provocano un inadeguato controllo di malattie metaboliche (es.: antidiabetici, beta-bloccanti, antipsicotici, corticosteroidi, antibatterici).
- Combinazioni di farmaci che possono indurre anemia o sanguinamenti (es.: antinfiammatori non steroidei, salicilati, inibitori selettivi del re-uptake della serotonina, anticoagulanti, corticosteroidi, alcuni antibatterici).
- Combinazioni di farmaci con effetti additivi sull'intervallo QT cardiaco, che possono scatenare aritmie spesso gravi.

La “revisione” periodica dei farmaci

Un obiettivo importante nel processo di razionalizzazione e miglioramento della prescrizione dei farmaci nel paziente anziano è senza dubbio rappresentato dalla periodica revisione critica dei farmaci assunti dal paziente⁽²⁹⁾. Questo processo di valutazione può aiutare i medici e gli operatori sanitari a riconsiderare quali farmaci sono ancora veramente necessari, quali sono quelli inappropriati o a rischio di interazioni o effetti indesiderati e quali potrebbero o sarebbe opportuno sospendere. Durante questa valutazione è inoltre possibile verificare la compliance del paziente e le modalità, le dosi e i tempi con cui sono assunti i diversi farmaci. Sulla base dei dati raccolti, si dovrà quindi discutere e condividere con il malto e/o il suo caregiver, le priorità cliniche, le conseguenti scelte terapeutiche e le modalità di sospensione dei farmaci inappropriati o con un rapporto di beneficio/rischio sfavorevole per il paziente.

Per facilitare questa revisione sono stati sviluppati principalmente da geriatri e farmacologi clinici vari strumenti e criteri^(21,22). Anche se, a tutt'oggi, non esiste uno strumento perfetto, poiché ognuno di essi presenta vantaggi e limiti che riflettono il suo scopo, il paese d'origine, la frequenza di aggiornamento e i criteri utilizzati⁽²¹⁾, il loro impiego con spirito critico, può rappresentare un'utile bussola per il medico nell'orientare le proprie scelte. Il medico di medicina generale, il geriatra e l'internista hanno indubbiamente un ruolo chiave in questo processo di revisione e sintesi, in quanto hanno a disposizione tutti gli elementi per procedere con una visione orientata al paziente e non alle singole patologie, come invece succede nella maggior parte

dei casi da parte degli specialisti. Per standardizzare e semplificare questa attività, potrebbe essere opportuno, oltre agli strumenti in precedenza citati, fare riferimento ad alcune semplici domande come quelle riassunte in tabella (Tabella V). Nelle situazioni più complesse, il medico dovrebbe chiedere il supporto di altre figure professionali, come per esempio il farmacista o il farmacologo clinico, ma soprattutto aprirsi ad un approccio multidisciplinare e integrato con le diverse professionalità socio-sanitarie, in modo da praticare veramente un approccio olistico ai problemi/bisogni del paziente.

1. Tutti i farmaci assunti dal paziente sono indicati ed efficaci?
2. Il paziente sta assumendo farmaci inappropriati?
3. Il paziente è sotto-trattato o ha indicazioni all'aggiunta di nuovi farmaci?
4. Ci sono farmaci che potrebbero essere interrotti?
5. Il dosaggio, la frequenza della dose e la formulazione farmaceutica sono appropriati?
6. Il paziente è a rischio di (o ha già manifestato, o sono presenti) reazioni avverse ai farmaci?
7. Il paziente è a rischio di (o ha già manifestato, o sono presenti) interazioni tra farmaci?
8. Il paziente assume correttamente tutti i farmaci prescritti?
9. È stata adeguatamente raccolta una anamnesi farmacologica completa?
10. Quanto tempo fa è stata effettuata una revisione di tutte le terapie in atto?

Tabella V. Esempio di domande essenziali per una revisione dei profili terapeutici.

Considerazioni conclusive e prospettive

La multimorbilità e la politerapia rappresentano quindi la vera sfida del terzo millennio, che deve avere come obiettivi la razionalizzazione e il controllo dell'appropriatezza prescrittiva e lo sviluppo e l'implementazione di modelli e strategie per la gestione della complessità delle cure e della presa in carico globale degli anziani fragili e dei loro bisogni.

È quindi necessario modificare sostanzialmente l'attuale paradigma di presa in carico e cura di questi malati e abbandonare l'approccio specialistico

che mette al centro la malattia per spostarlo sul malato e sulla valutazione e gestione globale e multidisciplinare dei suoi problemi. In particolare potrebbe essere utile:

- ampliare ed estendere a tutti i medici e agli operatori sanitari le conoscenze di base della valutazione multidimensionale del soggetto anziano, con particolare attenzione alla valutazione del grado di autonomia funzionale, delle funzioni cognitive, comportamentali e del contesto socio-economico-relazionale;
- identificare e condividere con il malato e i familiari le priorità terapeutiche e assistenziali in funzione dell'aspettativa di vita, dei target terapeutici e della qualità di vita;
- (ri-)valutare periodicamente tutte le terapie in atto per poter identificare inapproprietezze, duplicazioni terapeutiche, farmaci inutili o a rischio di effetti indesiderati o interazioni, errori di dosaggio o di somministrazione, adeguata compliance;
- semplificare i regimi terapeutici troppo complessi, identificando e condividendo con il paziente e i familiari le priorità di cura in relazione agli obiettivi terapeutici, utilizzando gli strumenti ad oggi disponibili per la valutazione multidimensionale e dell'appropriatezza prescrittiva;
- assicurare la continuità e l'integrazione di cura ospedale-territorio promuovendo una collaborazione pro-attiva tra i diversi servizi socio-sanitari disponibili sul territorio e tra i diversi operatori socio-sanitari, riqualificando anche in questo ambito il ruolo del medico di cure primarie e del farmacista del territorio;
- promuovere e stimolare la ricerca indipendente clinica ed epidemiologica, con fondi pubblici specifici e promuovendo nuovi approcci metodologici (per esempio, *n-of 1 trial*, *narrative research*, *outcome research*, trial clinici pragmatici con l'utilizzo di database amministrativi), in queste popolazioni complesse per valutare in coorti rappresentative il rapporto di beneficio-rischio dei farmaci nelle reali condizioni d'uso;
- implementare l'utilizzo delle nuove tecnologie di telemonitoring, di telecomunicazione e di informatizzazione delle diverse procedure per il monitoraggio e la cura di questi malati sia a domicilio che in ospedale;
- investire in formazione, già durante i corsi di laurea nelle discipline medico-farmaceutiche-assistenziali, per promuovere l'attenzione alle problematiche della multimorbilità, della politerapia e dell'appropriatezza prescrittiva nei futuri medici e operatori socio-sanitari;

- educare e promuovere tra i malati e le loro famiglie stili di vita adeguati e la cultura dell'uso razionale dei farmaci.

In questi scenari potrebbe essere utile sperimentare in contesti particolarmente motivati nuovi modelli integrati e multidisciplinari, se non addirittura servizi specifici, per la presa in carico, la valutazione dei bisogni e dell'appropriatezza prescrittiva degli anziani con multimorbilità e politerapia, coinvolgendo nei processi decisionali il paziente e la famiglia. È quindi arrivato il momento di mettere da parte i particolarismi di parrocchia (tipicamente italiani) e di fare squadra tra operatori e servizi con competenze diverse per migliorare l'integrazione tra i servizi già operativi sul territorio, coinvolgendo in questa azione la medicina del territorio, i Distretti, la medicina specialistica, le strutture ospedaliere e non ultimi gli ordini professionali.

BIBLIOGRAFIA

1. Cohen JE. *Human population: the next half century*. Science 2003; 302: 1172-1175.
2. World Health Organization. *World Health Statistics. Global Health observatory Data Repository. Life tables*. Available from: <http://apps.who.int/ghodata/?vid=720>.
3. Aalami OO, Song HM, Fang TD, Nacamuli RP. *Physiological features of aging persons*. Arch Surg 2003; 138: 1068-1076.
4. van den Akker M, Buntinx F, Roos S, Knottnerus JA. *multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases*. J Clin Epidemiol 1998; 51: 367-375.
5. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. *Aging with multimorbidity: A systematic review of the literature*. Ageing Res Rev 2011; 10: 430-439.
6. Boyd CM, Fortin M. *Future of multimorbidity research: How should understanding of multimorbidity inform health system design?* Pub Health Rev. 2010; 32: 451-474.
7. Cohen JE (2003) *Human population: the next half century*. Science 302: 1172-1175. <http://www.sciencemag.org/content/302/5648/1172.abstract>.

8. Nobili A, Garattini S, Mannucci PM. *multiple diseases and polypharmacy in the elderly: challenges for the internist of the third millennium*. Journal of Comorbidity 2011; 1: 28-44.
9. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. *Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid disease*. JAMA 2005; 294: 716-724.
10. Tinetti ME, Bogardus ST, Agostini JV. *Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions*. N Engl J Med 2004; 351: 2870-2874.
11. Tinetti ME, Studensky SA. *Comparative effectiveness research and patients with multiple chronic conditions*. N Engl J Med 2011; 364: 2478-2480.
12. Fulton MM, Allen ER. *Polypharmacy in elderly: a literature review*. J Am Acad Nurse Pract 2005; 17: 123-132.
13. Nobili A, Licata G, Salerno F, Pasina L, Tettamanti M, Franchi C, et al. *Polypharmacy, length of hospital stay, and in-hospital mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI study*. Eur J Clin Pharmacol 2011; 67: 507-519.
14. Nobili A, Franchi C, Pasina L, Tettamanti M, Baviera M, Monesi L, et al. *Drug utilization and polypharmacy in an Italian elderly population: the EPIFARm-elderly project*. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2011; 20: 488-496.
15. Bressler R, Bahal JJ. *Principles of drug therapy for elderly patients*. Mayo Clin Proc 2003; 78: 1564-1577.
16. Mangoni AA, Jackson SHD. *Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications*. Br J Clin Pharmacol 2004; 57: 6-14.
17. Klotz U. *Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly*. Drug Metab Rev. 2009; 41: 67-76.
18. Hines LE, Murphy JE. *Potentially harmful drug-drug interactions in the elderly: a review*. Am J Geriatr Pharmacother. 2011; 9: 364-377.
19. Mallet L, Spinewine A, Huang A. *The challenge of managing drug interactions in elderly people*. Lancet 2007; 370: 185-191.
20. Hilmer SN, Gnjjidic D. *The effects of polypharmacy in older adults*. Clin Pharmacol Ther 2009; 85: 86-98.
21. Dimitrow MS, Airaksinen MSA, Kivelä S-L, Lyles A, Leikola SNS. *Comparison of prescribing criteria to evaluate the appropriateness of drug treatment in individuals aged 65 and older: a systematic review*. J Am Geriatr Soc 2011; 59: 1521-1530.
22. Onder G, Bonassi S, Abbatecola AM, Folino-Gallo P, Lapi F, Marchionni N, et al. *High prevalence of poor quality drug prescribing in older individuals: a nationwide report from the Italian medicines Agency (AIFA)*. J Gerontol A Biol Sci Med 2003 doi: 10.1093/Gerona/glt118. (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/indicatori-valutare-la-qualita%20della-prescrizione-farmacologica-nella-popolazione-anziana-la>).
23. Pasina L, Djade CD, Tettamanti M, Franchi C, Salerno F, Corrao S, Marengoni A, Marcucci M, Mannucci PM, Nobili A; REPOSI Investigators. *Prevalence of potentially inappropriate medications and risk of adverse clinical outcome in a cohort of hospitalized elderly patients: results from the REPOSI Study*. J Clin Pharm Ther. 2014 May 21. doi: 10.1111/jcpt.12178. [Epub ahead of print].

24. Rochon PA, Gurwitz JH. *optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade*. *BMJ*. 1997 Oct 25; 315: 1096-1099.
25. Kaufman DW, Shapiro S. *Epidemiological assessment of drug induced disease*. *Lancet* 2000; 356: 1339-1343.
26. Caccia S, Garattini S, Pasina S, and Nobili A. *Predicting the clinical relevance of drug interactions from pre-approval studies*. *Drug Safety* 2009; 32: 1017-1039.
27. McLean AJ, Le Couteur DG. *Aging biology and geriatric clinical pharmacology*. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 163-84.
28. Mallet L, Spinewine A, Huang A. *The challenge of managing drug interactions in elderly people*. *Lancet* 2007; 370: 185-191.
29. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, et al. *Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised?* *Lancet* 2007; 370: 173-184.
30. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. *Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric medicine*. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1825-1832.
31. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. *Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults; results of US consensus panel of experts*. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2716-2724.
32. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. *American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate medication Use in older Adults*. *J Am Geriat Soc* 2012; 60: 616-631.
33. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. *Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: A national consensus panel*. *Can Med Assoc J* 1997; 156: 385-391.
34. Zhan C, Sangl J, Bierman A, Miller MR, Friedman B, Wickizer SW, et al. *Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: Findings from the 1996 medical Expenditure Panel Survey*. *JAMA* 2001; 286: 2823-2829.
35. Laroche ML, Charnes JP, Merle L. *Potentially inappropriate medications in the elderly: A French consensus panel list*. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 725-731.
36. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. *SToPP (Screening Tool of older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation*. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008; 46: 72-83.
37. Rognstad S, Brekke M, Fetveit A, Spigset O, Wyller TB, Straand J. *The Norwegian General Practice (NoRGEP) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients. A modified Delphi study*. *Scand J Prim Health Care* 2009; 27: 153-159.
38. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, et al. *A method for assessing drug therapy appropriateness*. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 1045-1051.
39. Samsa GP, Hanlon JT, Schmader KE, Weinberger M, Clipp EC, Uttech KM, et al. *A summated score for the medication appropriateness index: Development and assessment of clinimetric properties including content validity*. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 891-896.
40. Lipton HL, Bird JA, Bero LA, McPhee SJ. *Assessing the appropriateness of physician prescribing for geriatric outpatients. Development and testing of an instrument*. *J Pharm Technol* 1993; 9: 107-113.

INVECCHIAMENTO DI SUCCESSO: L'ESPERIENZA DELLA FONDAZIONE FERRERO

Ettore Bologna¹, Mario Strola²

¹ Attività Mediche e Socio-Assistenziali
Fondazione Piera Pietro e Giovanni Ferrero

² Fondazione Piera Pietro e Giovanni Ferrero

Parole chiave: *Invecchiamento attivo*
Longevità
Qualità della vita
Attività motoria
Capitale sociale

Key words: *Active ageing*
Longevity
Quality of life
Physical activity
Social capital

Riassunto

Prima del 2030 si verificherà il sorpasso numerico della popolazione ultraottantenne su quella con meno di 10 anni. Ancora oggi il concetto di invecchiamento viene associato a termini come malattia, demenza, fragilità, debolezza e disabilità. Nel 2002 l'OMS ha adottato l'espressione "Invecchiamento attivo" o "active ageing" esprimendo un concetto di invecchiamento che ottimizza le possibilità di salute, partecipazione e sicurezza al fine di migliorare la qualità della vita in questa fascia della popolazione. La nostra istituzione nasce nell'ottobre 1983 come Opera Sociale Pietro e Piera Ferrero e nel 1991 si trasforma in Fondazione Piera, Pietro e Giovanni Ferrero adottando il motto "Lavorare, creare, donare". Invecchiare bene per la Fondazione è un insieme di attività, atteggiamenti, modi d'essere, relazioni. Le attività degli Anziani Ferrero sono finalizzate ad applicare attuare la terapia della globalità nei tre elementi che concorrono a formarla e a mantenerla: l'aspetto organico legato al corpo e alla sua funzionalità, l'aspetto psicologico,

l'aspetto socio-ambientale. Una relazione sociale di qualità non è sostituibile da attività riempitive che occupano il tempo. Diventa quindi determinante l'appartenenza a gruppi e associazioni che abbiano un significato preciso nel contesto sociale e territoriale.

Abstract

By 2030 the number of people who are over 80 will surpass the number of people who are below the age of 10. The concept of ageing continues, even today, to be associated with terms such as illness, dementia, fragility, weakness and disability. In 2002, the World Health Organisation adopted the expression "active ageing" to express a concept of ageing that optimises opportunities for health, participation and security in order to enhance the quality of life in this section of the population. Our institution was established in October 1983 as the Pietro and Piera Ferrero Social Initiative and in 1991 became the Piera, Pietro and Giovanni Ferrero Foundation and adopted the motto "Work, Create and Donate". Ageing well for the Foundation is a series of activities, attitudes, approaches and relations. The activities for Ferrero Seniors aim to apply and implement global therapy in the three determinants that together form it and maintain it: the biological aspect linked to the body and how it works, the psychological aspect and the socio-environmental aspect. A good quality social relationship cannot be replaced by activities that simply fill in the time. It is therefore important to belong to groups and associations that have a specific meaning in the social context and area.

Introduzione

Invecchiare è un tema insieme universale ed eterogeneo, del quale spesso ci sfuggono gli aspetti più profondi, sia psicologici, sia biologici, sia sociali.

Di fronte al fenomeno dell'invecchiamento, rappresentato da uno scenario demografico in cui la vita media si allunga ed il numero degli anziani aumenta (l'Italia per questo detiene il primato con oltre 11 milioni di over 65 anni), diversi sono i punti di vista. Alcune riflessioni sull'andamento demografico italiano ci indicano che la popolazione degli ultrasessantacinquenni (i nonni) supera già adesso di oltre mezzo milione quella con meno di 20 anni (i nipoti) e tra vent'anni il divario sarà di circa 6 milioni. Prima del 2030 si verificherà il sorpasso numerico della popolazione ultraottantenne (i bisnonni) su quella con meno di 10 anni (i pronipoti)⁽¹⁾.

È ben presente e diffusa una visione pessimistica e rinunciataria che vede nella vecchiaia la fase più avanzata del ciclo biologico, nella quale si manifestano fenomeni di decadimento fisico ed un generale indebolimento dell'organismo.

Ancora oggi, l'invecchiamento viene visto come malattia, demenza, fragilità, debolezza, disabilità, povertà, solitudine, infelicità, incapacità ad apprendere. Alcuni miti e stereotipi come "la senilità è inevitabile, non è prevenibile e non è curabile" sono da rivalutare. Oggi si evidenzia un'attenzione particolare a tutto ciò che permette di sperare in un rallentamento del processo d'invecchiamento. È cresciuta la cosiddetta medicina anti-invecchiamento, quella che promette di aiutare i pazienti a sembrare e a sentirsi più giovani, attraverso la ricerca dei cosiddetti elisir della giovinezza: preparati multivitaminici, estratti vegetali, fino ad arrivare a prodotti farmacologici.

La longevità è collegata: all'istruzione, ad una migliore situazione economica, a comportamenti salutistici e alla possibilità di accesso alle cure mentre il concetto di qualità della vita è in continuo mutamento a seconda del periodo storico e culturale, della formazione personale, dell'età e della condizione socio-economica. Per questi motivi la definizione di "qualità della vita" è fortemente individuale e soggettiva⁽²⁾. La tabella I evidenzia i principali indicatori di qualità di vita.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce la salute come *"uno stato di completo benessere fisico, psichico e sociale e non la mera assenza di malattia o d'infermità"*; sottolineando come essa sia uno stato dinamico, in cui l'equilibrio biologico si integra con quello intellettuale ed emotivo. La salute quindi, non è data ma costruita, non è uno stato, ma il risultato di una dinamica in cui il soggetto realizza se stesso grazie alla presenza degli altri.

Benessere fisico	Benessere economico
Benessere della persona	Benessere sociale
Benessere estetico	Benessere motivazionale
Benessere morale	Piacere
Apprezzamento della propria vita	Gioia
Modo di essere	Spiritualità

Tabella I. Principali indicatori di “qualità di vita”.

Adattato da Butler RN. The longevity revolution. PublicAffairs, 2008, New York.

Nel 2002 l’OMS ha adottato l’espressione “Invecchiamento attivo” o “active ageing” esprimendo un concetto di invecchiamento che ottimizza le possibilità di salute, partecipazione e sicurezza al fine di migliorare la qualità della vita in questa fascia della popolazione. Non indica solo attività fisica e produttiva ma la capacità di partecipazione nelle questioni sociali economiche, culturali, spirituali e civiche in relazione ai bisogni e alle inclinazioni di ciascun individuo o gruppo. Questo termine è oggi usato per attività quali i comportamenti di prevenzione, il volontariato e il caregiving.

Secondo un recente studio dell’Accademia Tedesca delle Scienze, l’active ageing nel prossimo futuro dipenderà dalla capacità delle società di riorganizzarsi perché educazione, lavoro e attività ricreative non siano più confinate a specifici periodi della vita (age parallel invece di age sequential)⁽³⁾.

I determinanti dello stato di salute nell’anziano possono quindi essere così riassunti:

- Livello cognitivo
- Stato psicoaffettivo
- Presenza di rete sociale
- Condizioni economiche
- Ambiente
- Stato funzionale

Breve storia

L'istituzione nasce nell'ottobre 1983 come Opera Sociale Pietro e Piera Ferrero e nel 1991 si trasforma in Fondazione Piera, Pietro e Giovanni Ferrero.

In quell'occasione il suo fondatore, Michele Ferrero, argomentò in questo modo:

È profondamente errato concepire l'anzianità ed il periodo del pensionamento come una frontiera che segna la fine della vita attiva. Forse atteggiamenti della società odierna verso gli anziani hanno radice in una mentalità che si fonda su una componente materialistica di capacità produttiva, e disattende i valori spirituali, il patrimonio di esperienze, di saggezza e di umanità che l'anziano, per aver lungamente vissuto, può dare ai giovani...". Da queste considerazioni di fondo, è venuta la determinazione mia e della mia famiglia [...] di affrontare, nell'ambito del Gruppo Ferrero, questa realtà; essa ci ha spinto a voler costituire una Fondazione che onori [...] il contributo di lavoro, lo spirito di abnegazione, il senso di responsabilità e la preziosa fedeltà di tanti collaboratori"

Il suo logo comprende tre concetti: *Lavorare*, perché l'impegno, la dedizione e le responsabilità maturate dagli Anziani nell'attività lavorativa siano messe all'opera per realizzare idee e progetti nuovi; *Creare*, perché le attività compiute dagli anziani dovranno avere un carattere innovativo, percorrere strade nuove e non essere semplici ripetizioni di esperienze precedenti; *Donare*, perché ciò che verrà prodotto e generato vada inteso come un dono, tanto dalle persone che lo realizzano con la loro attività e il loro impegno, quanto dalla società che ne trae beneficio⁽⁴⁾.

Il pensiero che ha ispirato la nascita e il successivo sviluppo delle attività della Fondazione, si articola in diverse direzioni:

1. La vita non va pensata come divisa in compartimenti: quello dell'attività e quello della quiescenza; vi è, in realtà, una continuità d'interessi e di stimoli ed il confine che li delimita non è la presenza o meno del lavoro;
2. Il pensionamento non è la frontiera che segna la fine di una vita attiva, ma l'occasione per iniziare o proseguire esperienze appaganti;
3. Produttività non significa solo svolgere un lavoro retribuito. Quando la produttività, intesa come occupazione retribuita, diventa il valore più importante, si tende ad emarginare chi non ne fa parte.

4. Oggi noi sappiamo che il confine tra vita attiva e non attiva non è rappresentato dal lavoro e come esistono lavori che vanno considerati produttivi anche se non sono retribuiti.
5. L'anziano è depositario di saggezza e della memoria del passato e costituisce un anello importante nella catena della continuità delle generazioni.
6. Il legame con l'azienda non finisce con la fine del lavoro, ma si trasforma, generando una relazione ed un'identità nuova.

Le attività degli anziani

Diversi lavori scientifici dimostrano come attività creative/ricreative influiscono non solo sul benessere soggettivo, ma possono anche prevenire o ritardare la comparsa di malattia^(5,6).

Secondo uno studio di Vergheze et al del 2003 in una popolazione anziana la partecipazione ad attività ricreative è associata ad un ridotto rischio di demenza anche dopo aggiustamento per lo stato cognitivo basale e dopo esclusione di soggetti con possibile demenza pre-clinica⁽⁷⁾. Laura Fratiglioni et al nel 2004, hanno evidenziato come uno stile di vita attivo e inserito in una corretta rete sociale protegge dall'insorgenza di demenze e malattia di Alzheimer⁽⁸⁾.

Più recentemente, un lavoro pubblicato su British Medical Journal che ha valutato una popolazione di 1810 soggetti di età superiore a 75 anni per un periodo di follow up di 18 anni ha dimostrato come un corretto stile di vita si associ ad una maggiore longevità con un guadagno in termini di anni di vita di cinque anni nelle donne e sei negli uomini; inoltre queste associazioni positive si ritrovavano anche nella categoria degli "oldest old" (soggetti con età superiore a 85 anni)⁽⁹⁾.

Le attività degli anziani sono finalizzate ad applicare i principi elaborati dal prof. Riccardo Scarzella negli anni '80 e descritti né "La Terapia della salute"; l'obiettivo è quello di attuare la terapia della globalità nei tre elementi che concorrono a formarla e a mantenerla: l'aspetto organico legato al corpo e alla sua funzionalità, l'aspetto psicologico, l'aspetto socio-ambientale. La Fondazione agisce per arricchire la normalità fisica con la ginnastica, gli esercizi respiratori, il camminare, le diete, l'idratazione e l'eliminazione di fattori di rischio patogeni. Ma soprattutto intende privilegiare le normalità dal punto di vista psichico, intellettuale ed affettivo, data l'importanza che il potenziamento di queste componenti "normali" assumono per vivere bene il proprio pensionamento e la vita di gruppo. All'interno dei gruppi si imparano

nuove attività, si consolidano vecchie amicizie e se ne allacciano di nuove. Si apprende e si dona. Si crea e si alimenta la rete del sostegno sociale. L'insieme delle occupazioni rappresenta un'occasione d'incontro, di mantenimento d'identità e di rete relazionale, e un importante stimolo cognitivo⁽¹⁰⁾.

Sono stati istituiti corsi creativi in settori diversi come, stampa, serigrafia, ceramica, fotografia, disegno, taglio, cucito, ricamo, cucina. Le attività ricreative sono numerose e variegata. Esse consentono ai frequentatori di praticare hobbies diversi, di stare insieme e di mantenersi attivi nel corpo come nella mente. Si praticano, infatti, attività differenti come il ballo, il teatro, il canto, la lettura e i viaggi.

La solidarietà è la molla che ispira le attività di diversi gruppi, sia quelli che la praticano direttamente, sia quelli che vedono nel proprio operato un beneficio anche per gli altri. La solidarietà si esprime attraverso diverse iniziative quali le adozioni a distanza o l'organizzazione di spettacoli e visite presso le case di riposo. È attivo un gruppo che si occupa di protezione civile ed un gruppo di autisti volontari che accompagnano malati a visite specialistiche. Essere vicini ad un malato è compito delicato sotto diversi punti di vista. Oltre a riservatezza, attenzione, affabilità, generosità, occorre saper adottare il giusto approccio psicologico, la necessaria determinazione. Per fare in modo che il volontariato sia guidato da conoscenze specifiche, è stato istituito un apposito corso di formazione. Esso ha la finalità di rendere i volontari consapevoli su temi dell'assistenza pratica e del supporto psicologico in condizioni di malattia, di bisogno e di solitudine.

Il servizio medico

Poiché preservare la salute fisica è uno dei primi obiettivi, la Fondazione offre agli Anziani Ferrero un servizio medico. Questo servizio non si sostituisce in alcun modo al medico di famiglia, ma con lui collabora, integrandone le prestazioni. Accanto alla visita medica, vengono erogate prestazioni strumentali come ECG, esami ematochimici, Holter pressorio e Holter ECG, diete personalizzate e prestazioni ambulatoriali come cure podologiche e del piede diabetico, trattamenti osteopatici.

Grazie all'erogazione di borse di studio e dottorati di ricerca, negli anni è stato creato un apposito network sanitario che coinvolge le principali strutture ospedaliere e istituti di ricerca italiani. A queste istituzioni il servizio medico fa riferimento per i casi clinici più complessi.

Il servizio, inoltre, organizza conferenze mediche aperte al pubblico cittadino, nelle quali intervengono specialisti di diverse branche. I contenuti

delle conferenze vengono trascritti in una collana dal titolo “Quaderni medici della Fondazione”.

L'attività motoria

È integrata con il servizio medico che valuta, prima dell'inizio dell'attività fisica, le condizioni sanitarie e stabilisce, per ogni soggetto, un opportuno programma di regolari esercizi.

Questo rende l'attività fisica gradevole e sicura potendo migliorare funzioni fisiologiche specifiche, la performance generale ed esercitare un controllo del rischio di alcune malattie.

La programmazione dell'attività motoria prevede i seguenti obiettivi:

- mantenere l'efficienza del sistema cardio-circolatorio e respiratorio;
- prevenire le patologie a carico del sistema muscolo-scheletrico, considerando in modo particolare la forza muscolare, la resistenza muscolare, la mobilità articolare;
- sviluppare le capacità coordinative generali;
- educare ad assumere posture corrette e abitudini quotidiane volte ad aumentare la qualità della vita;
- promuovere la socializzazione.

Si cerca di ottimizzare il livello di benessere fisico e psicologico dell'anziano, facendo sì che l'attività motoria diventi un intervento di dinamica di gruppo che investe le sfere della comunicazione verbale e non verbale, della relazione e della motricità.

Innumerevoli lavori scientifici dimostrano come una regolare attività fisica influenzi alcuni parametri biologici come la pressione arteriosa, riducendola, diminuendo la concentrazione di lipoproteine LDL, l'aggregazione piastrinica; migliori il controllo metabolico della glicemia. Un importante studio di coorte, denominato INVADE, su 3900 soggetti di età superiore a 65 anni ha inoltre dimostrato che negli anziani la pratica di attività fisica risulta associata a minore incidenza di alterazioni cognitive⁽¹⁾.

Creare capitale sociale

Una relazione sociale di qualità non è sostituibile da attività riempitive che occupano il tempo. Diventa quindi determinate l'appartenenza a gruppi e associazioni che abbiano un significato preciso nel contesto sociale e

territoriale; l'appartenenza, cioè, a realtà che favoriscano lo scambio, le relazioni e la fiducia. Esiste un elemento comune che viene alimentato e a sua volta alimenta le svariate attività: il Supporto Sociale. Possiamo definirlo come a consapevolezza di far parte di una rete di reciproco scambio, in cui si è stimati, amati, presi in cura. La relazione con gli altri, amici o famigliari, la conoscenza di ciò che abbiamo in comune, aiutare ed essere aiutati, sono elementi indispensabili non solo nel successo dell'invecchiamento dell'anziano.

Invecchiare Bene

Invecchiare bene per la Fondazione è un insieme di attività, atteggiamenti, modi d'essere, relazioni.

Promuovere lo stato di salute, prevenire la malattia, attraverso il controllo medico e l'attività fisica è senz'altro uno dei primi obiettivi.

La maggior parte delle persone ritiene che l'esercizio fisico ed una corretta alimentazione siano le strade più importanti per una buona condizione generale. Ma la performance fisica è solo una delle componenti del benessere generale.

Le capacità mentali, esercitate sia attraverso attività ricreativo-creative, sia attraverso relazioni sociali, espresse attraverso il volontariato e lo svolgimento di attività produttive in senso lato, sono elementi che fondano lo stato del benessere e condizionano l'Invecchiare Bene.

Nel rapporto con gli altri, donare è importante come ricevere ed entrambi i momenti sono inscindibili, prevalendo spesso il secondo rispetto al primo. In questo rapporto con gli altri cresce l'autostima e si sviluppa la consapevolezza di partecipare alle diverse situazioni in modo efficace.

Comunemente si ritiene che solo il lavoro pagato sia produttivo e tutte le occupazioni non retribuite di conseguenza siano da classificarsi come improduttive; conseguentemente gli anziani, essendo ormai usciti dal mercato del lavoro, debbono appartenere al secondo settore.

Comportamento produttivo in realtà, può definirsi come ogni attività, pagata o non pagata, in grado di generare beni o servizi di valore economico.

Questa definizione ci permette di riscoprire il reale contributo degli anziani alla società.

La maggior parte degli anziani, anche se non riconosciuto, svolge un lavoro produttivo. Questo comportamento attivo genera la fiducia in se stessi e crea un circolo virtuoso ricco di prospettive.

Gli Anziani Ferrero, con la loro presenza attiva, rendono questa istituzione viva ed esprimono una continuità di legami oltre il periodo dell'età del lavoro.

Conclusioni

Invecchiare bene non è un problema solo medico. Siamo entrati in una nuova era di promozione della salute e di prevenzione della malattia nelle persone anziane. Anche se la medicina mantiene un suo ruolo nell'Invecchiare Bene, l'elemento che lo caratterizza è il fatto che gli anziani possano fare per se stessi molto di più di ciò che i loro medici possano per loro. Far lavorare il nostro corpo, sia in senso fisico che mentale, nutrirlo correttamente ed essere coinvolti nella vita, forniscono una qualità aggiunta agli anni del pensionamento, sia in termini di benessere che di produttività.

Alla luce delle dinamiche in atto ci si può chiedere se, in presenza di una popolazione che già oggi ha mediamente vissuto più anni di quanti gliene restino ancora da vivere, non sia legittimo aspettarsi una progressiva caduta dell'entusiasmo e della spinta all'investimento e all'innovazione.

Molte persone anziane, per abitudine o per mancanza di opportunità, sono meno attive di quanto, forse, potrebbero. Con la loro emarginazione, la società si priva di un potenziale di umanità e di cultura. Gli anziani sono una risorsa sotto utilizzata dalla società, che spesso li considera un peso anziché un'opportunità.

BIBLIOGRAFIA

1. *Anno Europeo dell'invecchiamento attivo e della solidarietà tra le generazioni 2012*. Presidenza del Consiglio dei Ministri Dipartimento per le politiche della famiglia.
2. Butler RN. *The longevity revolution*. PublicAffairs, 2008, New York.
3. *more Years, more Life: Recommendations of the Joint Academy Initiative on Aging*. Nova Acta Leopoldina Neue Folge, Vol 108, No 372. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2011, Stuttgart.

4. Lavarini R, Scramaglia R. *Lavorare Creare Donare: i vent'anni della Fondazione Ferrero*. Ed. Fondazione Piera Pietro e Giovanni Ferrero, 2003, Alba.
5. Fabrigoule C, Letenneur L, Dartigues JF, Zarrouk M, Commenges D, Barberger-Gateau P. *Social and leisure activities and the risk of dementia: a prospective longitudinal study*. J Am Geriatr Soc. 1995; 43: 485-490.
6. Scarmeas N, Levy GT, Tang MX, Manly J, Stern Y. *Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease*. Neurology 2001; 57: 2236-2242.
7. Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, Hall CB, Derby CA, Kuslansky G, Ambrose AF, Sliwinski M, Buschke H. *Leisure activities and the risk of dementia in the elderly*. N Engl J Med. 2003; 348: 2508-2516.
8. Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. *An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia*. Lancet Neurol. 2004; 3: 343-353.
9. Rizzuto D, Orsini N, Qiu C, Wang HX, Fratiglioni L. *Lifestyle, social factors, and survival after age 75: population based study*. BMJ 2012, Aug 29; 345: e5568.
10. Scarzella R. *La terapia della salute*. Ed. Fondazione Piera Pietro e Giovanni Ferrero, 1996, Alba.
11. Etgen T, Sander D, Huntgeburth U, Poppert H, Förstl H, Bickel H. *Physical activity and incident cognitive impairment in elderly persons: the INVADE study*. Arch Intern Med. 2010 25; 170: 186-193.

**AGEING IS NORMAL:
PhySIOLOGY OF AGEING
AND ITS MODULATION By PhySICAL ACTIVITY**

Jose Vina, Gloria Olaso

Department of Physiology - Faculty of Medicine - University of Valencia

Key words: *Ageing*
 Longevity genes
 Centenarians
 Physical activity

Parole chiave: *Invecchiamento*
 Geni di longevità
 Centenary
 Attività fisica

Abstract

Ageing is a normal physiological process and should not be considered as a disease. Hence, ageing cannot be “cured”.

The major characteristics of ageing are that it is universal, endogenous, progressive and deleterious. This latter indicates that old animals (or persons) partially lose the ability to respond to stresses.

Some persons exhibit extraordinary ageing in that they not only live very long but also maintain a high quality of life until the very end. Centenarians are a good example of extraordinary ageing. This kind of successful ageing is mainly genetic.

Ordinary ageing can be modulated: it has been shown that moderate exercise, eating fruits and vegetables, not smoking and drinking two glasses of wine increases average life span by as much as 14 years.

Psychological aspects are very important: feeling that one is useful is indeed critical for successful ageing and society must promote activities in which older persons feel involved in important social activities.

These simple attitudes and activities will promote much happiness and well being in the ever increasing population in Europe.

Riassunto

L'invecchiamento è un normale processo fisiologico e non dovrebbe essere considerato una patologia, come tale non va “curato”. L'invecchiamento può essere definito essenzialmente come universale, endogeno, progressivo e dannoso, questo per indicare che un animale (o un uomo) anziano perde, almeno parzialmente, la capacità di far fronte agli eventi stressanti. Alcuni soggetti mostrano un processo di invecchiamento straordinario: non solo vivono molto a lungo, ma mantengono un'ottima qualità di vita fino alla tarda età. Questo tipo di “invecchiamento di successo” è in gran parte determinato geneticamente. Un normale processo di invecchiamento può essere modulato: è stato dimostrato come uno stile di vita virtuoso, con moderato esercizio fisico, alimentazione ricca di frutta e verdura, astensione dal fumo, due bicchieri di vino al giorno, aumenti l'aspettativa di vita fino a 14 anni. Gli aspetti psicologici non sono trascurabili: sentirsi utile è importante per un invecchiamento di successo, e la società dovrebbe promuovere il coinvolgimento degli anziani in attività socialmente rilevanti. Questi semplici accorgimenti e attività sono volti a promuovere benessere e felicità nella popolazione europea.

Outline

1. Ageing as a problem? Ageing is normal
2. Characteristics of ageing. The ageing genes
3. Centenarians: a case study
4. Intervention: ageing can be modulated
5. Successful ageing

1. Ageing as a problem? Ageing is normal

In 1951, the Nobel laureate Sir Peter B. Medawar gave a lecture at the University College of London, which was entitled “Ageing: An unsolved problem in biology”. However, seven years ago, in an excellent paper, Leonard Hayflick paraphrased Sir Peter B. Medawar’s lecture saying that “Biological ageing is no longer an unsolved problem” and stated six characteristics of ageing that differentiate it from age-associated diseases⁽¹⁾. For instance, ageing occurs in every individual multicellular animal, crosses virtually all species barriers, happens in all members of a species only after the age of reproductive maturation, also occurs in animals removed from the wild and protected by humans, and virtually in all animate and inanimate matter. Ageing has in all cases the same molecular aetiology, that is, thermodynamic instability⁽²⁾. Unlike ageing, there is no disease or pathology that shares these six qualities.

Ageing has become a major issue in recent years. For instance, Time Magazine in its 10th September 2013 issue, on its front page, posed the following question: Can Google solve death? This may be an overstatement of Google’s intention to attack the problem of ageing very seriously.

2. Characteristics of ageing. The ageing genes

There are many characteristics of ageing, but these can be systematically grouped into four^(1,3) (see Figure 1).

- Ageing is intrinsic, this is caused by internal causes.
- Ageing is progressive.
- Ageing is universal, it occurs in all individuals and all species.
- Ageing is deleterious in that it increases the chance of contracting diseases but it is not a disease itself.

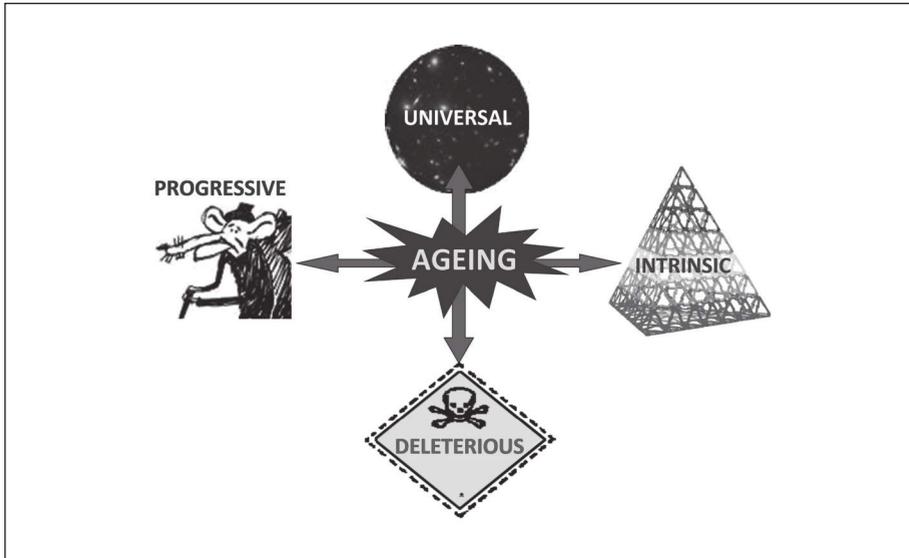


Figure 1. Ageing is not a disease. Characteristics of normal ageing are not shared by diseases.

2.1. mitochondria have an important role in ageing

In order to study ageing, we have used an approach that has gone from cellular to studying subcellular components, mainly mitochondria, and finally to studying molecular changes.

Indeed, we were first to show that mitochondria are affected within cells, during ageing. Previously, the role of mitochondria in ageing had been postulated, but our work was the first to show that mitochondria are indeed involved in ageing⁽⁴⁾.

2.2. Longevity genes

Further to studying the involvement of mitochondria in ageing, we tried to find a number of genes that might be age-associated. Such genes, named longevity genes, are defined as those whose manipulation increases lifespan.

On some occasions, over activation of one of these genes will increase lifespan, which is the case of *p53*⁽⁵⁾ and *telomerase*⁽⁶⁾. On other occasions, decreasing the gene activation increases longevity, for instance *RasGrf1*⁽⁷⁾. See Figure 2.

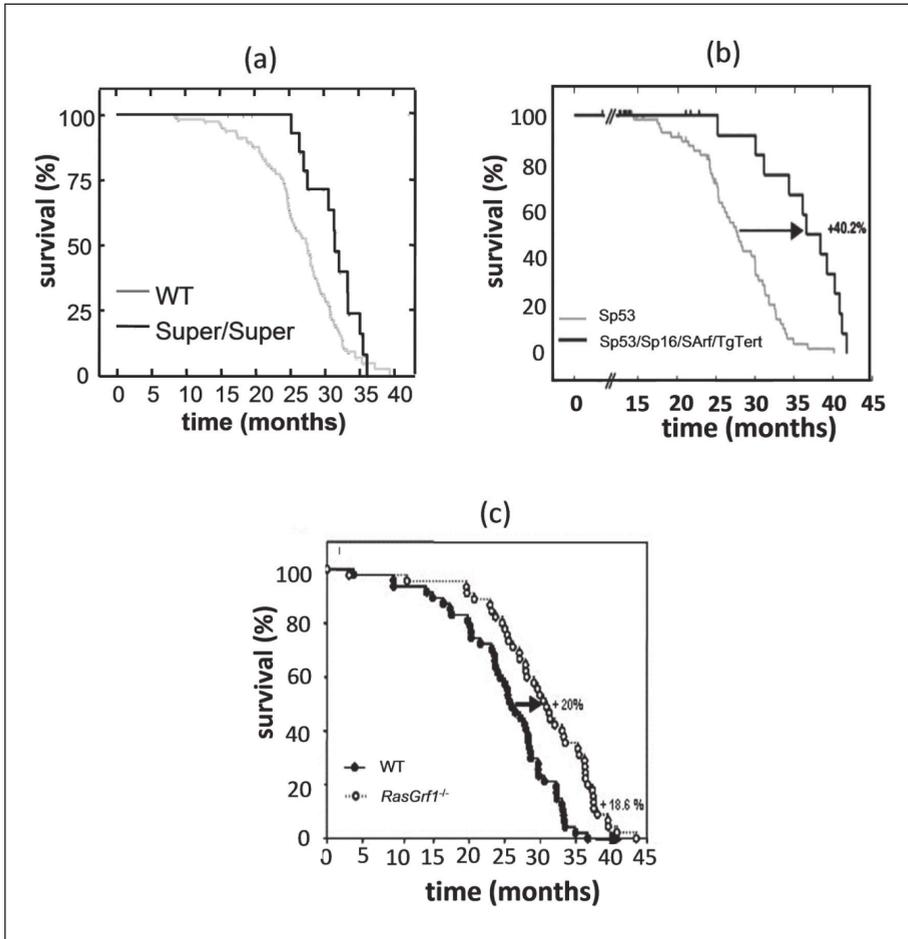


Figure 2. Longevity associated genes. telomerase, p53, and Ras/Grf1 are longevity associated. (a) Wild type (black) and genetically manipulated Arf/p53 (grey) mice spontaneous survival curve. Adapted from reference⁽⁵⁾. (b) sp53 genetically manipulated mice (grey) and Sp53/Sp16/SArf/TgTert genetically manipulated mice (black) spontaneous survival curve. Adapted from reference⁽⁶⁾ (c) Wild type mice (black circles) and RasGrf1 ^{-/-} (white circles) genetically manipulated mice survival curve. Adapted from reference⁽⁷⁾.

3. Centenarians: a case study

After having studied genes that when overexpressed or underexpressed in animals, lead to a prolongation of longevity, we decided to test the gene expression in persons who had lived for a long time. Therefore, our approach

was to study exceptional longevity and see how these very long-lived individuals regulate gene expression.

We founded the Spanish Centenarian Study Group to study such persons, not only because of their extreme longevity, but also because they compress morbidity. In clinical terms, centenarians delay the onset of frailty greatly and, above all, that of dependence. As a result, they are a good model for exceptional, successful ageing.

We tested the expression of microRNAs (miRNA) because they are well known to regulate mRNA expression in general.

The principal component analysis of miRNA expression in centenarians, octogenarians, and young persons indicated that young people and centenarians miRNA are expressed in a similar way and therefore their principal component analysis shows that they are grouped together. However, octogenarians (i.e., our normal model of ageing) are considerably different (Figure 3). Moreover, when we compared centenarians vs. young results we found that only seven genes were significantly different in centenarians and they were all up-regulated. This is in clear contrast with the case of

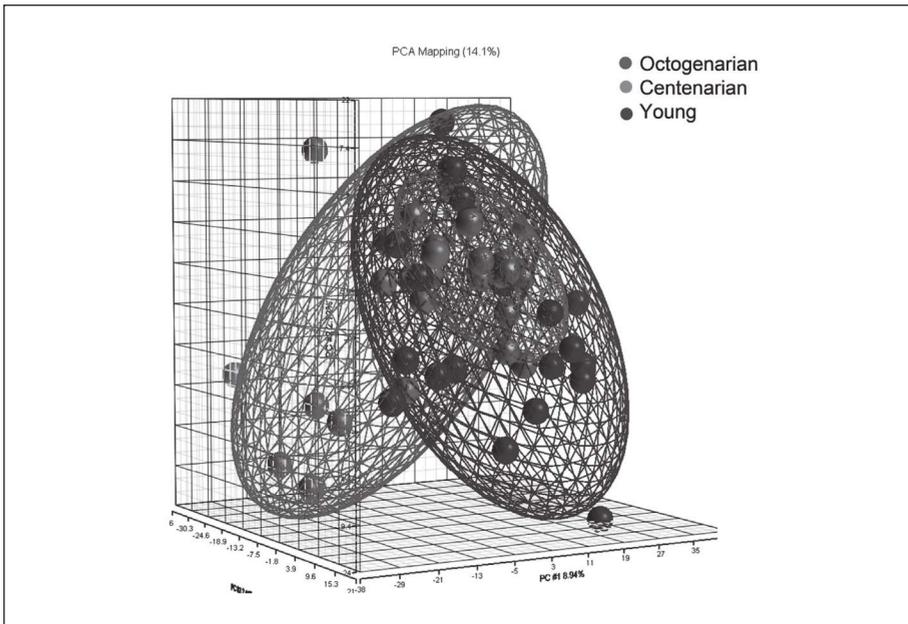


Figure 3. microRNA expression in centenarians (extraordinary ageing) is similar to young persons and different from octogenarians (ordinary ageing). Principal component analysis of microRNA expression: in centenarians (green), octagenarians (red) and young (blue).

comparing octogenarians vs. young results, in which of 51 genes that were differently expressed, only one was up-regulated in octogenarians whereas 50 were downregulated. Therefore, expression of miRNAs during ageing shows a clear difference between normal ageing (octogenarians) vs. exceptional ageing, i.e., centenarians⁽⁸⁾.

4. Intervention: ageing can be modulated

The experiments we have just reported indicate a considerable weight of genetics in exceptional longevity. However, this leaves us with the question of whether one can modulate normal ageing. An important report from the University of Cambridge, England, was published a few years ago showing that four simple lifestyle changes, i.e., moderate exercise, eating four servings of fruit or vegetables a day, drinking two glasses of wine, and finally not smoking can increase average lifespan by approximately fourteen years⁽⁹⁾. Therefore, one can significantly increase not only health span, but also lifespan by simple lifestyle changes. One of the major ones is exercise. We recently suggested that exercise must be considered as a drug⁽¹⁰⁾. It has considerable pharmacological benefits but it must be treated as a drug in the sense that one cannot just propose exercise as treatment for any person, but has to dose it in an individual fashion. The major point that one has to consider, when studying exercise in the context of it being a drug, is that exercise is beneficial for your health, but that it must be dosed. Also that exhaustive exercise, if performed by well-trained persons, promotes (and does not lower) longevity but that there must be a full range of systemic adaptation to exercise⁽¹¹⁾. Furthermore, exercise is a psychoactive drug, and this has to be taken into consideration when proposing exercise to persons, especially those who do not find exercise pleasant. Finally, one has to be aware that exercise, like any other drug, has contraindications and these must be seriously taken into account when prescribing exercise to patients and especially elderly ones⁽¹⁰⁾.

5. Successful ageing

The aims of successful ageing, from our viewpoint, are the following:

- to adapt to changes that are going to occur
- to compress morbidity
- to prevent frailty and dependency
- and finally, to have the feeling that one is useful.

All these considerations can lead to a very healthy and satisfying life for the elderly population. In fact, as Linus Pauling stated, the young on many occasions do not know their place in the world. Older persons do and if they are in good health, many decades can go by in their lives in a very clear and happy period.

Our major aim is to apply all the knowledge of modern biology to reach this exciting goal.

REFERENCES

1. Hayflick L. *Biological ageing is no longer an unsolved problem*. Ann NY Acad Sci. 2007; 1100: 1-13.
2. Strehler BL. *Basic mechanisms of ageing: Ageing and the utilization of informational patterns*. Scand J Clin Lab Invest Suppl. 1974; 65: 25-32.
3. Vina J, Borras C, Miquel J. *Theories of ageing*. IUBMB Life. 2007; 59: 249-254.
4. Sastre J, Pallardo FV, Pla R, Pellin A, Juan G, O'Connor JE, et al. *Ageing of the liver: age-associated mitochondrial damage in intact hepatocytes*. Hepatology. 1996; 24: 1199-11205.
5. Matheu A, Maraver A, Klatt P, Flores I, Garcia-Cao I, Borras C, et al. *Delayed ageing through damage protection by the Arf/p53 pathway*. Nature. 2007; 448: 375-379.
6. Tomas-Loba A, Flores I, Fernandez-Marcos PJ, Cayuela ML, Maraver A, Tejera A, et al. *Telomerase reverse transcriptase delays ageing in cancer-resistant mice*. Cell. 2008; 135: 609-622.
7. Borras C, Monleon D, Lopez-Grueso R, Gambini J, Orlando L, Pallardo FV. *RasGrf1 deficiency delays ageing in mice*. Ageing (Albany NY) 2011; 3: 262-276.
8. Serna E, Gambini J, Borras C, Abdelaziz KM, Belenguier A, Sanchis P. *Centenarians, but not octogenarians, up-regulate the expression of microRNAs*. Sci Rep 2012; 2: 961.

9. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Welch A, Luben R, Day N. *Combined impact of health behaviours and mortality in men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study.* PLoS Med. 2008; 5: e12.
10. Vina J, Sanchis-Gomar F, Martinez-Bello V, Gomez-Cabrera MC. *Exercise acts as a drug: the pharmacological benefits of exercise.* Br J Pharmacol. 2012; 167: 1-12.
11. Sanchis-Gomar F, Olaso-Gonzalez G, Corella D, Gomez-Cabrera MC, Vina J. *Increased average longevity among the "Tour de France" cyclists.* Int J Sports Med. 2011; 32: 644-647.

*Tesi di Laurea vincitrice del
PREMIO FONDAZIONE FERRER o oNLUS
in memoria del Prof. Gianpiero GAIDANO
Anno Accademico 2012/2013*

Candidato: Arianna MORANO

Relatore: Prof. Giancarlo ISAIA

Titolo: **Indice CAVI e rigidità arteriosa nel deterioramento
cognitivo**

*Tesi di Laurea vincitrice del
PREMIo IN MEMORIA DEL Do TT. ITALO ARNEODO
Anno Accademico 2012/2013*

Candidato: Giulia BORGHESE
Relatore: Prof.ssa Chiara BENEDETTO
Titolo: **CD157: un nuovo marcatore prognostico
e/o predittivo nel carcinoma ovarico?**

*Tesi di Laurea vincitrice della
mENZIONE D'oNoRE
del Consiglio di Presidenza dell'Accademia di medicina
Anno Accademico 2012/2013*

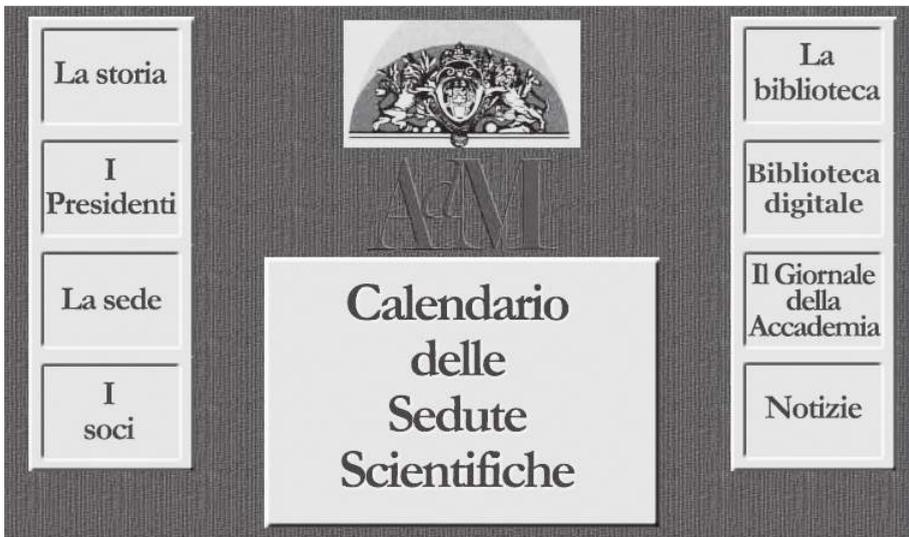
Candidato: Chiara BELLONIO

Relatore: Prof. Roberto FRAIRIA

Titolo: **Uso combinato di onde d'urto extracorporee (ESW)
e nanobolle caricate con doxorubicina
per la terapia dei tumori anaplastici della tiroide**

SITo WEB
dell'Accademia di medicina di Torino

www.accademiadimedicina.unito.it



Norme redazionali per la pubblicazione sul
“Giornale dell’Accademia di medicina di Torino”
(in vigore dal 2012)

- a) Il Giornale dell’Accademia di Medicina di Torino pubblica lavori relativi ad argomenti trattati durante le sedute scientifiche, editoriali su invito e, a giudizio del Comitato di Redazione, anche articoli scientifici liberamente inviati da Soci e da non Soci. I lavori, in italiano o in inglese, devono essere trasmessi al Direttore Responsabile su supporto elettronico in file Word, contenuti in una lunghezza massima di 25.000 battute (spazi inclusi) e corredati da un massimo di 10 tabelle o figure (in bianco e nero). Testi più estesi devono essere autorizzati dal Direttore Responsabile. Le figure e le tabelle, numerate progressivamente e separatamente con numeri arabi, devono essere richiamate nel testo. Le rispettive didascalie devono essere riportate separatamente su una pagina a parte ed al termine del lavoro.

- b) Nella prima pagina del lavoro devono essere indicati i Nomi (per esteso) ed i Cognomi degli Autori, le relative affiliazioni, l’indirizzo postale e mail dell’Autore principale, 1-5 parole chiave in italiano ed in inglese, un riassunto in italiano ed in inglese, ciascuno di lunghezza non superiore a 2200 caratteri (spazi inclusi).

- c) I riferimenti bibliografici devono essere numerici e riportati nel testo in parentesi tonde: se più di uno, devono essere separati da una virgola.

- d) Nella bibliografia le singole voci devono essere indicate in ordine di citazione, numerate progressivamente e redatte secondo le seguenti modalità:

- 1) Citazione di un articolo: Cognome e Iniziale del nome di tutti gli Autori, punto, Titolo dell'articolo in caratteri corsivi, punto, Titolo della rivista, come riportato nel Journal Citation Reports, punto, anno di pubblicazione, punto e virgola, volume, due punti, prima ed ultima pagina, punto.

Esempio:

Bianchi A, Rossi GC, Verdi D. *D-Dimer plasma correlation in an older hospitalized population*. J Am Geriatr Soc. 2011; 59: 2385-2386.

- 2) Citazione di un intero volume: Cognome e Iniziale del nome di tutti gli Autori, punto, Titolo del volume in caratteri corsivi, punto, Casa Editrice, anno, Luogo della stampa.

Esempio:

Bianchi P, Verdi S. *Le malattie del metabolismo minerale. Guida pratica alla gestione operativa*. Ed. Centro Scientifico Editore, 2000, Torino.

- 3) Citazione di un capitolo di un libro: Cognome e Iniziale del nome di tutti gli Autori, punto, Titolo del capitolo in caratteri corsivi, punto, Titolo del volume fra virgolette preceduto da "In", virgola, anno, due punti, pagina iniziale e finale, Casa Editrice, Luogo della stampa.

Esempio:

Bianchi P, Verdi S, Rossi GC. *Psychological and Psychopathological aspects of anorexia in the elderly patients*. In "Sedentary Life and Nutrition", 1990: 81-88, Raven Press Ed, New York.

- 4) Citazione di opere di riviste online o e-book: Cognome e Iniziale del nome di tutti gli Autori, punto, Titolo dell'articolo in caratteri corsivi, punto, Titolo della rivista fra virgolette, preceduto da "In" come riportato nel Journal Citation Reports, virgola, anno di pubblicazione, virgola, volume, due punti fascicolo, punto, senza indicare la pagina, punto, URL della pagina.

Esempio:

Cairns KL, Nandy R, Grais RF. *Challenges in measuring measles case fatality ratios in settings without vital registration*. In "Emerging Themes in Epidemiology", 2010; 7: 4. <http://www.ete-online.com/content/7/1/4>

- e) L'Autore deve specificare se desidera gli estratti ed in quale numero. Il relativo costo è a carico del richiedente.

INDICE DEGLI AUTORI

Luca Agosta	364	Valeria Data	252
Carlo Albera	252	Antonio D'Avolio	269
Sebastiano Andò	45	Silvia De Francia	269
Alberto Angeli	37	Francesca De Martino	269
Giorgio Annoni	291	Paola Destefanis	252
Alessandra Anzuini	291	Alessandra Fabbri	331
Arianna Ardito	269	Yolanda Falcone	237
Giovannella Baggio	71	Gianfranco Fonte	237
Umberto Barbero	252	Giorgia Fornelli	96
Ines Barone	45	Mario Fulcheri	341
Vittoria Basile	269	Elisabetta Furno	237
Stefania Basili	71	Fiorenzo Gaita	81, 252
Giuseppe Bellelli	291	Roberto Gallina	364
Diana Bertoni	377	Emiliano Gatti	220
Matteo Bianco	252	Giorgio Giaccone	350
Mario Bo	237	Cinzia Giordano	45
Ettore Bologna	406	Maria Giordano	364
Gianni Bona	62	Veronica Giorgis	237
Martina Bonetto	237	Andrea Giuliano	189
Paola Bonfante	196	Carla Giustetto	81
Luca Bonfanti	305	Elena Gribaudo	81
Guido Bongioannini	129	Enrica Grisoglio	364
Daniela Bonofiglio	45	Carla Guidi	62
Mauro Bussolotto	71	Maria Lodovica Gullino	207
Renato Carignola	252	Carlo Gulotta	220
Danilo Carrozzino	341	Giancarlo Isaia	96, 237, 364
Stefania Catalano	45	Gianluca Isaia	237
Andrea E. Cavanna	138	Emanuela Maderna	350
Nataschia Cerrato	81	Guido Maggiani	237
Marcello Cesa-Bianchi	317	Pier Mannuccio Mannucci	388
Renato Coda	123	Lorenzo Marchese	96, 237
Chiara Comi	237	Margherita Marchetti	96
Carlo Cristini	317	Alessandra Marengoni	377
Jessica Cusato	269	Annalisa Mastrapasqua	364

Laura Maugeri	220	Veronica Redaelli	350
Elena Menditto	364	Ugo Riba	171
Andrea Nani	138	Debora Rizzuto	377
Alessandro Nobili	388	Leonardo Scarzella	171
Mara Novero	196	Chiara Scrocco	81
Gloria Olaso	417	Luigi Massimino Sena	111
Luca Pasina	388	Elena Spertino	96
Francesca Piccione	269	Mario Strola	406
Elisa Pirro	269	Massimo Terzolo	269
Federica Pivaro	237	Vittoria Tibaldi	364
Paola Porrino	96, 364	Jose Vina	417
Roberto Pozzi	252	Barbara Zaggia	269
Patrizio Prati	171		

Il Direttore Responsabile del Giornale dell'Accademia di Medicina di Torino
ringrazia vivamente i giovani Colleghi,
Specializzandi della Scuola di Specializzazione in Geriatria
dell'Università degli Studi di Torino,
che hanno contribuito alla revisione degli elaborati:

Luca Agosta

Giorgia Fornelli

Roberto Gallina

maria Giordano

Lorenzo marchese

margherita marchetti

Annalisa mastrapasqua

Elena menditto

Paola Porrino

Elena Spertino

Autorizzazione del Tribunale di Torino n. 477
Finito di stampare nel mese di novembre 2014

Stampato da: Tipografia Bodrato s.n.c.
Via Vanchiglia 31 - 10124 Torino - Tel. 011.817.71.44