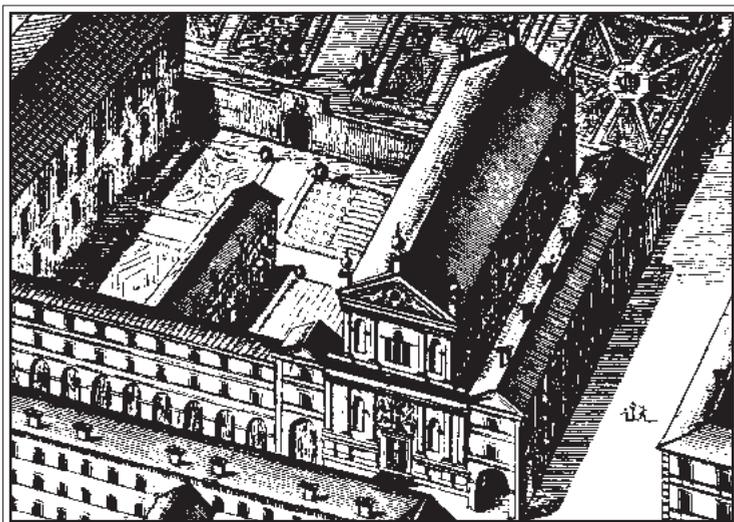




Giornale *della*
Accademia *di* Medicina
di Torino



Anno CLXXVIII

2015

GIORNALE
DELLA
ACCADEMIA DI MEDICINA
DI TORINO

Comitato di Redazione

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

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>	Alessandro Bargoni
<i>Amministratore:</i>	Francesco Scaroina
<i>Bibliotecario:</i>	Paolo Arese
<i>Consiglieri:</i>	Teresa Cammarota 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 2015	29
---	-----------

PARTE III

Relazioni presentate nelle sedute ordinarie

Alessandro Comandone

Relazione del Presidente alla seduta inaugurale dell'Accademia Anno 2015/2016	37
--	-----------

<i>Pier Giuseppe De Filippi</i> Commemorazione del Socio Paolo Calderini	45
<i>Giancarlo Isaia</i> Commemorazione del Socio Gian Michele Molinatti	49
<i>Rossana Cavallo</i> Virus Ebola: nuovi aspetti epidemiologici e microbiologici	55
<i>Paolo Arese</i> Talassemie e malaria	62
<i>Massimo Porta, Andrea Caccioppo</i> Sindrome metabolica: chi è costei?	77
<i>Giancarlo Isaia, Margherita Marchetti, Lorenzo Marchese</i> L'iperfunzione delle paratiroidi	88
<i>Guido Gasparri</i> L'iperparatiroidismo oggi	103
<i>Alessandro Cicolin, Gianluca Miglio, Alessandra Giordano, Riccardo Torta, Roberto Mutani</i> Sonno e insonnia: fisiopatologia e trattamenti	111
<i>Marco Rodolfo Galloni</i> Le radici torinesi della medicina aeronautica	121
<i>Angelo Azzi</i> Vitamin E: Past, present and future	137

<i>Pietro Caramello, Guido Calleri</i>	
World Malaria Day:	
La malaria oggi - La terapia della malaria	148
 <i>Micol Fascendini, Marilena Bertini</i>	
Curare la malaria nei paesi a basso reddito	155
 <i>Alessandro Comandone, Tiziana Comandone, Paolo Pochettino, Davide Ottaviani</i>	
Recenti progressi nella terapia antiangiogenetica del cancro	171
 <i>Angelo Pera, Marco Daperno, Maurizio Cosimato, Alessandro Lavagna, Rodolfo Rocca</i>	
La malattia di Crohn del tenue: ci sono ancora problemi diagnostici nel 2016?	185
 <i>Teresa Cammarota</i>	
Malattia di Crohn: Clinica e imaging - Ecografia	197
 <i>Stefano Cirillo, Antonio Tribunella</i>	
Enterografia-RM nel morbo di Crohn	206
 <i>Paolo Borrione</i>	
New strategies in the fight against doping	212
 <i>Marco Vincenti, Eleonora Amante, Eugenio Alladio, Alberto Salomone</i>	
Il doping nello sport moderno e le nuove strategie antidoping	221
 <i>Marco Massobrio</i>	
La mortalità materna nella storia della medicina	242

Elsa Margaria
Prevenzione del rischio materno-fetale in Ostetricia 266

Alberto Angeli
Alternanza luce/buio e bioritmi circadiani 276

Alberto Angeli
Stress e qualità di vita 292

PARTE IV

Atti del Convegno

“Filosofia e medicina nel pensiero moderno

La moderna ambiguità della morte”

Torino, Accademia di Medicina, 8-9 aprile 2015

Ann Thomson
Vita e morte nel materialismo moderno 313

Alessandro Comandone
L'elaborazione del lutto 328

Francesco Scaroina
Le parole per comunicare la morte: un disagio pensato 336

Marco Menin
**Il suicidio è una malattia? Coordinate di un dibattito
medico-filosofico tra sette e ottocento** 344

<i>Enrico Pasini</i>	
Parte viva e parte morta	360
 <i>Davide Schiffer</i>	
La morte delle proteine del cervello	377
 <i>Davide Sisto</i>	
Morire è uno spreco di tempo?	
La morte tecnica e le sue controindicazioni filosofiche	383
 <i>Serena Buzzi</i>	
L'autopsia "quesito clinico e quadro delle sofferenze dell'uomo vivo" nel pensiero di Giacomo Mottura	397
 <i>Lucia Randone</i>	
Corpi vivi, corpi morti, corpi in decadimento: giudizio e uso dei corpi negli anatomisti inglesi del Seicento	414
 <i>Alessandro Bargoni</i>	
Dalla morte improvvisa alla morte come processo	430
 <i>Germana Pareti</i>	
Dal sonno alla morte. Uno studio sugli stadi della coscienza	440
 <i>Donato Munno</i>	
Le morti psichiche	451
 <i>Paola Rumore</i>	
Le vie dell'anima tra la vita e la morte	457
 <i>Anna Chiattonne, Alberto Amidei</i>	
Il "fine vita" in area medica	468

PARTE V

Riassunti-abstracts del Convegno

“Invecchiamento di successo: nuovi orizzonti

Successful Aging: New Horizons”

Alba, Fondazione Ferrero, 5-6 novembre 2015

Jorge Pinto Antunes

Towards an European Strategy on Active and Healthy Ageing 489

Matthias Horx

The Future of Ageing - revisited.

How we become younger as we get older 491

Mario Deaglio

Gli effetti dell’invecchiamento e i sistemi economici avanzati 493

Mario Morcellini

Anziano sarà lei...

Per un ripensamento progettuale della terza età 498

Ezio Giacobini

Vinceremo la sfida contro la malattia di Alzheimer? 500

Lamberto Maffei

La parabola della vita cerebrale 502

Alberto Angeli

Stress e qualità della vita 504

Claudio Zignin

**Ruolo delle attività motorie nel contenimento del disagio
delle condizioni cronico degenerative** 507

Alessandro Comandone

Invecchiamento e tumori. Aspetti epidemiologici e clinici 511

Marcello Cesa-Bianchi

La creatività nell'autorealizzazione dell'anziano 513

Marcel Rufo

Roman familial 518

Enzo Bianchi

Anzianità e vita spirituale 522

Angelo Ferro

Trasformare la longevità in risorsa 524

Luciano Peirone

Linee guida psicologiche per l'invecchiamento attivo e salutare 528

Roberto Satolli

Healthy ageing: il ruolo dell'informazione 533

Juan Carlos De Martin

L'anziano nella società digitale 536

Fausto Colombo

Giovani anziani, nuove tecnologie e salute 540

Alessandra Marengoni

Invecchiamento, stato di salute e rete sociale in anziani residenti a Brescia	543
--	-----

Giancarlo Isaia

L'ospedale a domicilio	546
-------------------------------------	-----

PARTE VI

Tesi di Laurea vincitrice del Premio in Memoria del Dott. Italo Arneodo Anno Accademico 2015/2016	551
---	-----

Tesi di Laurea con menzione di merito Anno Accademico 2015/2016	551
--	-----

Sito web dell'Accademia di Medicina di Torino	553
---	-----

Norme redazionali per la pubblicazione sul "Giornale dell'Accademia di Medicina di Torino"	555
---	-----

Indice degli Autori	557
---------------------------	-----

*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	2014-2018	Alessandro Comandone
1962-1967	Achille Mario Dogliotti		

ACCADEMIA DI MEDICINA DI TORINO

Via Po, 18 - 10123 Torino

Telefono 011.670.96.07- Fax 011.236.96.07

www.accademiadimedicina.unito.it

ELENCO SOCI (AL 31 OTTOBRE 2016)

Soci Ordinari (in ordine di anzianità di nomina)

Alberto Sartoris

Professore di Otorinolaringoiatria

Università di Torino

(30 Giugno 1977)

Giorgio Palestro

Professore Emerito di Anatomia

e Istologia Patologica

Università di Torino

(20 Maggio 1983)

Giuseppe Piccoli

Professore di Nefrologia

Università di Torino

(14 Dicembre 1977)

Benedetto Terracini

Professore di Epidemiologia dei Tumori

Umani

Università di Torino

(20 Maggio 1983)

Paolo Gallinaro

Professore Emerito

di Ortopedia e Traumatologia

Università di Torino

(3 Luglio 1979)

Mario Rizzetto

Professore di Gastroenterologia

Università di Torino

(26 Maggio 1989)

Luigi Sena

Professore Emerito di Patologia Clinica

Università di Torino

(3 Luglio 1979)

Alessandro Calciati

Primario Emerito di Oncologia Medica

A.O.U. Città della Salute e della Scienza

di Torino

(26 Gennaio 1990)

Giacomo Giacobini

Professore di Anatomia Umana Normale

Università di Torino

(20 Maggio 1983)

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 Boccadoro

*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)*

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)*

Maurizio Stella

*Primario di Chirurgia Plastica
e Ricostruttiva
A.O.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
(17 Dicembre 2004)*

Teresa Cammarota

*Primario Emerito di Radiologia
A.O.U. Città della Salute e della Scienza
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)

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)

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

Massimo Porta
Professore di Medicina Interna
Università di Torino
 (17 Dicembre 2010)

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

Corrado Tarella
Professore di Ematologia
Università di Torino
 (17 Dicembre 2010)

Fiorella Altruda
Professore di Genetica Molecolare
Università di Torino
 (16 Dicembre 2011)

Gianni Bona
Professore di Pediatria
Università del Piemonte Orientale - Novara
 (16 Dicembre 2011)

Guido Bongioannini
Primario di Otorinolaringoiatria
A.O. Ordine Mauriziano di Torino
 (16 Dicembre 2011)

Giovanni Di Perri
Professore di Malattie Infettive
Università di Torino
 (16 Dicembre 2011)

Pier Paolo Donadio
Primario di Anestesia e Rianimazione
A.O.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
 (16 Dicembre 2011)

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

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

Fiorenzo Gaita
Professore di Cardiologia
Università di Torino
 (16 Dicembre 2011)

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

Antonio Amoroso
Professore di Genetica Medica
Università di Torino
 (14 Dicembre 2012)

Caterina Casadio
Professore di Chirurgia Toracica
Università del Piemonte Orientale - Novara
 (14 Dicembre 2012)

Stefano Cirillo
Primario di Radiologia
A.O. Ordine Mauriziano di Torino
 (14 Dicembre 2012)

Santo Landolfo
Professore di Microbiologia
Università di Torino
 (14 Dicembre 2012)

Franco Veglio

*Professore di Medicina Interna
Università di Torino
(14 Dicembre 2012)*

Barbara Pasini

*Professore di Genetica Medica
Università di Torino
(19 Dicembre 2014)*

Oscar Bertetto

*Primario di Oncologia
A.O.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
(19 Dicembre 2014)*

Anna Sapino

*Professore di Anatomia e Istologia
Patologica
Università di Torino
(19 Dicembre 2014)*

Adriano Chiò

*Responsabile del Centro per la SLA
Università di Torino
(19 Dicembre 2014)*

Vincenzo Villari

*Primario di Psichiatria
A.O.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
(19 Dicembre 2014)*

Giuliano Faccani

*Primario di Neurochirurgia
A.O.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
(19 Dicembre 2014)*

Soci Onorari Nazionali

Ernesto Quagliariello

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

Elio Guido Rondanelli

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

Francesco De Matteis

*Professore di Tossicologia
Università di Torino
(17 Dicembre 1993)*

Lucio Di Guglielmo

*Professore di Radiologia
Università di Pavia
(16 Dicembre 1994)*

Ludovico Dalla Palma

*Professore di Radiologia
Università di Trieste
(12 Dicembre 1997)*

Gian Gastone Neri Serneri

*Professore di Medicina Interna
Università di Firenze
(11 Dicembre 1998)*

Umberto Marinari

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

Rinaldo Bertolino

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

Adelfio Elio Cardinale

*Professore di Radiologia
Università di Palermo
(13 Dicembre 2002)*

Lorenzo Moretta

*Professore di Immunologia
Università di Genova
(14 Dicembre 2007)*

Amedeo Bianco

*Senatore della Repubblica
(14 Dicembre 2012)*

Pietro Rossi

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

Plinio Pinna Pintor

*Direttore Casa di Cura Pinna Pintor
(6 Febbraio 2013)*

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

Ginevra

(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)*

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)*

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)*

Gianluca Gaidano

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

Paolo Piero Limone

*Primario di Endocrinologia
A.O. Ordine Mauriziano di Torino
(17 Dicembre 2010)*

Sergio Duca

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

Giuseppe Ottavio Armocida

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

Alessandro Levis

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

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 USA
(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)*

Felice Gavosto

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

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)*

Gian Franco Pagano

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

Luigi Ravizza

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

Alberto Angeli

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

Davide Schiffer

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

Giulio Preti

*Professore Onorario di Odontostomatologia
Università di Torino
(12 Settembre 2014)*

Remo Modica

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

Giovanni Bussolati

*Professore Emerito di Anatomia
e Istologia Patologica
Università di Torino
(30 Giugno 2016)*

Soci Benemeriti

Ing. Enzo Brusasco
(16 Dicembre 2005)

Sig. Alessio Giuseppe Lucca
(4 Ottobre 2010)

Ing. Walter Ceresa
(16 Dicembre 2005)

Dott. Ugo Riba
(11 Febbraio 2011)

Dott. Piero Sola
(16 Dicembre 2005)

Dott.ssa Severina Arneodo
(6 Febbraio 2013)

**Dott. Inigo Lopez de la Osa
Escribano**
(14 Dicembre 2009)

Sig.ra Anna Gabardi Gavazzi
(21 Ottobre 2014)

Notaio Alberto Morano
(22 Febbraio 2010)

Soci già Ordinari

Pietro Bracco

*Professore di Clinica Odontostomatologica
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 Gioannini

*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*

Gian Carlo Ugazio

*Professore di Patologia Generale
Università di Torino*

Pierino Zardini

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

Franco Nessi

*Primario di Chirurgia Vascolare
A.O. Ordine Mauriziano di Torino*

Gianpaolo Trevis

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

Regis Triolo

*Primario Emerito di Medicina
Ospedale Martini di Torino*

Gian Carlo Vanini

*Professore di Igiene
Università Cattolica di Roma*

Giorgio Emanuelli

*Professore di Igiene
Università Cattolica di Roma*

Magda Passatore

*Professore Emerito di Fisiologia Umana
Università di Torino*

Sedute dell'Accademia di Medicina – Anno 2015

- 16 Gennaio* **Virus Ebola: nuovi aspetti epidemiologici, microbiologici e clinici**
Relatori: Rossana CAVALLO
Giovanni DI PERRI
- 30 Gennaio* **La talassemia ieri e oggi**
Relatori: Antonio PIGA
Paolo ARESE
- 10 Febbraio* **La sindrome metabolica: chi è costei?**
Relatori: Massimo PORTA
Graziella BRUNO
- 27 Febbraio* **Le paratiroidi: funzioni e disfunzioni**
Relatori: Giancarlo ISAIA
Guido GASPARRI
- 10 Marzo* **Il sonno e l'insonnia: fisiopatologia e trattamenti**
Relatori: Alessandro CICOLIN
Gianluca MIGLIO
Riccardo TORTA
- Presentati dal Socio Roberto MUTANI*

- 27 Marzo **Medici per l'Aeronautica:
dalla Grande Guerra alla stazione spaziale**
*Relatori: Marco Rodolfo GALLONI
Silvio PORCÙ*
Presentati dal Socio Alessandro BARGONI
- 10 Aprile **Vitamina E: molti meccanismi e molte domande**
Relatore: Angelo AZZI
Presentato dal Socio Giuseppe POLI
- 24 Aprile **Giornata Mondiale della Malaria**
*Relatori: Paolo ARESE
Pietro CAMELLO
Micol FASCENDINI
Jasmina MICARI*
- 8 Maggio **Il trauma cranico:
diagnosi radiologica ed evoluzione dei trattamenti**
*Relatori: Giuliano FACCANI
Maria Consuelo VALENTINI*
- 22 Maggio **Neoangiogenesi:
fisiopatologia e applicazioni terapeutiche in oncologia**
*Relatori: Federico BUSSOLINO
Alessandro COMANDONE*
- 12 Giugno **La malattia di Crohn: clinica e imaging**
*Relatori: Angelo PERA
Teresa CAMMAROTA
Stefano CIRILLO*

- 26 Giugno **Cinema e Accademia di Medicina:
le Neuroscienze ai primi del Novecento**
*Relatori: Claudia GINETTO
Adriano CHIÒ
Filippo BOGETTO*
Presentati dal Socio Roberto MUTANI
- 9 Ottobre **Il doping nello sport moderno
e le nuove strategie antidoping**
*Relatori: Paolo BORRIONE
Marco VINCENTI*
Presentati dal Socio Francesco DI CARLO
- 27 Ottobre **Dove va la sanità? Criticità e prospettive**
*Relatori: Renato BALDUZZI
Francesco ENRICHENS
Oscar BERTETTO*
- 13 Novembre **Prevenzione del rischio materno-fetale in Ostetricia**
*Relatori: Marco MASSOBRIO
Chiara BENEDETTO
Elsa MARGARIA*
- 27 Novembre **SEDUTA INAUGURALE
ANNO ACCADEMICO 2015/2016**
*Relazione del Presidente:
Alessandro COMANDONE*
Diabete: verso la radice del problema
*Relatore: Ele FERRANNINI
(Roma)*
Presentato dal Socio Alessandro BARGONI

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

La luce tra scienza e letteratura

Relatori:

Piero BOITANI

Poesia della luce

Alberto ANGELI

Alternanza luce/buio e bioritmi circadiani

Elena ACCATI

**Ruolo fondamentale della luce nell'esplosione dei fiori,
abito assunto dalla pianta quando si prepara all'amore**

Sedute Private

27 Febbraio **Approvazione rendiconto consuntivo 2014
e bilancio di previsione 2015**

18 Dicembre **Elezione del Presidente e del Vice Presidente**



RELAZIONI PRESENTATE
NELLE SEDUTE ORDINARIE

**RELAZIONE DEL PRESIDENTE
ALLA SEDUTA INAUGURALE DELL'ACCADEMIA
ANNO 2015-2016**

Illustri Ospiti, Chiarissimi Presidenti dell'Accademia delle Scienze e dell'Agricoltura, care Colleghe e Colleghi, Signore e Signori,

a nome del Consiglio di Presidenza dell'Accademia e mio personale porgo a tutti i presenti un caloroso saluto di benvenuto a questa cerimonia inaugurale dell'Anno Accademico 2015 – 2016.

Il mio pensiero va immediatamente alle vittime del terrore che ha insanguinato la sorella Nazione latina con la quale l'Accademia ha stretti rapporti di debito culturale. Se non ci fosse stata la Rivoluzione francese con i suoi principi libertari , di eguaglianza e di circolazione delle idee, non sarebbe fiorita, 30 anni dopo, la nostra Accademia centro di cultura e di progresso scientifico nella Torino Risorgimentale. Come Medici poi ci ribelliamo a che la barbarie torni nel nostro continente e che vite giovani e meno giovani siano stroncate nel nome di una ideologia violenta, che radica il suo esistere nella negazione dei progressi della Civiltà .

Il secondo mio saluto si indirizza ai Colleghi Accademici oggi assenti non per cattiva volontà ma per motivi di salute e di invalidità. Essi sono vicini a noi almeno nello spirito che muove questo sodalizio ormai da 171 anni.

Il terzo pensiero va ai Colleghi deceduti nel passato Anno Accademico: il Prof. Franco Balzola, il Prof. Paolo Calderini, il Prof. Onofrio Campobasso, il Prof. Aldo Fasolo, il Prof. Gian Michele Molinatti e il Prof. Bruno Zanobio. Il mio grazie va al contributo che come Docenti e come Direttori hanno saputo offrire nel rendere grande e famosa la Medicina torinese.

Questa sera il mio compito istituzionale è di tracciare il consuntivo di un anno di intenso lavoro e di gettare le basi per l'operare futuro, anche non fossi più io a presiedere questo illustre consesso per un naturale cambio democratico. Come tutte le opere umane non tutto è gioia e non tutto è dolore ma, a successi entusiasmanti si alternano alcune battute di arresto.

Tra i momenti positivi ricordiamo il ritrovato riconoscimento alla

nostra opera da parte di pubbliche Istituzioni. Infatti dopo anni di oblio sia la Regione che lo Stato hanno ripreso a finanziarci, pur con cifre modeste, ma altamente simboliche in riconoscimento del lavoro svolto sin dai passati Presidenti e Direttivi.

Ora, per ampliare i nostri programmi, occorre fare breccia nelle Istituzioni private anche se munifici mecenati hanno continuato a sostenerci anche negli anni più bui della crisi economica. Li ricordo esprimendo il mio ringraziamento perché hanno creduto nella nostra opera: Cariparma, C.I.D.I.M.U., Collage, Famiglia Arneodo, Famiglia Gavazzi, Fondazione Ferrero, R.I.B.A., Symposium. Avremmo piacere in un futuro di elencare tra le forti alleanze l'Università di Torino, con cui non sempre è facile stringere rapporti di collaborazione.

Il mio augurio è che questo tempo caratterizzato da una certa estraneità, venga superato e che si comprenda quanto possa essere importante conservare il patrimonio e tramandare la storia della nostra disciplina. Il programma scientifico, che è la seconda perla della nostra attività, è stato ricco, vario e più volte abbiamo offerto una delle nostre expertise di più alto livello: la digitalizzazione dei testi rari e pregiati grazie all'opera sapiente del Prof. Arese e del Prof. Bargoni e alla perizia e alla volontà del Bibliotecario Sig. Roberto Ginesci.

Pensiamo quanto sarebbe fattiva un'alleanza tra Accademia, con le sue tecnologie e la sua esperienza in materia e l'Università con il suo patrimonio librario irripetibile e l'ampio respiro culturale che esprime ormai da molti secoli, per comprendere quale potenziale potremmo esprimere. La nostra speranza è che il 2016 possa far nascere una sinergia senz'altro fattiva.

Ritornando al consuntivo ricordo quanto di positivo abbiamo creato in questo trascorso anno accademico, sostenuto da presenze numerose sia di Accademici che di uditori esterni. Molte innovazioni sono state introdotte nell'anno trascorso e per questo ringrazio il Direttivo e i Soci che hanno attivamente collaborato con proposte ed idee e attivamente partecipato come relatori od uditori.

Ogni seduta scientifica, tranne la seduta inaugurale, è stata tenuta da più oratori. Questo fatto, un tempo eccezionale, vuole essere per oggi e per il futuro una nuova tecnica di presentazione e di comunicazione.

I motivi profondi sono molteplici: la nostra Scienza è troppo vasta e troppo ricca per poter essere patrimonio di una sola persona. Ogni argomento può essere osservato, approfondito e sviscerato da più prospettive, arricchendone i contenuti.

La multidisciplinarietà, infine, è l'oggi e il domani della Medicina. Solo

il confronto, il dialogo e le decisioni basate sul dialogo possono permettere alla nostra scienza di progredire ancora per affrontare e risolvere le grandi problematiche di salute che affliggono e affliggeranno l'umanità.

Sia chiaro il mio pensiero: la conoscenza medica va basata sulla condivisione e sullo scambio di idee, come i Padri fondatori dell'Accademia ci insegnarono, anche se la decisione ultima sulla salute di un essere umano si impernia sulla lucidità, sulla capacità decisionale e sull'intuito diagnostico di un professionista solo. Lavorare insieme non vuol dire nascondersi dietro all'indecisione di una malintesa Medicina collettiva.

La multidisciplinarietà e la multiformità della nostra materia ci ha permesso in questo anno di spaziare dalla Microbiologia (Virus Ebola) all'Ematologia (la Talassemia), dalla Medicina Interna (Sindrome Metabolica) all'Endocrinologia (le Paratiroidi), dalla Neuropsichiatria (il Sonno e l'Insonnia) alla Medicina Aeronautica e Spaziale. Si è poi passati a comprendere il ruolo della Vitamina E, a sostenere le problematiche mediche, sociali di un flagello planetario quale è la Malaria. Il trauma cranico nei suoi avanzamenti diagnostici e terapeutici e la Neoangiogenesi come base dello sviluppo tumorale sono state altre due tematiche condotte a più voci.

La Gastroenterologia ha affrontato il morbo di Crohn, mentre indimenticabile è stata la presentazione di antichi filmati restaurati sulle sindromi neurologiche e psichiatriche girati ad inizio '900. In questa occasione è stata fondamentale la collaborazione con il Museo del Cinema. La seduta scientifica sul Doping e i mezzi per combatterlo sono stati premonitori di poche settimane del grande scandalo che ha travolto gli atleti russi e la IAAF. In ottobre per la prima volta si sono poi affrontate tematiche di tipo politico ed organizzativo con la presenza del Prof. Balduzzi che ha risposto al quesito di dove stia andando la Sanità e lo stato sociale. Abbiamo infine concluso l'anno accademico con un intervento a tre voci sulla prevenzione del rischio materno e fetale in Ostetricia.

L'Anno Accademico 2015 si aprì con la memorabile lettura del Prof. Roberto Civitelli sul modellamento scheletrico. Quest'oggi il nuovo Anno esordisce con una tematica di fondamentale importanza (il Diabete) e con un Relatore di altissima fama, il Prof. Ele Ferrannini, che ci onora con la sua presenza e la sua grande scienza. Siamo dunque partiti da un illustre italiano che svolge la una attività a St Louis negli Stati Uniti per varare un nuovo Anno con un altro grande scienziato che opera nella grande

Università di Pisa. E siamo lieti che questo accada non perché Torino e il Piemonte non abbiano illustri clinici e ricercatori dediti a queste materie, ma perché l'Accademia è teatro di scambio culturale e l'apporto di Grandi Personaggi provenienti da altre Istituzioni è sempre gradito ed auspicato.

L'Accademia poi si apre culturalmente all'esterno nelle maniere più differenti. Ricordo la collaborazione con le Accademie Sabaude Sorelle (Scienze e Agricoltura). L'anno scorso, in previsione dell'Expo parlammo di cibo, quest'anno parleremo della luce sotto gli aspetti fisici, medici e come fonte di vita in Agricoltura ottemperando alle richieste dell'UNESCO che ha dichiarato quasi in modo profetico il 2015 Anno della Luce, proprio ora che l'oscurantismo della barbarie si abbatte su di noi.

Fondamentale è stato il rinnovarsi della collaborazione con l'Istituto di Filosofia nella due giorni sul tema della Morte. Si è passati in questa rinnovata alleanza con i Colleghi Filosofi, dagli aspetti teoretici e culturali della Morte ai più crudi e concreti contatti che la Morte ha quotidianamente con chi cerca di combatterla e ostacolarla nelle corsie degli ospedali, dalle cattedre universitarie o più umilmente nelle abitazioni dei Malati.

Ci siamo poi aperti e abbiamo ospitato eventi culturali di grande spessore con Associazioni e Fondazioni. Due Congressi hanno avuto come tema le neoplasie a bassa incidenza: GIST e tumori rari dell'apparato gastroenterico in collaborazione con il Gruppo Italiano Tumori Rari. E' stato organizzato il Forum Bone and Mineral Research dal Prof Isaia; un evento sull'autoimmunità è stata organizzata con i Medici di laboratorio.

Di certo però l'evento dell'Anno 2015 è stata la tre giorni di studio, interscambio e approfondimento sull'invecchiamento con successo, organizzato con la Fondazione Ferrero ad Alba. Si è trattato di un evento culturale di portata e di risonanza internazionale: in tre giorni Sociologi, Filosofi, Teologi, Economisti, Psicologi e Medici si sono succeduti sul podio per parlarci delle nuove frontiere della terza età.

L'entusiastico concorso di pubblico ha coronato con il successo l'enorme sforzo di chi ha magistralmente organizzato l'evento: il Dr. Bologna, il Dr. Strola e il Dr. Milanese della Fondazione Ferrero. Siamo inoltre stati onorati dalla presenza della Signora Maria Franca Ferrero che ha assistito personalmente ad una parte dei lavori.

Ma l'Accademia è anche divulgazione e contatto con Associazioni esterne. Nel 2015 siamo stati coinvolti dalla Prefettura di Torino per onorare il ricordo della Grande Guerra, dei combattenti e dei caduti. Da

parte nostra sono già stati organizzati tre eventi: l'organizzazione della Sanità Militare nel primo Conflitto Mondiale; le armi di distruzione di massa e il loro potenziale letale; la sfida della Medicina aeronautica che conobbe il suo esordio proprio in quella guerra.

Nella recentissima riunione in Prefettura Lunedì 23 u.s. abbiamo confermato il nostro impegno in questa collaborazione e durante il 2016 tratteremo della Chirurgia da Campo partendo dalle ricchissime testimonianze dei Soci di allora impegnati sul campo di battaglia come Ufficiali Medici. La fonte quasi inesauribile sarà il "Giornale dell'Accademia" degli anni 1915 – 1918 e la nostra stupenda biblioteca. La collaborazione con la Prefettura si protrarrà sino al 2018.

Divulgativa, ma socialmente importante, è la collaborazione con il Comune di Torino sull'evento "Pillole di salute" rivolto alla Popolazione della nostra città come momento educativo per migliorare gli stili di vita. Una interessante collaborazione si è stretta con l'Arma dei Carabinieri e l'Archivio di Stato con incontri storico-artistici per illustrare le nostre origini e il nostro passato.

Infine si è rinnovata la collaborazione con la Croce Rossa Italiana, delegazione di Torino, in occasione del 150° anniversario della sua fondazione, cui abbiamo conferito il nostro patrocinio per la presentazione del libro memoriale.

Ricordo infine il patrocinio all'Evento "Prevenzione della Morte improvvisa" organizzato in memoria del Prof. Angelino e che ha avuto nel Prof. Brugada l'Ospite d'onore.

Se non sono mancate le occasioni di incontro e di scambio culturale, talora ha difettato la presenza del pubblico. Ed è per questo motivo che chiediamo più partecipazione da parte dei Soci ed è per lo stesso motivo che ci apriremo a collaborazioni esterne quali l'Ordine dei Farmacisti e il Collegio degli Infermieri.

Per incentivare la partecipazione degli Associati, abbiamo varato nel 2015 la "Giornata del Medico scrittore". Undici colleghi autori di libri dai titoli e dalle tematiche più diverse hanno presentato succintamente le loro opere con commento da parte di altri Colleghi e sotto la direzione del Dr. Bianucci che ringrazio ufficialmente. Certamente questo connubio con le Arti si ripeterà, probabilmente con una piccola tenzone letteraria tra gli Associati.

Sempre in tema di letteratura e di cultura, grazie all'impegno del Prof. Angeli è iniziata la collaborazione con il Prof. Carena erudito e filologo, che si è impegnato dall'alto della sua grandissima cultura a recensire alcuni capolavori antichi custoditi nella nostra biblioteca. Una nuova

finestra aperta sul mondo della Cultura .

Nella tradizione dell'Accademia, grazie alle generose sponsorizzazioni della Fondazione Ferrero, della Famiglia Arneodo e della Fondazione Pino Meo è continuato il sostegno ai giovani Medici neo laureati o volontari in Africa.

Nel 2014- 2015 abbiamo erogato le tre borse di studio ai giovani Colleghi Dott.ssa Arianna Morano – Premio Ferrero; Dott.ssa Giulia Borghese – premio Arneodo – Dott.ssa Jasmina Micari – premio Meo, che ha prestato la sua assistenza e opera nel disastro Darfur)

Quest'anno le due borse di studio vanno al Dr. Marco Gagliardi (premio Ferrero) e alla Dott.ssa Irene Dogliotti (premio Arneodo) che premieremo di seguito questa sera. Noi siamo entusiasti di questo fattivo supporto agli Accademici del domani, ma desidereremmo un affetto ricambiato dai giovani Colleghi che sovente passano in questa Aula solo in occasione del ritiro del premio per poi scomparire per sempre. Chiediamo loro di rispondere con entusiasmo all'appello del Prof. Boccuzzi e della Dott.ssa Cammarota che tentano di costituire un gruppo giovani, proprio per dare nuova linfa alla nostra Istituzione.

In attesa della collaborazione dei giovani Colleghi, voglio pubblicamente ringraziare chi già ora offre il suo impegno convinto per l'Accademia.

Innanzitutto voglio dire grazie a tutto il Direttivo che collabora intensamente e in modo del tutto disinteressato alla realizzazione dei progetti del nostro sodalizio.

Dico grazie al Prof. Arese e al Prof. Bargonì per la loro opera continua per la salvaguardia e per la diffusione del nostro patrimonio librario.

Ringrazio il Prof. Angeli che ha aperto le porte a collaborazioni e sostegni finanziari prestigiosi.

Ringrazio la Dott.ssa Cammarota che con entusiasmo tutto femminile porta idee, collaborazioni e supporti economici alla nostra opera.

Ringrazio il Prof. Poli per il complesso rapporto che sa tenere con l'Università, il Prof. Isaia instancabile promotore di iniziative e anima del "Giornale dell'Accademia".

Ringrazio il Prof. Boccuzzi che con il suo equilibrio sostiene e supporta intellettualmente l'attività scientifica e il Dott. Scaroina, attivissimo tesoriere dell'Associazione.

Ringrazio la Sig.ra Lidia Morea per l'instancabile opera di segreteria, fondamentale per mantenere aperta e viva l'Accademia durante i giorni feriali.

Ringrazio la Sig.ra Angeli e le altre Signore che simpaticamente

chiamiamo le “Dame dei fiori” che anche quest’anno ci hanno onorato con il loro splendido gusto decorativo, abbellendo questa illustre, ma molto austera aula di scienza.

Ma soprattutto rinnovo il mio ringraziamento ad ognuno di voi, carissimi associati che con consigli, attiva presenza e critiche costruttive avete aiutato l’Accademia a crescere e migliorare.

Abbiamo ancora delle missioni da completare? Sì e sono tante.

La prima , già citata, è di suscitare l’entusiasmo tra i giovani Medici, la seconda di trovare finalmente una stabilità economica che permetta di guardare al futuro con serenità, ma soprattutto di realizzare i sogni di tutti i Presidenti passati e attuali: mettere in sicurezza antincendio i locali, rivitalizzare i locali con un restauro conservativo in modo da diventare fruibile da ospiti, associazioni e congressisti.

Vorremmo poi rimodernare l’impianto audio e video di questa aula.

Vorrei che con il nostro aiuto il Museo Lombroso continuasse a vivere non minacciato da assurde accuse di razzismo, vorrei infine che le Istituzioni si accorgessero sempre più di noi e dessero la fiducia che la nostra Accademia merita. Utopie? Forse. Ma se non si sognano grandi progetti non si realizzano neppure le piccole azioni quotidiane.

Tuttavia, per concretizzare questi sogni abbiamo bisogno dell’opera di tutti voi.

L’Accademia non è una monade senza porte né finestre, ma un luogo dove abitare, dove portare e realizzare idee in uno scambio di ricchezze mentali, umane e spirituali che ognuno di voi custodisce in sé e che per lunghi anni ha saputo donare ai Malati, agli Studenti, ai Colleghi, agli Allievi e alla Società Civile. Solo in questo modo l’Accademia di Medicina di Torino dei Luria, dei Dulbecco e dei Levi-Montalcini continuerà ad esistere.

Questo, allo scadere del mio mandato è il desiderio più alto e sono convinto che con l’azione di tutti potremo realizzarlo.

Grazie.

Accademia di Medicina è cultura.

*Alessandro Comandone
Presidente*

COMMEMORAZIONE DEL SOCIO PAOLO CALDERINI

Pier Giuseppe De Filippi

Primario Emerito di Medicina Nucleare, A.O.U. S. Giovanni Battista di Torino

E' per me un onore commemorare il prof. Paolo Calderini: di questo ringrazio il Consiglio Direttivo dell'Accademia, ed in particolare il suo Presidente.

Non è usuale che sia un cultore di altra disciplina, quindi un non chirurgo, a svolgere tale compito: mi permetterò qualche digressione, di cui chiedo venia anticipatamente, che però aiuterà a meglio inquadrare la vita professionale di chi è stato non solo un grande chirurgo ma, soprattutto, un grande Uomo.

Nell'anno 1961 è stata inaugurato, nella sopraelevazione dell'edificio dell'Ospedale San Giovanni Battista Antica Sede, sul fronte di via Cavour, un nuovo Reparto chirurgico dedicato alla diagnosi e alla terapia del cancro, diretto dal prof .Leonardo Caldarola. L'organico era stato coperto per trasferimento dalla Clinica Chirurgica Generale dell' Università, e comprendeva, tra gli altri, il prof Calderini con funzioni di Aiuto. Affiancato al Reparto Clinico, era stato costituito un Centro di diagnosi precoce dei tumori dell'apparato genitale femminile, intitolato a Fede Focardi Valletta, primo esempio di screening totalmente gratuito aperto a tutta la cittadinanza.

Nello stesso Ospedale, tutti con preciso indirizzo oncologico, vi erano poi una Divisione di Oncologia Medica, una Divisione di Radio Terapia, un Servizio di Anatomia e Istologia Patologica, un Servizio di Radiologia, un Laboratorio Analisi: si era in pratica costituito un Dipartimento oncologico ante litteram. Sono stati anni di grande lavoro e di grandi entusiasmi, che tutti quelli che vi hanno operato ricordano con nostalgia e rimpianto.

Il prof. Calderini, laureatosi a pieni voti presso l'Università di Torino nel 1955, presentava già nel suo curriculum importanti traguardi raggiunti: in particolare, la specializzazione in Chirurgia Generale e una casistica operatoria di ottimo livello. Negli anni successivi si è completata la sua formazione scientifica e professionale, con la Libera Docenza in Patologia Speciale Chirurgica (1965), Clinica Chirurgica Generale (1969), nonché le Specializzazioni in Oncologia Clinica (1966) e Chirurgia polmonare (1969). Nel contempo egli si è dedicato ad una intensa attività clinica: era la "colonna

portante” del Reparto, in particolare nel campo della Chirurgia del capo e del collo, della mammella e della patologia addominale.

A fine anni 60, visto il successo dell’attività e le lunghe liste di attesa, il Consiglio di Amministrazione dell’Ospedale ha deciso l’ulteriore sopraelevazione dell’Istituto, predisponendo nuove sale operatorie e aumentando a 90 i posti letto: in contemporanea, si è sviluppata un’attività di terapia loco-regionale dei Tumori in fase avanzata e non più operabili con tecniche tradizionali, con isotopi radioattivi. Iniziativa che ha suscitato notevoli consensi e ha conseguito interessanti risultati, malgrado i limiti della tecnologia del tempo: anche di questo si è occupato attivamente il prof. Calderini.

Dal 1970 è iniziata così una stretta collaborazione medico–chirurgica che mi ha consentito di conoscere a fondo le capacità tecnico–professionali, la serietà, l’entusiasmo, l’umanità e il rispetto per il paziente del prof. Calderini. Con lo sdoppiamento della Divisione, nel 1982 è diventato Primario di Chirurgia Generale presso lo stesso Ospedale e per molti anni Coordinatore del Dipartimento Oncologico.

In parallelo all’attività strettamente clinica e sperimentale (il Curriculum Vitae riporta la stesura di circa 100 pubblicazioni a stampa, di prevalente interesse oncologico, e la partecipazione quale relatore a numerosi Congressi nazionali) il prof. Calderini ha svolto una notevole attività societaria: Socio fondatore e membro del Consiglio Direttivo della Società Italiana di Diagnosi e Terapia dei Tumori, Presidente della Società Piemontese di Chirurgia, Vice-Presidente di questa Accademia, membro del Comitato Etico dell’Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro di Candiolo.

Ha svolto una costante attività didattica nell’ambito delle Scuole di Specializzazione dell’Università di Torino, ed in particolare nella scuola di Oncologia Clinica, quale Professore Ufficiale di Clinica Chirurgica dei Tumori, di Oncologia Chirurgica, di Tecniche Chirurgiche Complementari in Terapia Oncologica.

Lasciato l’incarico primario nel 1997 per raggiunti limiti di età, è stato Consulente presso l’Istituto di Ricerca e Cura del Cancro di Candiolo sino all’anno 2010, occupandosi soprattutto dei tumori della mammella e dell’apparto digerente, dei melanomi e dei tumori dei tessuti molli: in tale ultimo campo si è affermato come una vera autorità, a livello nazionale e non solo.

Gli ultimi anni della sua vita sono stati purtroppo segnati da gravi problemi di salute, sia familiare che personale. Sono stati gestiti e sopportati con grande coraggio e con grande dignità, confermando ancora una volta la

personalità e l'umanità che hanno contraddistinto tutta la sua vita professionale, di cui sono stato testimone come collega ed amico: anche in occasione di malattie di interesse chirurgico che hanno colpito miei parenti ed amici, e che il prof. Calderini ha risolto con estrema competenza, sollecitudine, umanità e rispetto.

Per concludere, ci troviamo oggi a commemorare non solo una grande Chirurgo, ma soprattutto un grande Uomo che come pochi ha nobilitato la nostra professione, e la Scuola Medico-Chirurgica Piemontese in particolare.

A nome di tutti noi, mi permetto di rinnovare le più sentite condoglianze alla sua Famiglia.

Pier Giuseppe De Filippi

**COMMEMORAZIONE DEL SOCIO
GIAN MICHELE MOLINATTI**

Giancarlo Isaia

Geriatrics and metabolic diseases of the bone - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Corso Bramante 88, 10126 Torino
Mail: giancarlo.isaia@unito.it

Il Professor Gian Michele Molinatti nacque a Torino l'8 novembre 1927 e, allievo dei Clinici Medici Pio Bastai e Giulio Cesare Dogliotti, si laureò in Medicina e Chirurgia nel 1951; dal 1960 al 1972, conseguì le libere docenze in patologia speciale medica, in clinica medica generale ed in endocrinologia, sviluppando la sua carriera accademica, dapprima come assistente straordinario e poi, dal 1963 come assistente ordinario presso la Clinica Medica dell'Università di Torino.



Nel 1971 divenne il primo professore incaricato dell'insegnamento di endocrinologia, neo attivata materia complementare del corso di laurea in medicina e chirurgia, materia di cui divenne nel 1975 professore straordinario e poi ordinario, mantenendo questo ruolo fino al 1983, quando la Facoltà Medica gli affidò la Direzione della Clinica medica generale, che conservò fino alla pensione.

La Sua carriera si svolse sempre alle Molinette ed all'Università di Torino e la sua attività scientifica, documentata da centinaia di pubblicazioni, ebbe inizio negli anni '50, in un periodo in cui la Medicina, ed in particolare la Medicina interna, iniziava a suddividersi in distinte branche specialistiche alle quali il Direttore della Clinica Medica destinava i suoi più promettenti e brillanti Aiuti: il professor Giulio Cesare Dogliotti gli affidò l'endocrinologia, in ragione dei suoi precedenti interessi scientifici, documentati dalla sua prima pubblicazione, del 1952, intitolata "Studio del comportamento funzionale del sistema ipofiso-surrenalico nel corso dell'insufficienza cardiocircolatoria". Era allora un momento in cui la diagnosi delle più comuni patologie endocrine era fondamentalmente clinica in quanto si conosceva appena l'esistenza degli ormoni, senza peraltro poterne determinare direttamente la concentrazione serica o urinaria. Allora si dedicò, come testimoniato da vari suoi lavori con Angelo Pizzini e Ferdinando Massara, alla determinazione dei 17 OH corticosteroidi e dei 17 Ketosteroidi; neppure le tecniche di imaging consentivano di definire con precisione la sede delle lesioni endocrinologiche e soltanto con complicati test di inibizione o di stimolazione, associati all'esperienza ed all'intuito clinico che certamente al professore non mancavano, era possibile diagnosticare correttamente queste patologie che in gran parte per molti Medici erano ancora misteriose.

A fronte delle problematiche connesse al trattamento neurochirurgico dei tumori ipofisari ed in particolare dell'acromegalia, Molinatti ebbe alla fine degli anni '50 una geniale e coraggiosa intuizione, eseguendo, primo in Italia e con eccellenti risultati clinici, l'infissione inraipofisaria per via transnasofenoidale, degli isotopi radioattivi Itrio 90 e Oro 198: per essere sottoposti a tale trattamento centinaia di Pazienti da tutta Italia affluirono nel centro di Endocrino-Chirurgia, istituito nel 1956, che rappresentò una prima ed efficace forma di struttura dipartimentale diretta formalmente dai Direttori delle due Cliniche, Medica e Chirurgica, ma che di fatto il professor Molinatti governò per molti anni; qui venivano seguiti e per lo più operati pazienti con acromegalia, sindrome di Cushing, prolattinomi, tumori ipofisari non secernenti, ma anche con esoftalmo maligno, patologie tiroidee e

paratiroidee, cancro mammario e retinopatia diabetica, con la conseguenza di consentire a lui ed al suo gruppo che si stava in quegli anni formando, di collezionare casistiche molto consistenti di queste patologie e di contribuire allo sviluppo di una nuova disciplina, la neuroendocrinologia con determinanti contributi scientifici che furono pubblicati a livello internazionale negli anni '70, sempre in collaborazione con Franco Camanni e Ferdinando Massara. I risultati di questi studi contribuirono ad accreditare l'endocrinologia di Torino di quegli anni come struttura di assoluta eccellenza.

Per far fronte a queste nuove e rilevanti esigenze assistenziali e scientifiche, era però necessario organizzare un laboratorio in grado di dosare tutti gli ormoni e così, negli anni '70, egli promosse l'attivazione del laboratorio di Radioimmunologia che volle dotare di tecnologie di avanguardia; in tal modo venne rivoluzionato l'approccio diagnostico alle malattie endocrine, in quanto fu possibile dosare in modo preciso e sensibile tutte le sostanze ad azione ormonale, sia di natura proteica che steroidea: particolare risonanza sulla letteratura internazionale ottennero i dosaggi di GH, PRL, ad opera di Massara, e, con la mia collaborazione, degli steroidi gonadici e dell'ormone paratiroideo, tutti sviluppati in collaborazione con la Sorin di Saluggia, che rappresentò un'altra innovativa apertura dell'Università verso la realtà produttiva ed industriale del territorio. Questi studi, che permisero di sperimentare e successivamente di diffondere il dosaggio degli ormoni con tecnica radioimmunologica e poi immunoenzimatica, anche attraverso alcuni specifici corsi di aggiornamento che organizzammo negli anni '80, costituirono la base per acquisire numerose ed importanti conoscenze sulla fisiopatologia endocrina e consentirono anche all'industria farmaceutica di produrre numerosi farmaci che a poco a poco, insieme a più adeguati approcci neurochirurgici, soppiantarono l'infissione intra ipofisaria di isotopi radioattivi.

Nei fecondi anni '60, '70 ed '80, la sua innata capacità organizzativa e gestionale gli consentì di dar vita ad una vivace squadra di collaboratori, capitanata da Camanni e Massara, e composta fra gli altri da Angelo Pizzini, Michele Olivetti, Michele Messina, Ottavio Losana, Antonio Tripodina, Ettore Strumia, Guido Rizzi, Valentino Martina, Luisa Belforte, Chiara Manieri, Paolo Limone, Ezio Ghigo e dal sottoscritto: vennero in quegli anni affrontati tutti i capitoli della patologia endocrinologica, come l'ipertensione l'ipogonadismo maschile, l'iposomatismo da deficit di GH, le cardiopatie indotte da Iperteroidismo ed acromegalia, con il suo grande amico Giorgio Gamna, i tumori mammari con Caldarola e Badellino, la sindrome adreno-

genitale, l'Ipoparatiroidismo, l'ipertricosi, i tumori prostatici, il metabolismo Fosfo-calcico e l'Osteoporosi, ma anche i primi approcci ecografici alla diagnostica delle lesioni paratiroidee che, considerando le relative analogie strutturali fra le paratiroidi e l'occhio, svilupparammo nel 1978 con Giorgio Bellone all'Ospedale Oftalmico.

Ma i suoi interessi scientifici non si limitarono all'endocrinologia: parallelamente si occupò di metabolismo glicidico e, nei primi anni 70, promosse la costituzione, con un altro suo grande amico, Adriano Vitelli, della "Fondazione per lo studio, la Prevenzione e la Terapia della retinopatia diabetica", successivamente assunse dal 1980 al 1984 la presidenza della Società Italiana di Diabetologia e, negli stessi anni, della International Diabetes Foundation Europe. Fra le sue iniziative in campo diabetologico occorre segnalare il suo ruolo di organizzatore del Meeting di Saint Vincent nel 1989, patrocinato dalla World Health Organization, durante il quale fu approvata la dichiarazione di Saint Vincent, primo e finora unico documento ufficiale emanato da società scientifiche e da associazioni dei pazienti, insieme ai rappresentanti dei Ministeri della sanità, che grande impulso fornì allo sviluppo delle politiche di sostegno all'assistenza diabetologica in tutta Europa. Sempre in campo diabetologico, vennero anche acquisite, con il contributo di Massimo Porta, importanti conoscenze sulla retinopatia diabetica e sul ruolo dell'endotelio nella patogenesi della microangiopatia diabetica

La sua poliedrica attività scientifica è documentata da numerosi trattati e monografie, fra le quali merita una menzione, considerando anche il suo ruolo di primo Direttore della scuola di Specializzazione in Andrologia, il volume "Andrologia: Fisiopatologia e Clinica" edito con Dario Fontana nel 1997.

Non potrei terminare questo mio intervento senza qualche notazione di carattere personale che documenta il mio forte legame con il Professore, di cui mi onoro di essere stato allievo e stretto collaboratore per molti anni, soprattutto dopo la prematura e drammatica scomparsa di Massara che avvenne subito dopo la sua chiamata in cattedra a Pavia, e durante gli anni della sua direzione della Clinica Medica. Ricevetti da lui non soltanto i fondamentali insegnamenti per un corretto approccio clinico al malato, ma anche utili consigli ad intraprendere un filone di ricerca, quello del metabolismo fosfo-calcico e delle malattie dello scheletro. Al Suo fondamentale incoraggiamento si deve l'avvio dell'attività di densitometria ossea, seconda in Italia.

Ed infine non posso non ricordare i viaggi, sua grande passione, che fece

spesso, ma non solo, in occasione di congressi internazionali in Europa ed in America.

A lui la cultura medica torinese e tutti noi dobbiamo molto: anzitutto per la sua straordinaria capacità organizzativa e gestionale, poi per avere fornito un impulso scientifico innovativo e determinante all'endocrinologia ed al metabolismo, senza peraltro trascurarne gli aspetti assistenziali e didattici, ed infine per la lucidità e l'autorevolezza con cui affrontava situazioni cliniche complesse e che sapeva trasmettere ai Pazienti, agli Allievi ed ai Collaboratori, con i quali tendeva a superare gli inevitabili momenti di difficoltà con equilibrio e con spirito costruttivo. Fu dal 1977 Socio Ordinario e poi dal 2006 Socio Emerito di questa Accademia di Medicina ed è giusto che in questa aula riceva questa sera il riconoscente e composto omaggio dei Suoi molti Colleghi ed Amici

Giancarlo Isaia

VIRUS EBOLA: NUOVI ASPETTI EPIDEMIOLOGICI E MICROBIOLOGICI

Rossana Cavallo

S.C. Microbiologia e Virologia, A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino, Corso Bramante 88/90, 10126 Torino; Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università di Torino, Via Santena 9, 10126 Torino
Mail: rossana.cavallo@unito.it

Parole chiave: *Flavivirus*
Virus Ebola
Epidemia
Febbre emorragica
Diagnosi

Key words: *Flavivirus*
Ebola Virus
Epidemics
Hemorrhagic fever
Diagnosis

Riassunto

Il virus Ebola è uno dei patogeni umani più virulenti. I pipistrelli della frutta rappresentano il principale serbatoio naturale; la trasmissione all'uomo prevede il contatto con animali selvatici (soprattutto primati) e la propagazione nella popolazione umana avviene attraverso il contatto con fluidi corporei. Dal mese di dicembre 2013, l'Africa occidentale ha sperimentato la più grande epidemia di Ebola nella storia, con più paesi colpiti, soprattutto Liberia, Sierra Leone e Guinea. Focolai iniziali o casi di trasmissione localizzata sono stati segnalati anche in altri sette paesi (Mali, Nigeria, Senegal, Spagna, Italia, Regno Unito e Stati Uniti d'America). A fine marzo 2016 il WHO ha dichiarato la fine dell'emergenza in Africa, con 28.652 casi sospetti e/o confermati e 11.325 morti. Le manifestazioni cliniche possono essere suddivise in 3 fasi. Nella fase I, i sintomi sono simili a quelli dell'influenza, che può durare da 2 a 21 giorni. Nella fase II, che si verifica in

oltre il 50% dei casi, i sintomi viscerali e le manifestazioni muco-cutanee appaiono entro 4 e 5 giorni dalla comparsa dei sintomi. I sintomi principali sono un esantema maculo papuloso, desquamazione e coinvolgimento delle mucose degli occhi, della bocca e della faringe. Nella fase III della malattia il quadro clinico può peggiorare e condurre a morte nel 25-90% dei casi. La diagnosi viene fatta su basi cliniche, sospetto epidemiologico ed un test risultato positivo alla RT-PCR. La terapia è di supporto. In presenza di un caso sospetto, quest'ultimo deve essere immediatamente notificato e tutte le misure di sicurezza dovrebbe essere istituite.

Abstract

Ebola virus is one of the most virulent human pathogens. Fruits bats are its natural reservoir; the transmission to humans is across wild animals (especially primates) and the propagation in human populations is through bodily fluids contact. Since December 2013, West Africa has experienced the largest outbreak of Ebola in history, with multiple countries affected, mainly Liberia, Sierra Leone and Guinea. Cases have been also reported in seven countries with initial case(s) or with localized transmission (Mali, Nigeria, Senegal, Spain, Italy, United Kingdom and the United States of America). At the end of March, the WHO declared the end of the Emergency in Africa with 28,652 suspected and/or confirmed cases and 11,325 deaths. Clinical manifestations can be divided in 3 phases. In phase I, symptoms are similar to flu, which may appear in a range of 2 to 21 days. In phase II which occurs in over 50% of cases, visceral symptoms and muco-cutaneous manifestations appear within 4 and 5 days of the onset of symptoms. The main symptoms are a maculopapular rash, desquamation and mucosal involvement of eyes, mouth and pharynx. In phase III, the disease can worsen and lead to death in 25-90% of cases. The diagnosis is made on clinical grounds, epidemiological suspicion and a positive RT-PCR test. The treatment is supportive. If there is a suspected case, it should be notified immediately and all relevant safety measures should be instituted.

Introduzione

Ebola

Ebola è apparsa la prima volta nel 1976 in due focolai simultanei, in Nzara (Sudan) e in Yambuku (Repubblica Democratica del Congo). Quest'ultimo era in un villaggio situato nei pressi del fiume Ebola, da cui la malattia prende il nome. La malattia da virus Ebola (EVD), precedentemente nota come febbre emorragica da virus Ebola, è una malattia grave, spesso fatale negli esseri umani.

Il Genere *Ebolavirus* è uno dei tre membri della famiglia *Filoviridae* (filovirus), insieme al genere *Marburgvirus* e genere *Cuevavirus*. Il Genere *Ebolavirus* comprende cinque specie distinte: *Ebolavirus Zaire* (EBOV), *Ebolavirus Sudan* (SUDV), *Ebolavirus Bundibugyo* (BDBV), *Ebolavirus Reston* (RESTV), *Ebolavirus Tai Forest* (TAFV). In particolare, EBOV, SUDV e BDBV sono stati associati alle grandi epidemie EVD in Africa mentre la specie RESTV, trovata nelle Filippine e nella Repubblica popolare cinese, è in grado di infettare gli esseri umani ma nessuna malattia o decesso negli esseri umani di queste popolazioni è stata riportata fino ad oggi. Dal mese di dicembre 2013, l'Africa occidentale ha sperimentato la più grande epidemia di Ebola nella storia, con più paesi colpiti, soprattutto Liberia, Sierra Leone e Guinea. Focolai iniziali o casi di trasmissione localizzata sono stati segnalati anche in altri sette paesi (Mali, Nigeria, Senegal, Spagna, Italia, Regno Unito e Stati Uniti d'America). A fine marzo 2016 il WHO ha dichiarato la fine dell'emergenza in Africa, con 28.652 casi sospetti e/o confermati e 11.325 morti⁽¹⁾.

Trasmissione

L'Ebola si trasmette nella popolazione umana attraverso il contatto diretto con sangue, secrezioni, organi o altri fluidi corporei di animali infetti (virus zoonotico). In Africa, l'infezione è stata documentata attraverso contatto con scimpanzé infetti, gorilla, pipistrelli della frutta, scimmie, antilopi di foresta ed istrici trovati malati o morti nelle foreste pluviali. Al momento, i pipistrelli della frutta della famiglia *Pteropodidae* rappresentano i principali ospiti naturali del virus Ebola. I focolai di EVD (tasso di mortalità fino al 90%) si verificano soprattutto in villaggi remoti in Africa centrale ed occidentale nei pressi di foreste pluviali tropicali. L'Ebola si diffonde poi nella comunità sia per contatto interumano diretto (attraverso lesioni cutanee o mucose) con sangue, secrezioni, organi o altri fluidi corporei (saliva, urina, vomito) di persone infette, sia per contatto indiretto con ambienti contaminati con tali fluidi⁽²⁾. Il contagio è più frequente tra familiari e conviventi per l'elevata

probabilità di contatti. In Africa, dove si sono verificate le epidemie più gravi, le cerimonie di sepoltura e il diretto contatto con il cadavere dei defunti hanno probabilmente avuto un ruolo non trascurabile nella diffusione della malattia. La trasmissione per via sessuale può verificarsi fino a 7 settimane dopo la guarigione a causa della prolungata permanenza del virus nello sperma. È documentata la trasmissione nosocomiale per contatto diretto tra personale sanitario e pazienti affetti da EVD.

Sintomi della malattia e decorso clinico

I soggetti affetti da EVD sono contagiosi fino a quando il virus è presente nel sangue e nelle secrezioni biologiche. L'incubazione può andare da 2 a 20 giorni circa, a cui fa seguito generalmente un esordio acuto caratterizzato da febbre, astenia, mialgie, artralgie e cefalea. Con il progredire della patologia possono comparire astenia profonda, anoressia, diarrea (acquosa talvolta con presenza di muco e sangue), nausea e vomito. Questa prima fase prodromica può durare fino a 10 giorni. EVD evolve con la comparsa di segni e sintomi ascrivibili a danni in diversi organi e apparati. Oltre a segni di prostrazione, possono essere presenti segni e sintomi di alterazioni nella funzione epatica e renale, respiratoria, gastrointestinale, del sistema nervoso centrale (cefalea, confusione), vascolare (iniezione congiuntivale/faringea), cutaneo (esantema maculo papuloso). I fenomeni emorragici, sia cutanei che viscerali, compaiono in oltre la metà dei pazienti, in genere dopo una settimana dall'esordio. Si può trattare di sanguinamenti a carico del tratto gastrointestinale (ematemesi e melena), petecchie, epistassi, ematuria, emorragie sottocongiuntivali e gengivali³. Nella fase terminale della malattia il quadro clinico è caratterizzato da tachipnea, anuria, shock ipovolemico, sindrome da insufficienza multi-organo. La letalità, a seconda della specie di ebolavirus, varia dal 25% al 90%.

Diagnosi

La diagnosi clinica precoce è relativamente difficile a causa dell'aspecificità dei sintomi iniziali. Può essere facilitata dal contesto in cui si verifica il caso (area geografica di insorgenza o di contagio) e dal carattere epidemico della malattia. Anche in caso di semplice sospetto, è opportuno l'isolamento del paziente e la notifica alle autorità sanitarie. Gli esami di laboratorio per la conferma diagnostica di un'infezione da virus Ebola sono finalizzati all'identificazione del genoma virale, di antigeni virali o di anticorpi contro il virus. In particolare, nella fase prodromica della malattia la conferma di un caso di EVD si può ottenere con l'identificazione degli antigeni virali utilizzando metodi immunoenzimatici (ELISA), del genoma

virale attraverso metodiche molecolari (RT-PCR) o con l'isolamento del virus attraverso l'inoculazione di campioni di sangue o secrezioni biologiche in colture cellulari⁽⁴⁾. In una fase più avanzata, è possibile effettuare un'indagine sierologica per la ricerca degli anticorpi IgM o IgG. Talvolta può essere necessaria la diagnosi *post mortem* che prevede l'identificazione degli antigeni virali su biopsia cutanea con tecniche di immunoistochimica. La diagnosi differenziale si pone sia con altre febbri emorragiche virali, quali la febbre di Lassa e la febbre di Marburg, sia con altre patologie infettive tra cui malaria, febbre tifoide, peste, shigellosi, colera, leptospirosi, borreliosi, tripanosomiasi africana, epatite, sepsi meningococcica ed alcune infezioni trasmesse da artropodi. La manipolazione dei campioni biologici da pazienti infetti deve essere gestita in condizioni di biocontenimento in laboratori con livello di biosicurezza 4 (BLS4).

Trattamento

Al momento non è disponibile una terapia specifica autorizzata all'uso umano per trattare o prevenire EVD. Negli ultimi dieci anni, ricerche condotte in laboratorio e su modelli animali hanno dato risultati promettenti⁽⁵⁾. Tuttavia, le molecole studiate non sono state ancora valutate per la sicurezza e l'efficacia nel trattamento o nella prevenzione di EVD nell'uomo. Il 4 settembre 2014 si è svolta un'ampia consultazione dell'OMS volta ad accelerare la valutazione di potenziali terapie e vaccini contro il virus Ebola. Gli esperti hanno concluso che l'uso di terapie con sangue intero e con sieri di soggetti convalescenti debba essere considerato prioritario. A partire dal mese di settembre 2014, negli Stati Uniti, in Europa ed in Africa, verranno condotti studi su due vaccini candidati (comunicato stampa dell'OMS "Statement on the WHO Consultation on potential Ebola therapies and vaccines" del 5 settembre 2014).

Prevenzione

La prevenzione si affida al rispetto delle misure igienico sanitarie, alla capacità di una diagnosi di laboratorio precoce ed all'isolamento dei pazienti. Per il personale sanitario è fondamentale evitare il contatto con il sangue e le secrezioni corporee dei soggetti affetti da EVD attraverso la corretta applicazione delle misure di controllo delle infezioni e l'uso dei dispositivi di protezione individuale (Dpi). Il Ministero della Salute ha emanato nel 1995 le linee guida per la prevenzione e il controllo delle febbri emorragiche (Ebola, Marburg e Lassa). Nel 1998, è stata pubblicata un'altra circolare sui provvedimenti da adottare nei confronti di soggetti colpiti da alcune malattie infettive (tra cui EVD) e dei loro conviventi per evitare la diffusione della

malattia. Nella seconda metà del 2006, il CDC ha definito nuove linee operative e procedure per la gestione e il trasporto a bordo di aeromobili di eventuali casi sospetti o confermati di febbri emorragiche virali nel caso in cui si rendesse necessario il loro rimpatrio.

Sorveglianza epidemiologica

Nel sistema di sorveglianza delle malattie infettive, EVD è soggetta a notifica obbligatoria nell'ambito delle patologie di classe I, malattie per le quali si richiede segnalazione immediata perché soggette al regolamento sanitario internazionale. I tempi di segnalazione del semplice sospetto di malattia dal medico all'ASL sono di 12 ore, compilando una scheda predisposta dal Ministero della Salute. In risposta alla recente epidemia di EVD che ha interessato diversi paesi nell'Africa occidentale, il Ministero della Salute ha emanato nuove circolari per rafforzare la sorveglianza ai punti di ingresso internazionali, la segnalazione e la gestione di eventuali casi sospetti di EVD. Sono state inoltre emanate raccomandazioni per viaggiatori internazionali.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organisation (WHO). *Global alert and response (GAR). Ebola situation reports* (<http://www.who.int/csr/disease/ebola/situation-reports/en/>). Accessed 7 June 2016.
2. Bausch DG, Towner JS, Dowell SF, Kaducu F, Lukwiya M, Sanchez A, Nichol ST, Ksiazek TG, Rollin PE. *Assessment of the risk of Ebola virus transmission from bodily fluids and fomites*. J Infect Dis. 2007; 196: S142-147.
3. Laupland KB, Valiquette L. *Ebola virus disease*. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2014; 25: 128-129.
4. Saijo M, Niikura M, Ikegami T, Kurane I, Kurata T, Morikawa S. *Laboratory diagnostic systems for Ebola and Marburg hemorrhagic fevers developed with recombinant proteins*. Clin Vaccine Immunol. 2006; 13: 444-451.
5. Feldmann H, Geisbert TW. *Ebola haemorrhagic fever*. The Lancet. 2011; 377: 849-862.

TALASSEMIE E MALARIA

Paolo Arese

Professore Emerito di Biochimica, Università degli Studi di Torino
Via Barberis 26, 10099 San Mauro Torinese
Mail: paolo.ares@unito.it

Parole chiave: *Thalassemie, emoglobinopatie*
Malaria
Mutazioni protettive nei confronti della malaria
La Malaria Hypothesis di Haldane

Key words: *Thalassemia, hemoglobinopathies*
Malaria
Protective mutations against malaria
The Haldane Malaria hypothesis

Riassunto

Ezio Silvestroni e Ida Bianco, utilizzando la determinazione della aumentata resistenza osmotica eritrocitaria, elemento distintivo della talassemia eterozigote (allora definita "microcitemia") avevano sottoposto a screening >600.000 persone in diverse zone dell'Italia, rilevando che la distribuzione della talassemia eterozigote coincideva con la distribuzione della malaria da *P. falciparum*. JBS Haldane partendo dai loro dati elaborava la cosiddetta "Haldane Malaria Hypothesis", secondo la quale (i) la malaria è un potente agente di selezione; (ii) la malaria ha selezionato mutazioni protettive dell'eritrocita; (iii) le mutazioni protettive aumentano la loro frequenza fino a raggiungere l'equilibrio fra lo svantaggio dell'omozigote (morte precoce) ed il vantaggio dell'eterozigote (sopravvivenza alla malaria). Emoglobinopatie sono presenti in circa 350-400 milioni di individui (5% della popolazione mondiale): le principali sono: la sickle-cell anemia; le talassemie; HbC e HbE. La protezione contro la malaria è del 60% per il sickle-cell trait e del 40-50% per le varie forme di talassemia. I meccanismi di protezione e di resistenza non sono completamente chiariti e vengono discussi secondo le più moderne acquisizioni.

Abstract

Ezio Silvestroni e Ida Bianco, making use of increased RBC osmotic resistance, a distinctive element of the thalassemic trait, in the years 1940-50 had screened >600,000 subjects from different parts of Italy, showing a coincidence between the geographic distribution of thalassemia and previous or present malaria morbidity. Starting from those data, JBS Haldane suggested the later named "Haldane Malaria Hypothesis", according to which (i) falciparum malaria was a powerful selective factor; (ii) malaria had selected malaria-protective RBC mutations; (iii) protective mutations had increased their frequency until reaching an equilibrium between the homozygote disadvantage (early mortality) and the heterozygote advantage (increased survival in presence of malaria). Hereditary conditions affecting hemoglobin (hemoglobinopaties) are present in approx. 350-400 million people (5% of world population), such as sickle-cell disease; thalassemia; HbC and HbE. Malaria protection is 60% for sickle-cell trait and 40-50% for thalassemia. Mechanistically, malaria resistance and protection due to different forms of thalassemia, not fully clarified yet, will be discussed.

Introduzione

Breve ricapitolazione sulla malaria

La malaria è causata da un protozoo parassita appartenente al genere *Plasmodium*, che si riproduce alternativamente nel sangue umano ed in diverse specie di zanzare del genere *Anopheles*. La zanzara si infetta pungendo una persona nel cui sangue sono presenti i parassiti. Successivamente trasmette i parassiti (c.d. "sporozoiti") pungendo/iniettando pochi microlitri di sangue infetto in uno o più individui sani. La forma più grave e potenzialmente letale di malaria è provocata dal *Plasmodium falciparum* (pF). Dopo una prima fase di moltiplicazione del parassita nel fegato con formazione in ogni singolo epatocita fino a 100.000 forme di parassita detti merozoiti da ogni singolo parassita di partenza, dopo 1-2 settimane i merozoiti distruggono gli epatociti e si riversano nel sangue invadendo ciascuno un globulo rosso (GR) dando origine al ciclo eritrocitario che in circa 48 ore porta alla formazione da 16 a 32 elementi detti "schizonti" in ogni GR. Dopo circa 48 ore gli schizonti maturi distruggono il GR e propagano rapidamente l'infezione. Il sintomo più caratteristico della malaria grave (MG, detta anche "terzana maligna per la periodicità dell'accesso febbrile) è la febbre molto alta con parossismo ogni 48 ore. Oltre alla febbre, la MG può provocare alcune complicazioni potenzialmente letali, collettivamente definite come "malaria d'organo" ("organ malaria"), a seconda dell'organo prevalentemente affetto e prevalentemente risultanti dalla cito-aderenza dei GR parassitati agli endoteli vascolari dei singoli organi affetti⁽¹⁾. Nel corso dello sviluppo intra-eritrocitario il parassita sintetizza ed esporta sulla membrana del GR una serie di proteine, che alterano e deformano il GR, che si trasforma nelle fasi avanzate del ciclo (trofozoita e schizonte) in una cellula rigida e bitorzoluta per una serie di "knobs", (lett. bottoni o protuberanze. Le proteine espresse sulla membrana dei parassiti maturi (trofozoiti e schizonti) costituendo i "knobs" appartengono ad una famiglia di proteine di peso molecolare 200-300 kD chiamate PfEMP-1 (Pf Erythrocyte Membrane Protein-1). I "knobs" si legano a contro-recettori (trombospondina, ICAM-1, CD36, E-selectina, ELAM-1, VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1) e condroitin-solfato A, presenti sulla membrana degli endoteli in particolare nelle venule post-capillari, rendendo i GR parassitati (GRp) cito-aderenti⁽²⁾. La citoaderenza è in importante fattore patogenetico, perchè altera la funzionalità delle cellule endoteliali, stimolandole a produrre citochine pirogene (TNF, IL-1, IL-2) e ad aumentare l'espressione di metallo-proteasi che alterano e permeabilizzano la membrana basale degli endoteli^(3,4). L'ostruzione delle venule produce ipossia

danneggiando a cascata organi particolarmente sensibili al danno ipossico come cervello, retina, rene. Inoltre il parassita, che si nutre di emoglobina, non è capace di degradare l'eme, che viene polimerizzato in grosse masse cristalline (pigmento malarico o emozoina, HZ). HZ è un potente agente (per)-ossidante e produce lipoperossidazione dei lipidi di membrana del GRp, generando potenti derivati citotossici, come 4-idrossinonenale^(5,6). La citoadesione dei GRp e la produzione di prodotti tossici dell'HZ sono alla base della patogenesi della malaria grave e della frequente mortalità che ne deriva. Le principali forme di malaria grave sono: (i) la malaria cerebrale, dovuta all'accumulo di GR parassitati e di prodotti del catabolismo dei parassiti nel circolo cerebrale con danni encefalici dovuti all'anossia per blocco dei capillari provocato dall'accumulo di GR parassitati aderenti all'endotelio; (ii) il "respiratory distress", danno polmonare analogamente dovuto all'accumulo di GR parassitati nei capillari alveolari; (iii) l'anemia malarica grave ("severe malaria anemia") dovuta alla distruzione dei GR infettati ed in misura molto maggiore, all'inibizione della eritropoiesi, dovuta all'accumulo di GR parassitati e prodotti tossici del parassita, nel midollo osso ed in particolare nelle isole eritroidi ("erythroblastic islets") sede della eritropoiesi; (iv) la malaria della placenta, con simile patogenesi e gravi danni al feto; (v) la malaria renale, con potenziale blocco renale.

Oltre ad aderire agli endoteli post-capillari, forme mature (trofozoiti) di GRp si possono legare fra di loro costituendo accumuli stabili di 10-15 cellule parassitate, chiamati "rosette". L'intensità del "rosetting" è associato positivamente con manifestazioni della malaria grave quali anemia severa e malaria cerebrale^(4,7).

Suscettibilità/resistenza alla malaria

Da lungo tempo evidenze aneddotiche indicavano che certe popolazioni o gruppi etnici erano resistenti alla malaria. Ad esempio, da molti secoli il gruppo etnico dei Tharu, antichi abitanti del Terai, una zona paludosa e intensamente malarica del Nepal al confine con l'India era noto per scarsa suscettibilità alla malattia⁽⁸⁾. In Italia, le mondine provenienti dal Rodigino erano preferite nelle risaie del Pavese e Vercellese, zone intensamente malariche, a causa della loro resistenza alla malattia. Sul versante opposto, storici della medicina incolpano la suscettibilità alla malaria per la fine ingloriosa delle crociate e per il disastro di Gallipoli durante la prima guerra mondiale. Nel Medioevo i Senesi inviavano i criminali a morire di malaria in Maremma e durante la seconda guerra mondiale, i soldati tedeschi di occupazione erano decimati dalla malaria in Sardegna, tanto da convincere gli alti comandi germanici a ritirarsi del tutto dall'isola alla fine del 1943⁽⁹⁾.

La talassemia in Italia e le radici storiche della "Haldane Malaria Hypothesis"

Le talassemie sono emoglobinopatie ereditarie che conferiscono resistenza nei confronti della malaria da *Plasmodium falciparum*. L'ematologia italiana, in particolare il gigantesco lavoro svolto a partire dal 1943 dalla coppia di medici Ezio Silvestroni-Ida Bianco, allora assistenti del Prof. Frugoni in Clinica Medica dell'Università di Roma, ha contribuito in modo importante a queste ricerche. Utilizzando la determinazione della aumentata resistenza osmotica eritrocitaria, elemento distintivo della talassemia eterozigote (allora definita "microcitemia" dato il minor volume, ca. -30% del volume normale, di tali eritrociti), i due medici nel corso di alcuni decenni hanno sottoposto a screening circa 600.000 persone in diverse zone dell'Italia⁽⁹⁾. La distribuzione della microcitemia non era omogenea e coincideva con la distribuzione della malaria da *P. falciparum*, che era stata dettagliatamente mappata negli ultimi decenni dell'800, quando la malaria provocava in Italia circa 17-20.000 morti all'anno su una popolazione di circa 22 milioni di abitanti. Si erano riscontrate altissime frequenze di microcitemia in Sardegna, attorno al Delta del Po, in Maremma, attorno alle Paludi Pontine, lungo le coste dell'Italia Centro-meridionale ed in Sicilia^(9,10).

Quasi contemporaneamente, in soggetti di origine greca e in Italiani provenienti da zone intensamente malariche studiati rispettivamente da Neel e Valentine a New York, fu riscontrata la frequente presenza di microcitemia/talassemia. Partendo da questi dati, il genetista scozzese JBS Haldane formulò la "malaria hypothesis" che ipotizza una maggiore "fitness" dei soggetti eterozigoti per la microcitosi (in realtà, soggetti eterozigoti per la talassemia) nei confronti della malaria^(11,12). Secondo Haldane, "I believe that the possibility that the heterozygote is fitter than normal must be seriously considered. A possible mechanism is as follows. The corpuscles [RC] of the anaemic heterozygotes are smaller than normal, and more resistant to hypotonic solutions. It is at least conceivable that they are also more resistant to attacks of the sporozoa [parassita malarico] which cause malaria, a disease prevalent in Italy and...Greece, where the gene is frequent"⁽¹¹⁾. Anche se la spiegazione meccanicistica formulata da Haldane (resistenza dei microciti all'attacco dei merozoiti) non viene presa attualmente in considerazione, la "malaria hypothesis" è un pre-requisito obbligatorio ad ogni studio sulla resistenza genetica alla malaria. In realtà, è molto probabile che l'input originale della "malaria hypothesis" sia venuto da un commento di Montalenti fatto ad Haldane nel corso di una conferenza di H. in Italia (1948), antecedente di alcuni mesi alla formalizzazione riprodotta più sopra (1949). In effetti, Haldane non si era mai occupato di talassemia nè di

malaria. Nel suo commento, Montalenti ricordava .."il caso della microcitemia o talassemia studiato da Silvestroni, Bianco e Montalenti. Qui un gene, letale allo stato omozigote (morbo di Cooley) si trova allo stato eterozigote, con tale frequenza che bisogna ammettere che esso rappresenti in questa condizione un vantaggio per gli individui portatori. Poichè da alcune ricerche sembra che il gene sia più frequente in zone malariche, il Prof. Haldane ha suggerito in una comunicazione verbale che gli individui microcitemici...possano essere più resistenti all'infezione malarica"⁽¹¹⁾.

Le talassemie sono soltanto una delle numerose emoglobinopatie che conferiscono resistenza alla malaria. La più nota è la sickle-cell anemia eterozigote ("sickle-cell trait"). Nel 1946-1949, i primi studi caso-controllo svolti da Beet nella Rhodesia del Nord dimostravano che soggetti eterozigoti per la sickle-cell anemia erano resistenti alla malaria⁽¹³⁾. All'inizio degli anni 1950, in Uganda e Kenya l'ematologo inglese A.C. Allison effettuava (in modo totalmente indipendente da Silvestroni e Bianco) una serie di screening sulla distribuzione della sickle-cell anemia (drepanocitosi), rilevando che gli eterozigoti (portatori del "sickle-cell trait") erano protetti nei confronti della malaria grave. Inoltre, la sickle-cell anemia aveva una distribuzione parallela a quella della malaria da *P. falciparum*⁽¹⁴⁾. La "malaria hypothesis" includeva quindi già nelle prime fasi anche il "sickle-cell trait" come elemento protettivo, basandosi sulla corrispondenza geografica fra malaria e talassemia (analizzata in Italia e successivamente in Grecia) e fra malaria e "sickle-cell trait" (analizzata in Africa) da un lato, e sulla minore gravità/mortalità della malaria in soggetti eterozigoti per sickle-cell anemia e per varie forme di alfa- e beta-talassemia.

La "Haldane Malaria Hypothesis" è ora accettata universalmente non più come ipotesi ma come una spiegazione di dati di fatto verificati con assoluta certezza.

In sintesi, essa afferma che:

1. la malaria è un potente agente di selezione;
2. la malaria ha selezionato mutazioni protettive dell'eritrocita;
3. le mutazioni protettive dell'eritrocita aumentano la loro frequenza fino a raggiungere l'equilibrio fra lo svantaggio dell'omozigote ed il vantaggio dell'eterozigote, in cui rispettivamente la presenza di due copie del gene mutante nell'omozigote (ad esempio nella talassemia) provoca la morte precoce del paziente (svantaggio) mentre la presenza di una sola copia del gene mutante nell'eterozigote provoca la resistenza alla malaria e aumenta la sopravvivenza del soggetto (vantaggio). Infatti i talassemici eterozigoti ed i pazienti con "sickle-cell trait" soffrono in genere di una modesta anemia che sovente non necessita di alcuna terapia.

Mutazioni della emoglobina sono presenti in circa 350-400 milioni di individui (5% della popolazione del mondo): le principali mutazioni sono: la sickle-cell anemia (HbA); le talassemie; HbC e HbE. La principale mutazione di un enzima, la carenza di G6PD, riguarda ca. 400 milioni di individui⁽¹⁵⁾. La protezione è del 60% per l'eterozigote ("sickle-cell trait"), del 40-50% per le varie forme di talassemia; del 40-50% per la carenza di G6PD. La malaria provoca ancora oggi ca. 200 milioni di nuovi casi ogni anno, causando 0.4-0.8 milioni di morti all'anno, prevalentemente bambini africani con meno di 5 anni di età⁽¹⁾.

Quanto proteggono le talassemie?

Per calcolare con maggiore precisione il grado (o percentuale) di protezione sono stati compiuti numerosissimi studi (>2600, vedi sotto), in genere utilizzando la metodologia dello studio caso-controllo effettuato su campioni sufficientemente significativi ed omogenei. Il campione è frequentemente formato da bambini fra i <5 anni di età, non-immuni e massimamente a rischio di complicazioni gravi e sovente mortali. Gli studi tenevano conto dei seguenti parametri clinici o parametri misurati in vitro.

(i) Parametri clinici: mortalità; presenza e gravità di sintomi di malaria grave (febbre, "respiratory distress", coma stabile); "rosetting"; intensità e andamento della parassitemia;

(ii) parametri misurati in vitro: misura della invasione e crescita del parassita; analisi di: reologia di GRp (filtrabilità, deformabilità), citoaderenza a monolayer endoteliali, "rosetting" misurato in vitro, intensità della fagocitosi di GRp isolati in modo stadio-dipendente ["ring-phagocytosis", "trophozoite-phagocytosis"] da parte di monociti e macrofagi umani^(16,17).

Recentemente è stata pubblicata una review sistematica comprendente la meta-analisi dell'impatto delle emoglobinopatie sulla epidemiologia clinica della malaria. Questo studio ha utilizzato i database MEDLINE e EMBASE dal 1950 al 2011 per identificare e quantificare il rischio di malaria in pazienti affetti o no da emoglobinopatie. Gli studi, che dovevano superare stringenti criteri di ammissibilità, sono stati 62 su 2664 lavori identificati con i due database citati. Di questi, 18 studi riguardavano soggetti alfa-talassemici e soltanto due studi soggetti beta-talassemici⁽¹⁶⁾.

Ricordiamo che le talassemie sono alterazioni della sintesi di una delle catene dell'emoglobina, tetramero di due catene alfa e due catene beta-globiniche. Le alfa-e beta-talassemie sono dovute rispettivamente a diminuzione/abolizione della sintesi delle alfa- oppure delle beta-catene⁽¹⁸⁾.

Alfa talassemia

Quattro geni alfa (due su ogni cromosoma 16) codificano le catene alfa-globiniche. Il genotipo alfa normale ha quindi 4 geni alfa: alfa-alfa/alfa-alfa. Esistono due tipi di alfa-talassemia:

alfa⁺ (alfa-più talassemia), con delezione di un singolo gene alfa; può dare origine a

(i) talassemia alfa⁺ eterozigote (-alfa/alfa-alfa), "alfa-thal-2 trait, silent carrier", clinicamente normale;

(ii) talassemia alfa⁺ omozigote (-alfa/-alfa), moderata anemia ipocromica, ridotti livelli di Hb nei GR;

L'alfa-più talassemia è anche associata a eritropoiesi inefficace, ridotta sopravvivenza eritrocitaria e aumentato turnover eritrocitario. L'alfa-più talassemia è il più frequente difetto genetico nell'uomo e conferisce resistenza verso la malaria (vedi sotto).

alfa^o (alfa-zero talassemia), con delezione di due/tre geni alfa, può dare origine a

(iii) talassemia alfa^o eterozigote (--/alfa-alfa), "alfa-thal-1 trait, severe alpha-1 trait", ipocromia sintomatica e microcitosi;

(iv) talassemia alfa^o omozigote (--/--), morte pre-natale o alla nascita ("hydrops fetalis");

(v) "compound heterozygote" per alfa-zero e alfa-più talassemia (--/-alfa), anemia severa, "Hb-H disease"⁽¹⁸⁾.

Beta talassemia

Due geni beta (uno su ogni cromosoma 11) codificano le catene beta-globiniche. Il genotipo beta normale ha quindi 2 geni beta: beta/beta. Le beta-talassemie risultano da >180 mutazioni differenti che, allo stato omozigote risultano in completa assenza di sintesi di

catene beta (beta-zero talassemia), rapidamente mortale in assenza di trasfusioni, oppure in parziale assenza (beta-più talassemia) di catene beta (con anemia di intensità variabile, in genere di grado modesto)⁽¹⁸⁾.

Il grado di protezione nei confronti della malaria grave ("severe malaria") varia all'interno delle diverse emoglobinopatie, essendo massima per la sickle-cell anemia eterozigote (HbAS), con il 91% di protezione; 95% intervallo di confidenza⁽¹⁶⁾. Il grado di protezione offerto dalla alfa-talassemia nei confronti della malaria grave è del 37% (95% confidence limits). La alfa-talassemia si è dimostrata non-protettiva in modo significativo rispetto alla malaria cerebrale e significativamente protettiva rispetto alla anemia malarica grave ("severe malaria anemia")⁽¹⁹⁻²¹⁾.

La malaria in soggetti con beta-talassemia eterozigote è stata oggetto di un

solo studio caso-controllo, che ha peraltro dimostrato significativa protezione dei confronti della malaria grave e della mortalità da malaria⁽²²⁾. Per quanto riguarda l'effetto della alfa-talassemia sulla parassitemia, studi caso-controllo hanno dimostrato assenza di associazione fra prevalenza della parassitemia e la emoglobinopatia. Peraltro, uno studio effettuato in Papua-New Guinea ha mostrato che bambini alfa-talassemici omozigoti ed eterozigoti avevano una parassitemia significativamente inferiore rispetto a soggetti non talassemici⁽²³⁾.

I meccanismi della protezione

GR non parassitati di portatori di emoglobinopatie ereditarie protettive sono tutti caratterizzati da aumentata produzione di derivati ossidanti dell'ossigeno (anione superossido, perossido d'idrogeno), radicali dell'ossigeno (radicale idrossido) e ossigeno singoletto, il più ossidante di tutti. Tutti questi composti inducono i seguenti eventi, che sono di bassa intensità nei GR non mutati ma molto potenziati in GR mutanti: (i) aumentata produzione di met-Hb ed emicromi reversibili e irreversibili; (ii) legame degli emicromi alla banda 3 di membrana, con sua aggregazione ("clustering"); (iii) attivazione di syk con aumento della fosforilazione di siti specifici sulla banda 3; (iv) destabilizzazione della membrana eritrocitaria con aumentata vescicolazione, perdita di membrana e microcitosi^(24,25). Le talassemie, assieme alle altre emoglobinopatie protettive (HbAS, Hb E, Hb C), inducono quindi i seguenti effetti su GR parassitati da pF: (i) aumento del danno ossidativo e conseguente aumento della eritro-fagocitosi; (ii) riduzione della citoaderenza agli endoteli del microcircolo; (iii) riduzione della formazione di rosette^(26,27); (iv) aumento dell'espressione della immunità acquisita⁽²⁸⁾.

1. Invasione e sviluppo del parassita

Il più ovvio meccanismo di protezione (già suggerito da Haldane) frequentemente descritto in letteratura è che il parassita invada e si sviluppi meno bene GR affetti da mutazioni talassemiche. Una analisi critica di numerosi studi ha messo in evidenza come studi favorevoli ad una modificazione dei parametri di invasione e crescita in GR talassemici avessero significativi "bias" metodologici e/o statistici. Il primo "bias" risiede nella impossibilità di riprodurre in vitro la situazione in vivo utilizzando in vitro un setup sperimentale necessariamente semplificato. Il secondo bias risiede nel frequente uso di inadeguate condizioni di cultura del parassita⁽²⁹⁾.

2. Citoaderenza e rosetting

Mentre soggetti con HbCC mostrano una completa perdita di citoaderenza

e eterozigoti per HbAS avevano 40-55% riduzione di citoaderenza all'endotelio microvascolare, associato con irregolare distribuzione di PfEMP1 (proteine del parassita che mediano la citoaderenza)⁽⁴⁾, nella alfa-tal i risultati non sono omogenei. Mentre due studi su soggetti alfa-talassemici hanno mostrato diminuzione della citoaderenza^(30,31) progressiva da -22% in alfa2-thal trait a -63% in HbH disease, Williams et al.⁽²¹⁾ non hanno confermato diminuzione di citoaderenza nei talassemici. Il "rosetting" (formazione di rosette) è una particolare forma di citoaderenza, in cui 1-2 GRp legano fino a 50 GR non-parassitati, formando grossi aggregati semi-stabili. E' stato dimostrato che il rosetting è associato con la severità della malaria, ed è quindi un determinante della patogenesi malarica, come risulta da numerosi studi effettuati in Africa⁽²⁶⁾. Il più importante ligando per il rosetting sul GRp è PfEMP1 espresso sulla superficie dei GRp mentre i ligandi sul GR non parassitato sono (i) il Complement Receptor 1 (CR1), una proteina immuno-regolatrice che controlla l'attivazione del complemento e la clearance degli immuno-complessi; (ii) antigeni dei gruppi sanguigni; (iii) glucosaminoglicani e eparansolfati⁽⁴⁾. Un intenso "rosetting" conduce più facilmente alla malaria grave per i seguenti motivi: (i) i grossi aggregati costituiti da GR parassitati e non-parassitati contribuiscono a rallentare la circolazione nelle venule post-capillari, generando ipossia nei tessuti, a causa della rallentata circolazione. L'ipossia è particolarmente grave nel cervello e nei reni, organi molto sensibili anche ad ipossie di breve durata; (ii) un secondo motivo sta nel trasferimento di molecole potentemente citotossiche prodotte nei GR parassitati ad opera della emozoina (pigmento malarico), dal GR parassitato ai GR non parassitati adiacenti e cito-aderenti. Una di queste molecole tossiche è il 4-idrossinonenale, prodotto terminale della perossidazione lipidica, che diffonde attraverso le membrane e produce addotti stabili che danneggiano proteine funzionalmente importanti nei GR non-parassitati.

Il numero di molecole di CR1 per GR è geneticamente determinato, variando fra 50 e 1200 molecole per GR, ed è associato con almeno 3 polimorfismi: High expression (H), low expression (L) e intermediate expression (HL). I soggetti con bassi livelli di CR1 (LL, <100 molecole per GR) formano poche rosette e sono protetti dalla malaria grave. Di grande interesse è la descrizione di una correlazione inversa fra espressione di CR1 e la presenza di alfa-talassemia: soggetti talassemici avevano bassi livelli di CR1, ed erano protetti contro la malaria⁽³²⁾. Questo dato conferma un precedente lavoro di Carlson et al.⁽³³⁾, che aveva dimostrato una notevole diminuzione del rosetting nei soggetti talassemici protetti contro la malaria.

3. Aumento della clearance dei GR talassemici parassitati

Una spiegazione del meccanismo di resistenza, simile nelle emoglobinopatie e nella carenza di G6PD, consiste nel forte aumento della rimozione fagocitaria di forme precoci del parassita (ring), opsonizzate e fagocitate da fagociti residenti e circolanti. La membrana del GR parassitato da stadi precoci (forme "ring") presenta modeste modifiche/alterazioni e scarso legame di anticorpi. Il riconoscimento da parte di fagociti e la fagocitosi sono modeste. Stadi più avanzati del parassita (forme "trofozoita") sono progressivamente modificati dalla crescita del parassita e trasformati in cellule "non-self", su cui si legano anticorpi di varia natura, in particolare anticorpi anti-banda 3 (vedi sotto) che inducono una intensa fagocitosi⁽²⁴⁾. Gli eventi biochimici che inducono la fagocitosi delle forme avanzate sono stati caratterizzati e descritti^(24,25) consistono nella produzione di forme ossidate della emoglobina (emicromi), che hanno la caratteristica di (i) generare radicali ossidanti dell'ossigeno; (ii) di indurre la aggregazione ("clustering") della banda 3, la più frequente proteina di membrana; (iii) di indurre l'espressione di neo-antigeni cui segue la deposizione di IgG; (iv) di attivare il complemento; (v) di indurre la fagocitosi, largamente complemento-dipendente e mediata dal Complement-receptor type 1 (CR1) sul fagocita. Forme precoci (ring) che crescono in eritrociti normali non vengono rimossi. Nei ring che si sviluppano in GR talassemici, in particolare beta-talassemici eterozigoti, la formazione di emicromi e l'induzione del pattern fagocitico sono stimolati dalla presenza di catene libere dell'emoglobina che generano precocemente radicali ossidanti, ossidano la emoglobina con formazione di meta-emoglobina e di aggregati macromolecolari (emicromi) e infine inducono la aggregazione della banda 3, deposizione di autoanticorpi anti-banda 3 e fattori del complemento (C3c), opsonizzazione del ring mutato e rimozione fagocitaria⁽³⁴⁻³⁷⁾. La rimozione preferenziale di ring mutati è vantaggiosa per l'ospite (il paziente) perchè meno parassiti si sviluppano a forme mature (trofozoiti) che aderiscono all'endotelio di organi vitali (cervello, polmoni, reni, midollo osseo) provocando malaria cerebrale, "respiratory distress", anemie gravi, diseritropoiesi, immuno-depressione, tutte frequenti cause di morte⁽²⁴⁾.

Conclusioni

Ricercatori italiani (Silvestroni e Bianco; Montalenti) hanno fornito importanti contributi nella elaborazione della Haldane Malaria Hypothesis, consentendo ad Haldane di suggerire che la parallela distribuzione geografica di talassemia e malaria fosse il risultato del "vantaggio dell'eterozigote", secondo la formulazione del grande genetista scozzese. La prova della

validità della ipotesi fu fornita nello stesso periodo (1950-1960) dagli studi di Allison sulla sickle-cell disease in Africa. Tali studi dimostrarono, oltre al parallelismo di distribuzione geografica, una efficacissima protezione del "sickle-cell trait" nei confronti della malaria. Da allora numerosissimi studi hanno fundamentalmente confermato il valore protettivo di una serie di emoglobinopatie, con particolare enfasi sulla alfa-talassemia. E' interessante notare come la beta-talassemia eterozigote, importante nei primi studi italiani sulla "malaria hypothesis", sia stato oggetto di pochissimi studi in epoche più recenti.

In questo studio sono stati discussi i principali meccanismi patogenetici alla base della resistenza alla malaria. Da notare come il meccanismo basato sulla accentuata rimozione fagocitaria di GR parassitati da forme precoci, pertinente nella beta-talassemia eterozigote, non sia applicabile alla alfa-talassemia, a fronte dello scarso danno ossidativo dei GR alfa-talassemmici parassitati da forme precoci. Studi recenti conferiscono molta rilevanza all'ascarsa presenza di rosette e al basso numero di recettori per il complemento come probabili elementi generatori di resistenza nei soggetti alfa-talassemmici. La possibilità di intervenire con farmaci in grado di bloccare il "rosetting" può aprire nuove interessanti prospettive terapeutiche⁽³⁸⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Hommel M, Kreamsner PG. *Encyclopedia of Malaria*. Springer NY, 2016.
2. Craig A, Scherf A. *Molecules on the surface of the Plasmodium falciparum infected erythrocyte and their role in malaria pathogenesis and immune evasion*. Mol Biochem Parasitol. 2001; 115: 129-143.
3. Ho M, White NJ. *Molecular mechanisms of cytoadherence in malaria*. Am J Physiol. 1999; 276: C1231-C1242
4. Rowe JA, Claessens A, Corrigan RA, Arman M. *Adhesion of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes to human cells: molecular mechanisms and therapeutic implications*. Expert Rev Mol Med. 2009 ; 11: e16.
5. Schwarzer E, Skorokhod OA, Barrera V, Arese P. *Hemozoin and the human monocyte - A brief review of their interactions*. Parassitologia. 2008; 50(1-2): 143-145.
6. Scorza T, Magez S, Brys L, De Baetselier P. *Hemozoin is a key factor in the induction of malaria-associated immunosuppression*. Parasite Immunol. 1999; 21: 545-554.
7. Doumbo OK, Thera MA, Koné AK, Raza A, Tempest LJ, Lyke KE, Plowe CV, Rowe JA. *High levels of Plasmodium falciparum rosetting in all clinical forms of severe malaria in African children*. Am J Trop Med Hyg. 2009; 81(6): 987-993.
8. Modiano G, Morpurgo G, L Terrenato L, et al. *Protection against malaria morbidity: near-fixation of the alpha-thalassemia gene in a Nepalese population*. Am J Hum Genet. 1991; 48: 390-397.
9. Canali S, Corbellini G. *Clinical, epidemiological, and genetic investigations on thalassemia and malaria in Italy*. In: Dronamraju KR and Arese P, editors. *Malaria. Genetic and evolutionary aspects*. New York: Springer; 2006. p. 55-80.
10. Bianco-Silvestroni I. *Storia della microcitemia in Italia*. Roma: G. Fioriti Editore; 2002.
11. Haldane JBS. *Disease and evolution*. Ric Sci. 1949a; 19: 68-76.
12. Haldane JBS. *The rate of mutation of human genes*. Hereditas. 1949b; 35: 267-273
13. Beet EA. *Sickle-cell disease in Northern Rhodesia*. E. Afr Med J. 1947; 24: 212-222.
14. Allison AC. *Polymorphism and natural selection in human populations*. Cold Spring Harbor Symp Quant Biol 1964; 29: 137-149.
15. Roberts DJ, Harris T, Williams T. *The influence of inherited traits on malaria infection*. In: *Susceptibility to infectious diseases: The importance of host genetics*. Bellamy ER, ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press. 2004: 139-184.
16. Taylor SM, Parobek CM, Fairhurst RM. *Impact of haemoglobinopathies on the clinical epidemiology of malaria: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Infect Dis. 2012; 12(6): 457-468.
17. Taylor SM, Cerami C, Fairhurst RM. *Hemoglobinopathies: slicing the Gordian knot of Plasmodium falciparum malaria pathogenesis*. PLoS Pathog. 2013; 9(5): e1003327.
18. Weatherall DJ, Williams TN, Allen SJ, O'Donnell. *The population genetics and dynamics of the thalassemias*. Hematol Oncol Clin N Am. 2010; 24: 1021-1031.

19. Flint J, Hill AVS, Bowden DK, Oppenheimer SJ, Sill PR, Serjeantson SW. *High frequency of alpha-thalassaemia are the result of natural selection by malaria*. *Nature*. 1986; 321: 744-750.
20. Wambua S, Mwangi TW, Kortok M, Uyoga SM, Macharia AW, Mwacharo JK, Weatherall DJ, Snow RW, Marsh K, Williams TN. *The effect of alpha+-thalassaemia on the incidence of malaria and other diseases in children living on the coast of Kenya*. *PLoS Med*. 2006; 3(5).
21. Williams TN, Wambua S, Uyoga S, Macharia A, Mwacharo JK, Newton CR, Maitland K. *Both heterozygous and homozygous alpha+ thalassemsias protect against severe and fatal Plasmodium falciparum malaria on the coast of Kenya*. *Blood*. 2005; 106(1): 368-371.
22. Willcox M, Bjorkman A, Brohult J, Pehrson PO, Rombo L. *A case-control study in northern Liberia of Plasmodium falciparum malaria in haemoglobin S and beta-thalassaemia trait*. *Ann Trop Med Parasitol*. 1983; 77: 239-246.
23. Yenchitsomanus P, Summers KM, Board PG et al. *Alpha-thalassaemia in Papua New Guinea*. *Hum. Genet*. 1986; 74: 432-437.
24. Ayi K, Turrini F, Arese P. *Enhanced phagocytosis of ring-parasitized mutant erythrocytes: a common mechanism that may explain protection against falciparum malaria in sickle trait and beta-thalassaemia trait*. *Blood*. 2004; 104: 3364-3371
25. Pantaleo A, Ferru E, Carta F, Valente E, Pippia P, Turrini F. *Effect of heterozygous beta thalassaemia on the phosphorylative response to Plasmodium falciparum infection*. *J Proteomics*. 2012; 76: 251-258.
26. Cockburn IA, Mackinnon J, O'Donnell A, Allen SJ, Moulds JM, Baisor M. *A human complement receptor 1 polymorphism that reduces Plasmodium falciparum rosetting confers protection against severe malaria*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:272-277.
27. Udomsangpetch R, Sueblinvong T, Pattanapanyasat K, Dharmkrong-at A, Kittikalayawong A, Webster HK. *Alteration in cytoadherence and rosetting of Plasmodium falciparum-infected thalassaemic red blood cells*. *Blood*. 1993; 82: 3752-3759.
28. Luzzi GA, Merry AH, Newbold CI, Marsh K, Pasvol G. *Protection by alpha-thalassaemia against Plasmodium falciparum malaria: modified surface antigen expression rather than impaired growth or cytoadherence*. *Immunol Lett*. 1991; 30: 233-240
29. Akide-Ndunge O, Ayi K, Arese P. *The Haldane malaria hypothesis: facts, artifacts, and a prophecy*. *Redox Rep*. 2003; 8: 311-317.
30. Allen SJ, O'Donnell A, Alexander ND, et al. *Alpha+-thalassaemia protects children against disease caused by other infections as well as malaria*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 14736-14741.
31. Krause MA, Diakite SA, Lopera-Mesa TM, Amaratunga C, Arie T, et al. *Alfa-Thalassaemia impairs the cytoadherence of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes*. *PLoS One*. 2012; 7(5): e37214.
32. Fairhurst RM, Bess CD, Krause MA. *Abnormal PfEMP1/knob display on Plasmodium falciparum-infected erythrocytes containing hemoglobin variants: fresh insights into malaria pathogenesis and protection*. *Microbes Infect*. 2012; 14(10): 851-862.
33. Carlson J, Nash GB, Gabutti V, Al-Yaman F, Wahlgren M. *Natural protection against severe Plasmodium falciparum malaria due to impaired rosette formation*. *Blood*. 1994; 84: 3909-3914.

34. Turrini F, Ginsburg H, Bussolino F, Pescarmona GP, Serra MV, et al. *Phagocytosis of Plasmodium falciparum-infected human red blood cells by human monocytes: involvement of immune and nonimmune determinants and dependence on parasite developmental stage.* Blood. 1992; 80: 801-808.
35. Turrini F, Giribaldi G, Carta F, Mannu F and Arese P. *Mechanism of band 3 oxidation and clustering in the phagocytosis of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes.* Redox Report. 2003; 8: 300-303.
36. Ferru E, Pantaleo A, Mannu F, Carta F, Turrini F. *May band 3 hyper-phosphorylation have a functional role in microcyte formation in heterozygous thalassemias?* Blood Cells Mol Dis. 2010; 45(1): 65-66.
37. Bunyaratvej A, Butthep P, Yuthavong Y, et al. *Increased phagocytosis of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes with haemoglobin E by peripheral blood monocytes.* Acta Haematol. 1986; 76: 155-158.
38. Leitgeb AM, Blomqvist K, Cho-Ngwa F, Samje M, Nde P, Titanji V, Wahlgren M. *Low anticoagulant heparin disrupts Plasmodium falciparum rosettes in fresh clinical isolates.* Am J Trop Med Hyg. 2011; 84(3): 390-396.

SINDROME METABOLICA: CHI È COSTEI?

Massimo Porta¹, Andrea Caccioppo

¹Professore di Medicina, Direttore della SC Medicina Interna 1U, Ospedale Città della Salute, Presidio Molinette; Direttore della scuola di specializzazione in Medicina Interna, Dipartimento di Scienze mediche, Università degli Studi di Torino. Corso A. M. Dogliotti 14, 10126 Torino
Mail: massimo.porta@unito.it

Parole chiave: *Sindrome Metabolica*
Diabete
Obesità
Insulino-resistenza
Stili di vita

Key words: *Metabolic Syndrome*
Diabetes
Obesity
Insulin resistance
Lifestyle intervention

Riassunto

Fin dalla sua genesi il concetto di “sindrome metabolica” si è insediato nell’immaginario sia medico che collettivo, elaborando sulle osservazioni che vedono associati l’obesità, il diabete mellito tipo 2, l’ipertensione e le malattie cardiovascolari. Sebbene tale concetto, semplice ed efficace, poggi le proprie fondamenta su un’effettiva correlazione fra tali patologie, i rapporti fra esse e la rilevanza diagnostica e clinica della individuazione di tale sindrome è rimasta dubbia. Tutti i tentativi di una sua definizione mediante criteri univoci e di un riconoscimento di meccanismi patogenetici chiari hanno infatti portato a risposte non conclusive: a tal punto che nel 2005 la Sindrome Metabolica fu definita uno “stato fisiologico”, piuttosto che una sindrome di rilevanza clinica. Un’idea tuttavia, una volta che ha preso piede, è difficile da ridimensionare: di fronte alla moltitudine di studi che continuano ad essere pubblicati sull’argomento, resta pertanto da capire se e

come la Sindrome Metabolica possa rivestire un ruolo utile nell'approccio clinico al paziente.

Abstract

Since its inception, in 1988, the concept of “Metabolic Syndrome” has spread among clinicians and the wider public, linking deeply in our minds obesity, diabetes, hypertension and cardiovascular diseases. However, although this simple notion springs from a real correlation between these diseases, the common pathogenetic grounds linking them and the clinical relevance of such a syndrome remain unclear. All the efforts to define it by commonly accepted and unambiguous criteria, and to identify a specific pathogenesis, remain unsatisfactory, so much so that, by 2005, the metabolic syndrome is considered a “physiological state” rather than a clinical entity. However, once an idea has spread, it acquires a life of its own: the challenge is to understand if, among the jungle of studies that keep being published on the subject, the Metabolic Syndrome can really help clinicians in the management of their patients. La sindrome metabolica nell'immaginario collettivo attraverso una metafora letteraria, potrebbe essere paragonata a Don Abbondio al cospetto dei bravi: una persona di mezz'età che incontra due cattivi compagni, nel nostro caso l'ipertensione e il diabete, che uniti all'ignoranza e alla pusillanimità tipica del personaggio – ossia la mancanza di attività fisica - determinano esiti nefasti.

Genesi della sindrome metabolica

Fin dal 1956, Vague descrisse l'obesità viscerale come causa predisponente al diabete e alle malattie cardiovascolari^(1,28). Una prima descrizione della “malattia plurimetabolica”, fu realizzata dal gruppo di Padova su *Acta Diabetologica Latina* nel 1967⁽²⁾, in cui si dimostrava che, in pazienti con diabete mellito, ipertensione e obesità, i provvedimenti dietetici e la perdita di peso ad essi conseguente erano sufficienti a determinare un netto miglioramento dei valori glicemici e colesterolemici.

Successivamente il primo inquadramento della sindrome apparve nel 1988 ad opera di Gerald Reaven, il quale la denominò “sindrome X” e la descrisse come caratterizzata da ipertensione, intolleranza al glucosio, iperinsulinemia, alti livelli di VLDL e trigliceridi e bassi livelli di HDL⁽³⁾. Egli suggerì inoltre un possibile meccanismo fisiopatologico, ossia l'incrementata resistenza tissutale alla stimolazione insulinica. Successivamente diversi studi dimostrarono che i soggetti affetti dall'associazione di tali condizioni presentavano un incremento di mortalità sia cardiovascolare che da tutte le cause⁽⁴⁾.

Seguirono numerosi tentativi di inquadrare più precisamente la sindrome metabolica: il primo fu effettuato dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) nel 1998 – direttamente basato sulla definizione di Reaven – individuando come criteri per la diagnosi di sindrome metabolica la presenza di insulino-resistenza, determinata tramite metodica Clamp euglicemica iperinsulinemica, oppure Diabete Mellito o Intolleranza al Glucosio più almeno due fra obesità, microalbuminuria, alterazione del profilo lipidico o ipertensione arteriosa. I criteri subirono diverse revisioni, con una progressiva riduzione dei valori soglia, fino ad approdare ad una delle definizioni più comunemente accettate, ossia quella dell'NCEP-ATP III del 2001, per cui era necessaria la presenza di obesità più due criteri fra alterazione dei profili lipidici, ipertensione arteriosa ed iperglicemia.

Destutturazione della sindrome metabolica

Tuttavia, benché continuassero ad emergere dati sull'aumento della mortalità nei soggetti inquadrabili nella sindrome metabolica in diversi studi di popolazione^(4,5,6,7), iniziarono ad emergere i dubbi sul suo inquadramento nosologico. Uno dei più importanti interventi critici sull'argomento fu ad opera di Kahn, Buse, Ferrannini e Stern, i quali, in un editoriale del 2005⁽⁸⁾, lanciarono una provocazione importante contro la sindrome metabolica. Nella loro disamina, essi portarono l'esempio di tre pazienti di 50 anni, bianchi di razza caucasica, con nessun sintomo di malattia cardiovascolare o familiarità per diabete. Ciascuno di essi rispondeva solo ad alcuni dei criteri necessari

per la diagnosi di sindrome metabolica, ma l'unico che vi rientrasse pienamente, secondo i criteri NCEP-ATP III, era proprio quello in cui l'intervento farmacologico non era consigliato, sottolineando come sia le definizioni che gli obiettivi terapeutici fossero ambigui e mal definiti. La loro critica fondamentale inoltre era basata sulla constatazione che il rischio cardiovascolare definito nella sindrome metabolica non fosse superiore alla somma delle singole patologie che la compongono, e che quindi il valore diagnostico e terapeutico della definizione fosse quantomai dubbio.

Edwin Gale evidenziò nel 2006⁽⁹⁾ il rischio che le differenze individuate in termini di morbilità e mortalità nei soggetti con "sindrome metabolica" possano derivare da un errore metodologico. In sostanza, ogni qual volta si dicotomizza sulla base di soglie arbitrarie una popolazione distribuita lungo una variabile continua, si rischia di "produrre" differenze non reali ma figlie della stessa arbitraria categorizzazione. Ad esempio i cut-off di circonferenza vita di 102 cm nell'uomo e 88 nella donna, utilizzati nel NCEP-ATP III e furono poi rivisti in successive classificazioni, senza mai generare criteri diagnostici utili definitivi.

Tutti questi lavori portarono lo stesso Reaven ad affossare la sindrome metabolica, almeno come entità diagnostico-clinica. In una rassegna del 2005 dal titolo significativo "The Metabolic Syndrome: Requiescat in Pace"⁽¹⁰⁾, 27 anni dopo il lavoro che lo aveva portato a ipotizzarla, egli sottolineò come un terzo della popolazione apparentemente sana fosse sufficientemente "insulino-resistente" da poter sviluppare un cluster di anomalie e malattie correlate. Reaven sostenne che la sindrome metabolica dev'essere pertanto considerata piuttosto come uno "stato fisiologico" che funge da cornice di diversi meccanismi fisiopatologici, senza che ciò abbia necessariamente rilevanza dal punto di vista clinico. Il fraintendimento, quindi, è consistito nel definirne serie di criteri clinici, elevandola al rango di patologia, senza che ve ne fossero i presupposti.

What is dead, may never die?

Nonostante l'epitaffio pubblicato dallo stesso Reaven, il concetto di sindrome metabolica è stato più volte riesumato e continua a ricorrere e suscitare interesse nelle varie branche dell'ars medica. Fra i fisiologi, interessati ai meccanismi che connettono l'insulino-resistenza alle alterazioni del metabolismo e alle malattie vascolari. Fra gli epidemiologi, intenti a stabilire rapporti di causalità, associazione, stratificazione del rischio e conseguenti classificazioni, cercando di mettere ordine in una crescente pletora di studi non facilmente confrontabili fra loro. Successivamente vennero i clinici, impressionati e trainati dall'energia e dalla cultura dei

colleghi accademici, ma incerti su quale differenza la sindrome metabolica potesse fare nella gestione dei loro pazienti. Poi le case farmaceutiche che, avendo già trovato una soluzione – i farmaci insulino-sensibilizzanti, al tempo i tiazolidinedioni – avevano necessità di un problema corrispondente. A quest'ultimo proposito, fu ironicamente constatato da Gale come trattare con i tiazolidinedioni tutti le persone insulino-resistenti, avrebbe aggiunto qualcosa come 52 milioni di chili di tessuto adiposo alla popolazione europea e nordamericana, un modo quantomeno curioso per combattere la dilagante epidemia di obesità⁽¹¹⁾. Su tutti, con la loro autorità, le società scientifiche complicarono il quadro emanando definizioni eterogenee nel tentativo di aggiudicarsi la competenza sull'argomento. Si è come generato uno “spettro”, sopravvissuto all' “assassinio” da parte del proprio padre. Analogamente alla favola degli undici monaci buddisti ciechi che invano tentano di descrivere un elefante, esaminando chi una zampa, chi la coda, chi la proboscide o altre porzioni, la sindrome metabolica cambia aspetto a seconda della prospettiva da cui la si guarda. Tuttavia il concetto sopravvive con successo perché è semplificatore: propone un “nemico”, un sistema universale che si basa su un concetto di difficile definizione ma che ha generato un'ipotesi accattivante benché di natura “circolare” in quanto tende a dimostrare se stessa.

Alla ricerca di un denominatore comune: l'insulino-resistenza

Quale dovrebbe essere dunque il concetto centrale della sindrome metabolica? Basandoci sull'iniziale lavoro di Reaven⁽³⁾, l'insulino-resistenza. Nel tempo, sono stati proposti diversi metodi per quantificare e oggettivare questo stato metabolico: tra questi il test di tolleranza al glucosio, orale e per via venosa, il test di tolleranza all'insulina, la concentrazione ematica di insulina. Nel 2008⁽¹²⁾ fu proposto come gold standard il clamp iperinsulinemico euglicemico, tecnica che permette di misurare l'uptake di glucosio tissutale in presenza di una concentrazione insulinemica massimale portata a >100 mcU/ml tramite infusione continua. Tuttavia, come rilevato da Reaven, l'insulino-resistenza è da considerare più una variante fisiologica della risposta alla stimolazione insulinica che una condizione patologica in se stessa. In quest'ottica, proporla come eziologia unificante, e ancora di più proporre la quantificazione, almeno a fini diagnostici, è quantomeno dubbio.

Alla ricerca di un denominatore comune: l'obesità addominale

Fu proposta allora come concetto unificante la presenza di obesità viscerale, in quanto sia espressione che concausa dell'insulino-resistenza, sia in quanto criterio imprescindibile dal punto di vista clinico. In effetti, sin dal 1956 Vague aveva riconosciuto nell'obesità viscerale una causa

predisponente al diabete e alle malattie cardiovascolari⁽¹⁾, ed essa è stata sempre proposta fra i vari criteri diagnostici, a tal punto che nella classificazione IDF del 2005 essa fu proposta come “conditio sine qua non” per la sindrome metabolica, in quanto fattore di rischio cardiovascolare di per sé. Tale assunto era sostenuto anche da studi di popolazione, che avevano suggerito come, con un BMI > 30, la mortalità per malattie cardiovascolari fosse aumentata rispetto al resto della popolazione. Gli studi NHANES I, NHANES II e NHANES III hanno tuttavia dimostrato come, pur essendo aumentata l’obesità nella popolazione americana, i fattori di rischio cardiovascolari si sono gradualmente ridotti nel tempo, ad eccezione del diabete, per tutti i livelli di BMI ma in grado proporzionalmente maggiore ad alti livelli di BMI, togliendo fondamento al concetto che l’obesità agisca come fattore moltiplicante il rischio cardiovascolare. Tale concetto è suffragato dall’aumento dell’aspettativa di vita, e dalla riduzione del tasso di mortalità corretto per età correlato a malattia ischemica cardiaca nel ventennio 1980-2000, che contrasta con l’aumento generale dell’obesità nella popolazione, ad ulteriore prova che l’obesità non è di per sé un fattore di rischio⁽¹³⁾. Infine è da considerare che, sempre negli studi NHANES II e NHANES III, sia considerati singolarmente, che in combinazione con il NHANES I, le fasce di popolazione in cui si riscontra un incremento di mortalità rispetto alla fascia di “riferimento” dei normopeso, ossia quella compresa fra BMI 18 e 25, sono quelle dei sottopeso e dei grandi obesi con BMI rispettivamente <18,5 e >35. Non vi sono invece differenze statisticamente significative con la popolazione con BMI fra 30 e 35, e addirittura per i sovrappeso, con BMI fra 25 e 30, la mortalità si è dimostrata inferiore rispetto ai normopeso⁽¹⁴⁾. Anche nel paziente critico⁽¹⁵⁾, l’obesità non sarebbe di per sé un fattore di rischio predittivo di insufficienza acuta d’organo o di morte. Sarebbe invece la presenza di Diabete Mellito di tipo 2, cui è correlata l’obesità, la principale responsabile di danno acuto d’organo.

Alla ricerca di un denominatore comune: l’infiammazione di basso grado

Scartate l’insulino-resistenza e l’obesità viscerale, il concetto chiave proposto più recentemente come causa eziologica della sindrome metabolica è stata la “low-grade inflammation”. Tale concetto è basato su numerose evidenze di come l’iperplasia adipocitaria determini la produzione di adipochine, come la leptina, l’MCP-1 e i fattori indotti dall’ipossia, in grado di innescare una risposta infiammatoria, con infiltrazione nel tessuto adiposo da parte dei macrofagi e loro produzione di citochine, in grado di determinare una risposta sistemica capace di spostare gli equilibri fisiologici in senso

insulino-resistente, procoagulativo ed ipertensivo⁽¹⁶⁾. Nel 2009 fu segnalato come i livelli di proteina C reattiva dosata con metodica ad alta sensibilità e di colesterolo totale siano in grado di predire sinergicamente il rischio cardiovascolare⁽¹⁷⁾. Il problema fondamentale, tuttavia, rimane la comprensione di cosa sia realmente l'infiammazione "di basso grado".

Classicamente, l'infiammazione è ancora definita dalla tetrade di Celso "rubor, calor, tumor, dolor", cui Virchow aggiunse nell'800 la "functio laesa". I marcatori bioumorali sono senz'altro più sensibili ma anche più sfuggenti. Inoltre, se l'obesità è da includere fra i criteri dell'infiammazione, resta ancora da comprendere se essa ne sia causa o conseguenza. Se il principale determinante del rischio cardiovascolare rimane il diabete di tipo 2, e non l'obesità, l'infiammazione di basso grado ne è una causa diretta? Applicando la logica aristotelica se l'infiammazione di basso grado è correlata con l'obesità, e l'obesità è associata al diabete tipo 2, allora si dovrebbe concludere in tal senso. Ciò tuttavia non spiegherebbe l'effetto diabetogeno delle statine, che notoriamente riducono i livelli di proteina C reattiva, e neppure perché gli anticorpi monoclonali anti-TNFalfa non inducano insulino-resistenza.

Conclusione... o forse no?

La mancanza di un'eziologia definita, di un meccanismo patologico plausibile e di criteri chiari hanno portato nel 2010 gli esperti della WHO a dichiarare che la "sindrome metabolica ha utilità limitata come strumento sia clinico che epidemiologico"⁽¹⁸⁾. Tuttavia, inserendo come parola-chiave "sindrome metabolica", gli articoli pubblicati annualmente su PubMed sono raddoppiati dal 2005 al 2014 (passando da 2283 a 4984), e sono arrivati a 5154 nel 2015. Il motivo della proliferazione di tale "mostro" bibliografico è stato la corsa di ogni branca della medicina a definire le possibili associazioni della sindrome metabolica nelle proprie specialità di pertinenza, senza più preoccuparsi della sua reale esistenza come entità clinica e adattandone le definizioni alle esigenze clinico-sperimentali: dalla NAFLD, all'OSAS, all'ovaio policistico, ai tumori della mammella, del pancreas e della prostata, per finire alla disfunzione erettile.

Un quadro più ampio

Nel sopracitato lavoro del 2005⁽¹¹⁾, Edward Gale argomentava come ancora dobbiamo realmente comprendere "il legame fra arteriopatia, insulino-resistenza, pressione arteriosa, assetto lipidico e glicemia, e il reale impatto di questi fattori di rischio a livello di popolazione il resto è solo per le persone

cui piacciono le favole”. Tuttavia, citando Popper, “la scienza nasce dalla creazione di miti e dalla critica dei miti e delle formule magiche ad essi connessi, più che dall’osservazione o dalla sperimentazione”: a partire dalla critica al “mito” della sindrome metabolica, abbiamo compreso come le patologie cardiovascolari, l’ipertensione, il diabete e l’obesità, siano fortemente interconnesse e facciano parte di una più ampia galassia, denominata “diseasome” da Faner et al.⁽¹⁹⁾. Tali correlazioni sono presenti su basi non solo molecolari ma anche ad un livello più generale di tipo socio-economico. È indicativo del peso delle determinanti sociali uno studio pubblicato su *Lancet* nel 2012⁽²⁰⁾, che evidenzia come in tutti i paesi la prevalenza di obesità sia inversamente proporzionale al livello di scolarità. Molto elegante è inoltre l’esperienza sociale realizzata a New York⁽²¹⁾ che confronta due popolazioni di donne provenienti da quartieri ad alto livello di povertà: a un gruppo fu randomizzata alla possibilità di trasferirsi in un quartiere a più basso livello di povertà. Il semplice trasferimento in quartiere con un più alto tenore di vita si è dimostrato in grado di ridurre, di poco ma significativamente, la prevalenza di obesità e diabete. L’obesità e la differenza fra stili di vita sono in grado di spiegare da soli, a livello socio-economico, almeno la metà delle differenze di incidenza del diabete di tipo 2, come ribadito da uno studio di coorte effettuato sugli impiegati statali londinesi⁽²²⁾. A ulteriore sostegno è infine l’esperienza del nostro ambulatorio di diabetologia, che ha dimostrato come alcuni fattori psicologici negativi associati al diabete possano influenzarne il decorso clinico⁽²³⁾.

Terapie

Da quanto detto, si desume che un intervento di tipo farmacologico specifico per la Sindrome Metabolica, in assenza delle indicazioni per l’intervento su ciascuna delle singole patologie che la compongono, non ha un reale fondamento scientifico, se non per popolazioni specifiche come i pazienti affetti da NAFLD⁽²⁴⁾. Un ruolo chiave nella prevenzione e nella terapia delle componenti della sindrome metabolica è giocato dall’intervento sugli stili di vita, cercando di favorire un’alimentazione corretta e attività fisica. Nel Diabetes Prevention Program, condotto su pazienti con intolleranza al glucosio, la metformina risultò superiore al placebo nel prevenire il rischio di insorgenza di Diabete tipo 2 a 3 anni. Tuttavia, il cambiamento di stile di vita fu superiore alla metformina⁽²⁵⁾. In termini terapeutici importante è l’esperienza del ROMEO trial, che ha confrontato due approcci alla gestione del paziente diabetico ambulatoriale: quella tradizionale “one-to-one” e quella inquadrata nell’ambito di gruppi terapeutici, la cosiddetta “Group Care”. Quest’ultima si è dimostrata in grado

di migliorare la percentuale di pazienti a target per emoglobina glicata, pressione arteriosa e livelli di LDL, e di migliorare il rischio cardiovascolare nel follow-up a 4 anni⁽²⁶⁾. In conclusione, per tornare alla metafora manzoniana, se spesso “il coraggio (di cambiare stile di vita) uno non se lo può dare”, per i professionisti diventa necessario rinunciare alla tentazione di creare nuove entità tassonomiche, specialmente quando non giustificabili, e riavvicinarsi con un approccio più olistico ai pazienti per aiutarli a meglio comprendere il proprio corpo e i metodi per affrontare al meglio le patologie che li affliggono^(27,28).

BIBLIOGRAFIA

1. Vague J. *The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, uric calculous disease.* Am J Clin Nutr. 1956; 4:20–34.
2. Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, Tiengo A. *Associazione di iperlipemia, Diabete mellito e obesità di medio grado.* Acta Diabetologica Latina. 1967; 4: 572.
3. Reaven GM. *Role of insuline resistance in Human Disease.* Diabetes. 1988; 37:1595-1607.
4. Lakka H, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. *The Metabolic Syndrome and Total and Cardiovascular Disease Mortality in Middle-aged Men.* JAMA. 2002; 288: 2709-2716.
5. Trevisan M, Liu J, Bahsas FB, Menotti A. *Syndrome X and Mortality: A Population-based Study.* Am J Epidemiol. 1998; 148: 958-966.
6. Wilson PF, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. *Clustering of Metabolic Factors and Coronary Heart Disease.* Arch Intern Med. 1999; 159: 1104-1109.
7. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, Taskinen MR, Groop L. *Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome.* Diabetes Care. 2001; 24: 683-689.
8. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. *The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes.* Diabetes Care, 2005; 28: 2289-2304.
9. Gale EA. *Declassifying diabetes.* Diabetologia. 2006; 49:1989-1995.
10. Reaven GM. *The metabolic syndrome: requiescat in pace.* Clin chem. 2005; 51:931-938.
11. Gale EA. *The myth of the metabolic syndrome.* Diabetologia. 2005; 48: 1679–1683.
12. Olufadi R, Byrne CD. *Clinical and laboratory diagnosis of the metabolic syndrome.* J Clin Pathol. 2008; 61: 697-706.
13. Gregg EW, Cheng YJ, Cadwell BL, Imperatore G, Williams DE, Flegal KM, Narayan KMV, Williamson DF. *Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults.* JAMA. 2005; 293: 1868-1874.
14. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. *Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity.* JAMA. 2005; 293: 1861-1867.
15. Slynkova K, Mannino DM, Martin GS, Morehead RS, Doherty DE. *The role of body mass index and diabetes in the development of acute organ failure and subsequent mortality in an observational cohort.* Critical Care. 2006;10: R137.
16. Hotamisligil GS. *Inflammation and metabolic disorders.* Nature. 2006; 444: 860-867.
17. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. *Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice.* J Am Coll Cardiol. 2009; 54: 2129-2138.
18. Simmons RK, Alberti KG, Gale EA, Colagiuri S, Tuomilehto J, Qiao Q, Ramachandran A, Tajima N, Mirchov IB, Ben-Nakhi A, Reaven G, Hama Sambo B, Mendis S, Roglic G. *The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation.* Diabetologia. 2010; 53: 600-605.

19. Faner R, Cruz T, López-Giraldo A, Agustí A. *Network medicine, multimorbidity and the lung in the elderly*. Eur Respir J. 2014; 44: 775-788.
20. Marmot M, Allen J, Bell R, Bloomer E, Goldblatt P. *WHO European review of social determinants of health and the health divide*. Lancet. 2012; 380: 1011–1029.
21. Ludwig J, Sanbonmatsu L, Gennetian L, Adam E, Duncan GJ, Katz LF, Kessler R, Kling, JR, Lindau ST, Whitaker RC, McDade TW. *Neighborhoods, Obesity, and Diabetes — A Randomized Social Experiment*. N Engl J Med. 2011; 365: 1509-1519.
22. Stringhini S, Tabak AG, Akbaraly TN, Sabia S, Shipley MJ, Marmot MG, Brunner EJ, Batty GD, Bovet P, Kivimäki M. *Contribution of modifiable risk factors to social inequalities in type 2 diabetes: prospective Whitehall II cohort study*. BMJ. 2012; 345: e5452.
23. Trento M, Trevisan M, Raballo M, Passera P, Charrier L, Cavallo F, Porta M. *Depression, anxiety, cognitive impairment and their association with clinical and demographic variables in people with type 2 diabetes: a 4-year prospective study*. J Endocrinol Invest. 2014; 37: 79-85.
24. Task force members. *ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias*. Eur Heart J. 2011; 32:1769–1818.
25. Goldberg RB, Mather K. *The Diabetes Prevention Program – Targeting the consequences of the Metabolic Syndrome*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012; 3: 2077-2090.
26. Trento M, Gamba S, Gentile L, Grassi G, Miselli V, Morone G, Passera P, Tonutti L, Tomalino M, Bondonio P, Cavallo F, Porta M. *Rethink Organization to iMprove Education and Outcomes (ROME0): a multicenter randomized trial of lifestyle intervention by group care to manage type 2 diabetes*. Diabetes Care. 2010; 33: 745-747.
27. Oda E. *Metabolic syndrome: its history, mechanisms, and limitations*. Acta Diabetologica. 2012; 49: 89-95.
28. Kaur J. *A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome*. Cardiol Res Pract. 2014; 2014: 94316. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/943162>

L'IPERFUNZIONE DELLE PARATIROIDI

Giancarlo Isaia, Margherita Marchetti, Lorenzo Marchese

Geriatra e malattie metaboliche dell'osso, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Corso Bramante 88 10126 Torino
Mail: giancarlo.isaia@unito.it

Parole chiave: *Iperparatiroidismo*
Osteoporosi
Nefrolitiasi
Insufficienza renale cronica

Key words: *Hyperparathyroidism*
Osteoporosis
Nephrolithiasis
Chronic renal disease

Riassunto

L'iperfunzione delle ghiandole paratiroidi rappresenta una non infrequente situazione patologica che si può esprimere con differenti forme cliniche e che può determinare importanti compromissioni a carico di diversi organi o apparati. La forma più frequente è rappresentata dall'Iperparatiroidismo primario (pHPT) che si manifesta nella maggioranza dei casi in forma asintomatica, ma che può anche indurre severa compromissione dello scheletro (Osteoporosi e fratture) e Nefrolitiasi e che è sostenuto da una incontrollata secrezione di PTH da parte delle ghiandole paratiroidi, non più regolate dall'andamento dei livelli calcemici. L'Iperparatiroidismo secondario è invece caratterizzato da una risposta omeostatica delle paratiroidi a livelli tendenziali di ipocalcemia, che può essere indotta spesso dall'Insufficienza renale cronica, ma anche da un malassorbimento intestinale o da una severa ipovitaminosi D. Infine, di più raro riscontro, è la forma terziaria di Iperparatiroidismo determinato dalla secrezione anomala ed incontrollata del PTH o del PTHrp da parte di vari tumori solidi.

Summary

The hyperfunction of the parathyroid glands is a common pathological condition with different clinical forms that can lead to substantial impairments in different organs or systems. The most frequent form is primary Hyperparathyroidism (pHPT) which, in the majority of cases, is asymptomatic, but it can also induce severe impairment of the skeleton (Osteoporosis and fractures) and Nephrolithiasis and which is supported by an uncontrolled secretion of PTH from the parathyroid glands, no longer regulated by blood calcium levels.

Secondary Hyperparathyroidism is characterized by response of the parathyroid glands to calcium levels tending to hypocalcemia and can often be induced by chronic kidney disease, but also by intestinal malabsorption due to severe hypovitaminosis D. Finally, rarely observed, there is a tertiary form of Hyperparathyroidism determined by abnormal and uncontrolled secretion of PTH or PTHrP by various solid tumors.

Introduzione

Le paratiroidi sono piccole ghiandole situate di regola in sede retrotiroidea che producono l'Ormone Paratiroideo (PTH) e che svolgono un ruolo fondamentale nel mantenere la fisiologica omeostasi fosfo-calcica: il loro eccessivo patologico funzionamento determina una condizione di Iperparatiroidismo con alterazioni funzionali ed anatomiche a carico di molti organi ed apparati⁽¹⁾.

Fisiologia dell'Ormone Paratiroideo

L'Ormone paratiroideo (PTH) è una molecola proteica di 84 aminoacidi che ha come funzione principale quella di regolare il metabolismo del calcio e dei fosfati: la sua secrezione è strettamente regolata dai livelli calcemici circolanti, in quanto tende ad aumentare quando essi si riducono, mentre diminuisce quando essi aumentano; ciò avviene per l'azione di specifici recettori sensibili al calcio (CaSR), che appartengono alla famiglia di recettori accoppiati a proteine G e che sono diffusamente espressi dalle cellule paratiroidi. In presenza di elevati livelli extracellulari di calcio, i CaSR inibiscono la secrezione di PTH attraverso un tipico meccanismo feedback negativo rapido; mutazioni attivanti e inattivanti nel gene del CaSR si traducono in un'alterata sensibilità al calcio che porta ad una inappropriata secrezione di PTH e rispettivamente, ad una ipercalcemia o ad una ipocalcemia cronica⁽²⁾.

Una volta secreto dalle paratiroidi, il PTH agisce su numerosi organi e tessuti legandosi ed attivando i recettori del PTH, proteine G accoppiate a recettori transmembrana che possono innescare numerose vie di trasmissione cellulare – tra cui cAMP, PLC e PKC – e che possono indurre un rilascio di calcio dai depositi intracellulari. Il primo recettore ad essere isolato è stato il PTH1R, che è espresso in grande quantità nell'osso e nel rene, ma che si ritrova, benchè in misura minore, in altri organi come la cute, la mammella, il cuore e il pancreas; esso può legare sia il PTH sia il PTHrP (peptide correlato al paratormone). Un secondo tipo di recettore, il PTH2R, è espresso nel polmone, nel sistema nervoso centrale, nel pancreas, nei leucociti, nel sistema gastrointestinale e in altri tessuti: le sue funzioni non sono ancora chiare, ma potrebbe essere implicato nella percezione del dolore, nell'ansia e nei disturbi del comportamento. Studi più recenti indicano la presenza di un terzo recettore del PTH, il C-PTH, molto espresso nell'osso, che presenta un'elevata specificità per la regione carbossi-terminale del PTH^(3,4).

Le azioni fisiologiche del PTH, più significative sul piano clinico, sono le seguenti:

a) A livello del rene il PTH stimola il riassorbimento del calcio e l'escrezione del fosforo dal tubulo distale, mentre sul tubulo prossimale non ha alcun effetto, producendo così iperfosfaturia. Sempre a livello renale, stimola la conversione della 25 OHD a 1-25 OH₂D o Calcitriolo stimolando la 1 α -idrossilasi nel tubulo

prossimale

b) A livello del tessuto osseo, agendo sui recettori specifici localizzati sugli osteoblasti, stimola la neoformazione ossea: aumentando l'espressione del RANKL ed inibendo l'espressione delle osteoprotegerine, promuove anche il rilascio di calcio e del fosforo dallo scheletro attivando così indirettamente il riassorbimento osseo in quanto i recettori del PTH sono espressi sugli osteoblasti e non sugli osteoclasti. Mentre la stimolazione continuativa del PTH si traduce in un effetto prevalentemente catabolico a livello osseo, la sua somministrazione intermittente presenta un effetto anabolico, stimolando la proliferazione e la differenziazione degli osteoblasti. Questa caratteristica è alla base del trattamento con PTH 1-34 dell'osteoporosi, dove viene somministrato in modo intermittente.

c) A livello dell'intestino incrementa l'assorbimento intestinale del calcio mediante l'azione del Calcitriolo, di cui il PTH stimola la sintesi agendo sull'enzima 1 α -idrossilasi a livello renale.

Attraverso queste tre azioni fisiologiche (Figura 1) il PTH mantiene i livelli calcemici e fosforemici all'interno del loro rispettivo range; questo delicato meccanismo è particolarmente importante in quanto l'organismo mal tollera un'eccessiva oscillazione al di fuori dei rispettivi range di riferimento dei livelli calcemici e fosforemici che, qualora siano troppo elevati o eccessivamente ridotti, possono condurre ad importanti conseguenze funzionali a carico di vari organi ed apparati⁽⁵⁾.

L'Iperparatiroidismo

Si definisce Iperparatiroidismo una condizione clinica caratterizzata da una ipersecrezione di PTH da parte delle paratiroidi, di cui si distinguono diverse forme⁽⁶⁾:

Iperparatiroidismo secondario

Caratterizzato da una risposta incretorica del PTH a stati patologici che tendono ad indurre una cronica ipocalcemia, il più frequente dei quali è certamente l'Insufficienza renale cronica, ma anche l'Ipovitaminosi D o il malassorbimento intestinale, condizioni in cui di regola la calcemia si ritrova normale proprio per l'effetto ipercalcemizzante del PTH, mentre si può osservare un incremento della Fosfatemia alcalina ossea. In particolare,

nell'insufficienza renale cronica il rene non elimina adeguatamente il fosfato e non converte a sufficienza la vitamina D nella sua forma attiva: ciò tende a ridurre l'assorbimento intestinale e la concentrazione ematica del calcio con una continua stimolazione delle ghiandole paratiroidi finalizzata a riportare la calcemia a livelli normali. Il trattamento consiste nella rimozione o nella correzione delle cause che hanno condotto alla condizione di Iperparatiroidismo secondario e fondamentalmente comprende un più adeguato introito di calcio e di vitamina D⁽⁷⁾. Le linee guida KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) suggeriscono di mantenere la fosforemia all'interno di un range compreso fra 2,5 e 4,5 mg/dl nei pazienti dializzati⁽⁸⁾, cosa che può avvenire mediante intervento sull'intake alimentare del fosfato, con la somministrazione di chelanti il fosforo (idrossido di alluminio, sali di calcio e di magnesio), oppure anche con la rimozione del fosfato con metodo dialitico. Si raccomanda inoltre di mantenere i livelli di PTH nel range di normalità dei pazienti in dialisi somministrando metaboliti attivi della vitamina D (Calcitriolo o altri analoghi), oppure farmaci ad effetto calciomimetico come il cinacalcet, che agisce sui CasR riducendo la calcemia ed il PTH, ma senza influenzare l'assorbimento intestinale di calcio o di fosfato. L'intervento di paratiroidectomia subtotale, oppure di paratiroidectomia totale con autotrapianto nella superficie volare dell'avambraccio, può essere utile nell'approccio terapeutico dell'iperparatiroidismo secondario quando le terapie mediche non consentano di mantenere livelli di PTH o di fosfati all'interno di un range compreso fra 2 e 9 volte il limite superiore della normalità. Le indicazioni alla chirurgia sono le seguenti:

Presenza di severo iperparatiroidismo secondario caratterizzato dalla persistenza di livelli di PTH intatto > 800 pg/ml associata ad ipercalcemia e/o Iperfosforemia non responsive a trattamento medico

Presenza di calcifilassi (arteriopatia uremica calcifica) con PTH elevati (>500 pg/ml)

Iperparatiroidismo terziario

Consiste in un'evoluzione cronica della forma secondaria in cui, in risposta ad una situazione tendenzialmente e cronicamente ipocalcémica si verifica un'autonomizzazione della secrezione di PTH che si accompagna di regola anche ad un incremento della calcemia⁽⁹⁾.

Iperparatiroidismo non dipendente dal PTH

Caratterizzato da una produzione di PTHrP da parte di una neoplasia non paratiroidea, che determina normali o elevati livelli di calcio. Il PTHrP è un

messaggero paracrino, che è prodotto e secreto da cellule normali e cancerose e, come il PTH, ha la capacità di controllare l'omeostasi del calcio e del fosfato e il metabolismo dell'osso⁽¹⁰⁾

L'Iperparatiroidismo primario (pHPT) è la più comune forma di Iperparatiroidismo, è la terza patologia endocrina in ordine di frequenza, preceduta solo dal diabete e dalle patologie tiroidee e la sua incidenza si è notevolmente accresciuta con l'introduzione di analizzatori automatici che hanno permesso la diffusione su larga scala della determinazione della calcemia. E' per lo più sostenuto da un singolo adenoma delle ghiandole paratiroidi (85%), più raramente da adenomi multipli, da un'iperplasia di tutte le ghiandole o da un carcinoma paratiroideo: la sua prevalenza è in Italia di 25 casi su 100.000, la sua incidenza aumenta con il progredire dell'età ed è più frequente nelle donne che negli uomini con un rapporto di 3:1. Uno studio della Mayo Clinic ha mostrato che in soggetti con più di 40 anni di età si riscontra pHPT in 1:500 donne e in 1:2000 uomini, con un'incidenza di 28 nuovi casi/100.000 soggetti per anno; uno studio svedese riporta inoltre che l'1,7% di donne in post-menopausa sono affette da pHPT, che è anche la causa più frequente di ipercalcemia nella popolazione ambulatoriale, mentre nei soggetti ospedalizzati la causa più frequente di ipercalcemia è la patologia neoplastica⁽¹¹⁾.

Caratterizzato da una secrezione di PTH inappropriatamente elevata in rapporto alla calcemia e sostenuto da una lesione per lo più benigna di una o più paratiroidi, il pHPT si presenta generalmente con Ipercalcemia, Iperfosforemia, Ipercalciuria ed Iperfosfaturia. E' generalmente la conseguenza di un aumento della massa cellulare paratiroidea e di una riduzione del numero dei CaSR con minore sensibilità alla concentrazione sierica di calcio e conseguente incremento dei livelli calcemici.

Le manifestazioni cliniche del pHPT (Figura 2) sono la conseguenza degli effetti negativi del PTH prodotto in eccesso, e della conseguente ipercalcemia, su numerosi organi ed apparati e, quando sono presenti, i sintomi classici coinvolgono più frequentemente i due principali organi bersaglio del PTH, l'osso ed il rene, anche se possono manifestarsi alterazioni cardiovascolari e metaboliche, sintomi neuropsichiatrici e variazioni dello stato cognitivo, manifestazioni neuromuscolari e gastrointestinali. Inoltre possono essere indotte dall'ipercalcemia severa anche crisi ipercalcemiche acute con diabete insipido nefrogenico, disidratazione, insufficienza renale acuta, sonnolenza e coma. Si possono riscontrare pertanto calcolosi o nefrolitiasi, fratture atraumatiche o densità ossea ridotta in tutte le forme della malattia (sintomatica, asintomatica o normocalcemia)⁽¹²⁾, ma anche sintomi a livello di altri sistemi ed apparati come il sistema nervoso centrale, il

sistema gastrointestinale quello cardiovascolare ed articolare. Negli ultimi anni si può dire che vi sia stata una importante metamorfosi della presentazione clinica dell'iperparatiroidismo primitivo che, un tempo caratterizzato prevalentemente da importanti compromissioni ossee o urinarie, si osserva oggi per lo più in forma del tutto asintomatica, pur in presenza delle caratteristiche alterazioni biochimiche della malattia. Molto raramente è possibile osservare crisi ipercalcemiche acute indotte da un pHPT misconosciuto che può anche costituire una condizione di emergenza critica con severa compromissione dello stato cognitivo o stato di coma.

Recentemente è stata descritta una nuova entità clinica: l'iperparatiroidismo normocalcemico primitivo (NCpHPT) che si caratterizza per la presenza di elevati livelli di PTH sierico e normali valori della calcemia, sia quella totale normalizzata per albuminemia, sia quella ionizzata. I dati riguardanti la sua storia naturale, le sue potenziali complicazioni e l'appropriatezza del trattamento sono ancora limitati ed anche la sua epidemiologia non è chiara: i pochi studi basati sulla popolazione stimano la sua prevalenza compresa tra 0,4% e 3,1%. Ancora non è definito se il NCpHPT possa essere considerato come una fase subclinica del pHPT, la forma precoce della patologia sintomatica più che di quella asintomatica, o se invece possa essere dovuta ad una resistenza generalizzata al PTH nei tessuti target. E' stato osservato che circa il 20% dei pazienti con NCpHPT progredisce nel tempo verso forme manifestamente ipercalcemiche. Un recente lavoro ha puntualizzato che questi Pazienti presentano un maggiore rischio di Ipertensione rispetto ai soggetti normali e di conseguenza sarebbe opportuno un atteggiamento più aggressivo finalizzato alla normalizzazione dei livelli di PTH, anche in quei pazienti anche in condizioni di persistente normocalcemia⁽¹³⁾.

La diagnosi di iperparatiroidismo non è affatto difficile e può essere formulata da una pluralità di specialisti ed anche dal Medico di medicina generale; essa va sempre sospettata in caso di nefrolitiasi o nefrocalcinosi, ma anche di osteoporosi o di osteopenia, complicate o meno da fratture atraumatiche. Un'ipercalcemia anche modesta deve dare l'avvio ad un iter diagnostico che comprende la valutazione del PTH, della Calciuria, della Fosforemia, della Fosfatemia alcalina e della 25 OHD, tenendo presente che nella maggior parte dei casi essa è sostenuta da un Iperparatiroidismo primitivo (Figura 3).

Nei Pazienti in cui, sulla base dei dati biochimici, sia verosimile la diagnosi di pHPT, le indagini di imaging svolgono un ruolo solitamente complementare, che tuttavia può diventare rilevante in condizioni cliniche specifiche: è questo il caso di pazienti senza un chiaro profilo biochimico

(per esempio con elevati livelli di PTH e calcemia di norma) e/o una presentazione clinica atipica: in questi casi l'ecografia e/o la scintigrafia, eseguite da personale particolarmente esperto, possono evidenziare una o più lesioni orientando la decisione di intervenire chirurgicamente rispetto al follow-up osservazionale, che potrebbe invece rappresentare una ragionevole opzione nei soggetti senza una massa paratiroidea chiaramente visibile^(14,15,16). La figura 4 riassume le linee guida più efficaci nella ricerca del tessuto paratiroideo iperfunzionante

Spesso accade di osservare pazienti che rimandano l'intervento chirurgico se non vengono acquisiti dati sulla localizzazione preoperatoria della lesione paratiroidea: si ritiene in generale che, in presenza di chiari segni biochimici specifici, sia opportuno procedere senza indugio all'intervento esplorativo eseguito da un chirurgo esperto di paratiroidi, anche senza alcuna preventiva indicazione sulla localizzazione del tumore paratiroideo in quanto la normalizzazione dei livelli calcemici è ritenuta molto importante anche nel paziente asintomatico non solo per prevenire le complicanze ossee o renali, ma anche per ridurre il rischio di malattie cardiovascolari⁽¹⁷⁾.

La chirurgia è l'unico intervento terapeutico risolutivo per i pazienti affetti da pHPT e, se non esistono controindicazioni, da prendere prioritariamente in considerazione al fine di ridurre le complicanze ossee o renali della malattia, sicuramente nei pazienti con forma sintomatica, ma anche in quelli asintomatici, che presentano almeno una delle seguenti caratteristiche, secondo quanto emerso dalle linee guida del Fourth International Workshop⁽¹⁸⁾:

- a) calcemia > 1 mg/dL (0,25 mmol/L) sopra il limite superiore del range di normalità
- b) T-score BMD con tecnica DXA < -2,5 colonna totale, femore totale, collo del femore o 1/3 distale del radio.
- c) Clearance della creatinina < 60 cc/min
- d) Calciuria delle 24 ore > 400 mg/dL e aumentato rischio di calcolosi (valutato tramite le analisi del rischio biochimiche)
- e) Presenza di nefrolitiasi o nefrocalcosi individuata con Rx, ecografia o Tc.
- f) Età <50 anni

I pazienti asintomatici che non presentano nessuno di questi criteri, hanno indicazione ad eseguire la densitometria ogni 1-2 anni ed a ricontrrollare annualmente il filtrato glomerulare, la creatinina e la calcemia totale. In più, se la clinica lo suggerisce, (riduzione dell'altezza, dolore al rachide) i pazienti dovrebbero essere sottoposti a Rx o morfometria vertebrale; ugualmente nel

caso di sospetta calcocolosi renale, è indicato eseguire periodicamente lo screening per la calcocolosi urinaria, Rx, ecografia o Tc renale. Va segnalato che un recente lavoro⁽¹⁹⁾ non ha evidenziato alcuna differenza nell'insorgenza di fratture vertebrali in un gruppo di soggetti Iperparatiroidei sottoposti a paratiroidectomia, rispetto ad un gruppo di pazienti non operati.

Un problema controverso è quello relativo all'approccio, medico o chirurgico dei Pazienti con pHPT "Mild o asintomatico": tale situazione è piuttosto comune, in generale è stabile nel tempo ed i rischi di complicanze cardiovascolari, fratturative, renali o metaboliche sono piuttosto ridotti. In generale si consiglia una sorveglianza degli indici metabolici specifici nel tempo senza alcun intervento sia di tipo chirurgico che medico, anche se sono necessari più ampi studi per definire la prognosi di questi Pazienti in termini di mortalità⁽²⁰⁾.

La terapia medica può svolgere un ruolo nel caso in cui il paziente non voglia o non possa essere operato per controindicazioni specifiche, comorbidità o precedenti insuccessi della terapia chirurgica⁽²¹⁾; sono stati utilizzati gli estrogeni⁽²²⁾ il Raloxifene⁽²³⁾, senza peraltro consistenti risultati clinici ed i bisfosfonati, in particolare l'Alendronato⁽²⁴⁾ con positivi effetti sulla massa ossea lombare e femorale, ma senza alcun effetto sulla calcemia. Più recentemente è stato utilizzato il Cinacalcet, farmaco appartenente alla categoria dei calciomimetici che, agendo sul CasR, determina una riduzione della calcemia e del PTH, non un incremento della BMD, ma che soprattutto presenta uno sfavorevole rapporto costo benefici⁽²⁵⁾. Per questo motivo il loro utilizzo viene raccomandato solo in pazienti con persistente ipercalcemia dopo paratiroidectomia

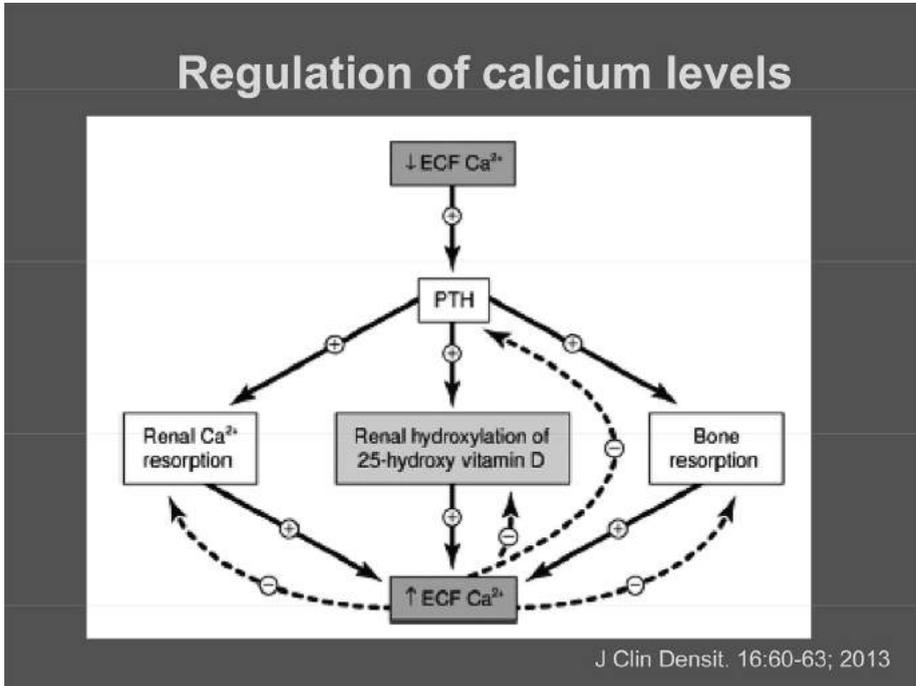


Figura 1. Azioni fisiologiche e regolazione dell'ormone paratiroideo.

Iperparatiroidismo primario

Segni Clinici

- Nefrolitiasi nel 15-20%
- Poliuria, polidipsia, I.R.
- Sintomi neuromuscolari
- Effetti sul SNC
- Sistema gastrointestinale
- Sistema articolare
- Apparato cardiovascolare
- Sistema scheletrico

“ stones, bones, abdominal groans and psychic moans “

Figura 2. Manifestazioni cliniche dell'iperparatiroidismo primitivo.

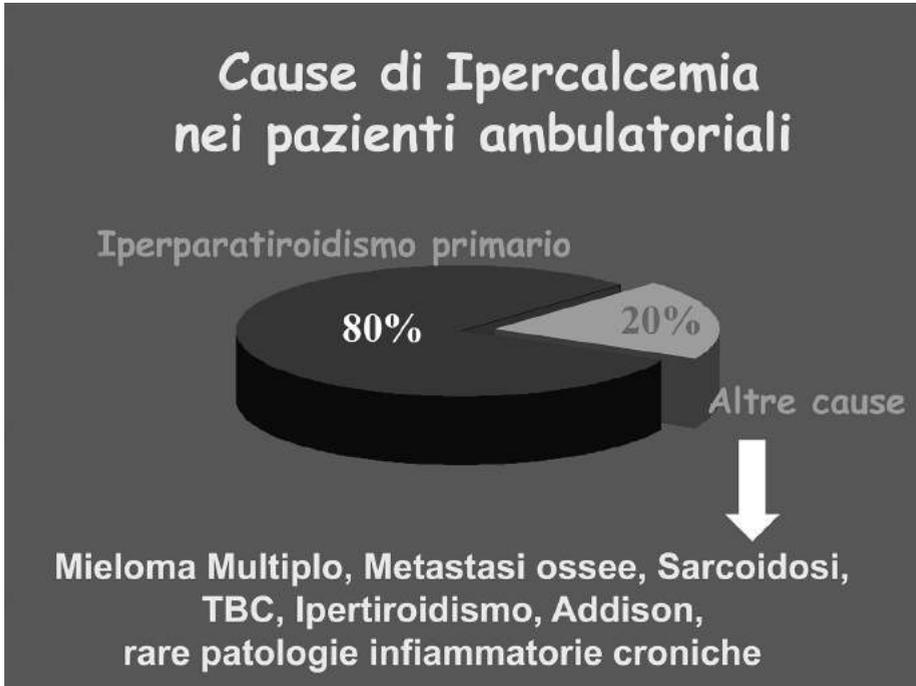


Figura 3. Cause di ipercalcemia nei pazienti ambulatoriali.

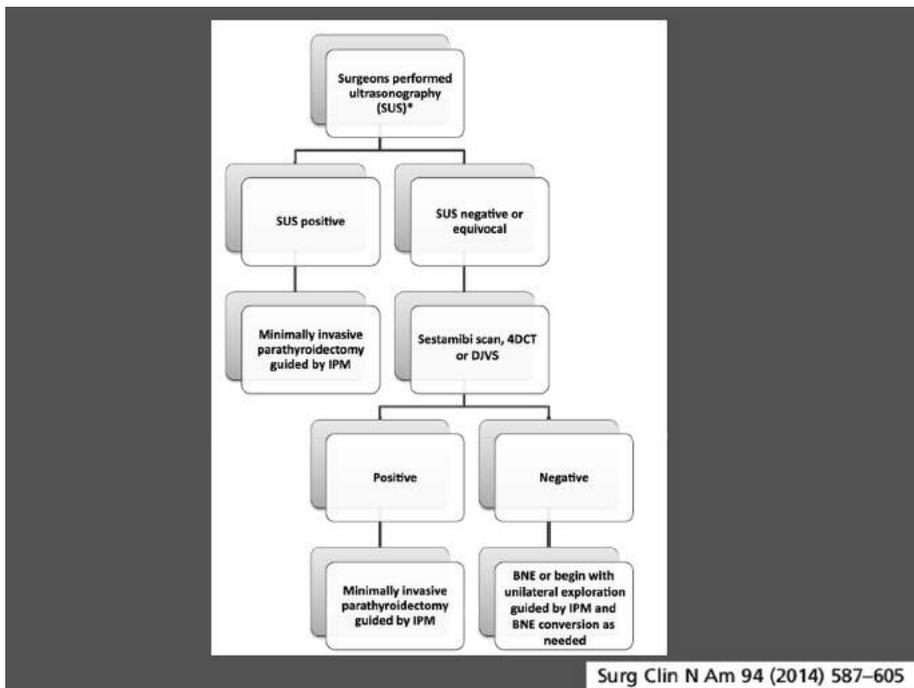


Figura 4. Procedimento proposto per la localizzazione preoperatoria del tessuto paratiroideo iperfunzionante.

BIBLIOGRAFIA

1. Shindo M, Lee JA, Lubitz CC, McCoy KL, Orloff LA, Tufano RP, Pasieka JL. *The changing landscape of primary, secondary, and tertiary hyperparathyroidism: Highlights from the American College of Surgeons Panel, "What's New for the surgeon caring for patients with hyperparathyroidism"*. J Am Coll Surgeons. 2016;222:1240-1250.
2. Potts JT. *Parathyroid hormone: past and present*. J Endocrinol. 2005;187:311-325.
3. Murray TM, Rao LG, Divieti P, Bringham FR. *Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands*. Endocr Rev. 2005;26:78.
4. Talmage RV, Mobley HT. *Calcium homeostasis: reassessment of the actions of parathyroid hormone*. Gen Comp Endocrinol. 2008;156:1-8.
5. Akerström G, Hellman P, Hessman O, Segersten U, Westin G. *Parathyroid glands in calcium regulation and human disease*. Ann N Y Acad Sci. 2005;1040:53-58.
6. Wysolmerski JJ. *Parathyroid hormone-related protein: an update*. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:2947-2956.
7. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. *Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options*. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6:913-921.
8. KDIGO. *Treatment of CKD-MBD targeted at lowering high serum phosphorus and maintaining serum calcium*. Kidney Int 2009; 76 (Suppl 113): S50-S69.
9. Ahmad R, Hammond JM. *Primary, secondary, and tertiary hyperparathyroidism*. Otolaryngol Clin North Am. 2004;37:701-713.
10. Grill V, Martin TJ. *Hypercalcemia of malignancy*. Rev Endocr Metab Disord. 2000;1:253-263.
11. Fraser WD. *Hyperparathyroidism*. Lancet. 2009;374:145-158.
12. Bandeira F, Cassibba S. *Hyperparathyroidism and bone health*. Curr Rheumatol Rep. 2015;17:48.
13. Chen G, Xue Y, Zhang Q, Xue T, Yao J, Huang H, Liang J, Li L, Lin W, Lin L, Shi L, Cai L, Wen J. *Is normocalcemic primary hyperparathyroidism harmful or harmless?* J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:2420-2424.
14. Solorzano CC, Carneiro-Pla D. *Minimizing cost and maximizing success in the preoperative localization strategy for primary hyperparathyroidism*. Surg. Clin. N. Am. 2014; 94:587-605.
15. Minisola S, Cipriani C, Diacinti D, Tartaglia F, Scillitani A, Pepe J, Scott-Coombes D. *Imaging of the parathyroid glands in primary hyperparathyroidism*. Eur J Endocrinol. 2016;174:D1-8.
16. Grosso I, Sargiotto A, D'Amelio P, Tamone C, Gasparri G, De Filippi PG, Picciotto G, Isaia GC. *Preoperative localization of parathyroid adenoma with sonography and 99mTc-sestamibi scintigraphy in primary hyperparathyroidism*. J Clin Ultrasound. 2007;35:186-190.
17. Persson A, Bollerslev J, Rosen T, Mollerup CL, Franco C, Isaksen GA, Ueland T, Jansson S, Caidahl K; SIPH Study Group. *Effect of surgery on cardiac structure and function in mild primary hyperparathyroidism* Clin Endocrinol (Oxf) 2011;74:174-180.
18. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, Potts JT Jr. *Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary*

- statement from the Fourth International Workshop.* J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:3561-3569.
19. Lundstam K, Heck A, Mollerup C, Godang K, Baranowski M, Pernow Y, Varhaug JE, Hessman O, Rosén T, Nordenström J, Jansson S, Hellström M, Bollerslev J; SIPH Study Group. *Effects of parathyroidectomy versus observation on the development of vertebral fractures in mild primary hyperparathyroidism.* J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:1359-1367.
 20. Niederle B, Wémeau JL. *Is surgery necessary for 'mild' or 'asymptomatic' hyperparathyroidism?* Eur J Endocrinol. 2015;173:D13-20.
 21. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, Shoback DM. *Medical management of primary hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism.* J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:3607-3618.
 22. Selby PL, Peacock M. *Ethinyl estradiol and norethindrone in the treatment of primary hyperparathyroidism in postmenopausal women.* N Engl J Med. 1986;314:1481-1485.
 23. Rubin MR, Lee KH, McMahon DJ, Silverberg SJ. *Raloxifene lowers serum calcium and markers of bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism.* J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:1174-1178.
 24. Rossini M, Gatti D, Isaia G, Sartori L, Braga V, Adami S. *Effects of oral alendronate in elderly patients with osteoporosis and mild primary hyperparathyroidism.* J Bone Miner Res. 2001;16:113-119.
 25. Zanocco K, Heller M, Sturgeon C. *Cost-effectiveness of parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism.* Endocr Pract. 2011;17:69-74.

L'IPERPARATIROIDISMO OGGI

Guido Gasparri

Corso Cairoli 16, 10123 Torino
Mail: guido.gasparri@unito.it

Parole chiave: *Iperparatiroidismo Primitivo: IPTI*
Paratormone: PTH
Paratiroidectomia: Ptx
Paratiroidectomia mininvasiva: MIP
Esplorazione del collo bilaterale: BNE

Key words: *Primary Hyperparathyroidism: HPTI*
Parathormone: PTH
Parathyroidectomy: Ptx
Mininvasive Parathyroidectomy: MIP
Standard Bilateral Neck Exploration: BNE

Riassunto

La storia delle paratiroidi iniziò nel 1849 quando Sir Richard Owen, professore e conservatore del Museo presso il Royal College of Surgeons di Londra, scoprì facendo una autopsia su un rinoceronte indiano "quattro piccoli corpiccioli giallastri attaccati alla faccia posteriore della tiroide nel punto in cui le vene emergono ". Occorre giungere al 1870 per trovare la prima descrizione delle paratiroidi nell'uomo fatta da Ivar Sandstrom, uno studente svedese di medicina di Uppsala. La sua scoperta non gli fu riconosciuta per molto tempo perché Sandstrom non riuscì a pubblicarla sulla rivista più prestigiosa di quell'epoca, il Virchows Archives. Fino agli anni '40 l'iperparatiroidismo è stata una malattia quasi sconosciuta anche in Europa come si vede chiaramente dalle poche righe, 40, dedicate a questa patologia in uno dei migliori testi Italiana di Medicina Interna di quegli anni. La storia della chirurgia paratiroidea iniziò nel 1925, quando Mandl, chirurgo viennese, operò con successo Albert Gahne, un conduttore di tram di Vienna, ridotto su di una sedia a rotelle per un grave danno osseo. Per molti anni il gold standard della chirurgia paratiroidea è stato una cervicotomia estesa da

un muscolo sternocleidomastoideo a quello controlaterale, l'esplorazione dei due lati del collo e l'identificazione di tutte e quattro le ghiandole. In questi ultimi anni con l'introduzione nella pratica clinica di esami di localizzazione più affidabili come la scintigrafia con sestamibi e l'ecografia con sonde più sensibili, l'introduzione del dosaggio intraoperatorio del PTH e nuove tecniche chirurgiche anche videoscopiche meno invasive, la tecnica chirurgica è cambiata. I risultati però dovranno essere convalidati nel lungo termine. Credo che dovrebbe essere fatta una riflessione su ciò che costituisce l'approccio migliore per questa patologia, al fine di offrire ai pazienti la migliore possibilità di una cura definitiva. Una rivalutazione dell'esplorazione di tutte le ghiandole associata con una migliore interpretazione dei risultati del PTH intraoperatorio (il ritorno nei range normali e non solo una caduta del 50% dai valori iniziali) sembrerebbe, a mio avviso, essere l'atteggiamento migliore.

Abstract:

The history of the parathyroids began in 1849 when Sir Richard Owen, Professor and Conservator of the Museum at the Royal College of Surgeons of England, discovered, while doing an autopsy on an Indian rhinoceros “a small, compact, yellow glandular body attached to the thyroid at the point where the veins emerge”. But we need to proceed to 1870 to find the first description of parathyroid in humans by Ivar Sandstrom, a Swedish student from Uppsala. His discovery was not recognized for a long time because it was unable to publish his paper in the most important magazine of the time, the *Virchows Archives*. Until the 40s the hyperparathyroidism was an almost unknown disease as can be clearly seen from the few lines, 40, dedicated to this pathology in one of the best Italian text of Internal Medicine in those years. The history of parathyroid surgery began in 1925 when Mandl, another Viennese surgeon, successfully operated on Albert Gahne, a Viennese tram conductor, reduced in a wheelchair for the bone damage. For many years the gold standard of parathyroid surgery has been a cervicotomy extended from one sternocleidomastoid muscle to the contralateral one, the exploration of the two sides of the neck and identification of all four glands. In these last years due to more reliable localization examinations such as scintigraphy with sestamibi and more sensitive ultrasonic probes, the introduction into the clinical practice of intraoperative dosage of PTH and of course new surgical techniques less invasive, surgery has undergone major changes which, however, will have to be validated by long-term results. I believe it should be made a reflection on what constitutes the best approach for this condition in order to offer to the patients the best chance of a definitive cure. A reassessment of the exploration of all the glands associated with a better interpretation of the results of the intraoperative PTH (return to normal in my opinion seems to be the best attitude.

La storia delle paratiroidi ha inizio nel 1849 quando sir Richard Owen, anatomico e zoologo della “Zoological Society of London” praticò una autopsia su di un rinoceronte indiano deceduto dopo un conflitto con un elefante e descrisse quattro piccoli corpiccioli giallastri attaccati alla faccia posteriore della tiroide. Ecco perché il rinoceronte è diventato l’eponimo delle paratiroidi^(1,2). Occorre però arrivare sino al 1870 per ritrovare la prima descrizione delle paratiroidi nell’uomo da parte di Ivar Sandstrom, svedese di Upsala. La sua scoperta non venne riconosciuta per lungo tempo perché non riuscì a pubblicarla nella rivista più prestigiosa di quei tempi, il *Virchows Archives*, sia perché lo stesso Virchows aveva identificato qualcosa di simile negli stessi anni senza attribuirgli però una identità precisa e soprattutto perché il giovane svedese non mise il nome del Direttore del suo Istituto sul lavoro. Così la pubblicazione uscì solo in Svezia e rimase sconosciuta per molto tempo. Ma se si rileggono con attenzione le sue parole si evince con chiarezza che il merito della scoperta delle paratiroidi nell’uomo è suo: ” Although the glands were generally united with the thyroid by means of soft connective tissue, they were often movable against its capsule. Many of the glands are well defined fat lobules separated from the thyroid gland capsule. To each gland there are one or more small arteriole branches from the inferior thyroid artery, and in the interstitial tissue there are often considerable fat cells and may be so numerous that the parenchyma of the gland appears only here and there in the spaces between the fat cells” (Figura 1)^(3,4).

Sino agli anni '40 l’iperparatiroidismo è stata una malattia quasi sconosciuta come si può notare dalle poche righe dedicate a questa patologia nel testo di Medicina interna più in voga in quegli anni, il Ceconi-Micheli (Figura 2).

E’ sicuramente opportuno sottolineare come molti specialisti vengono in contatto con pazienti iperparatiroidici e che ancora oggi non sempre riconoscono la malattia. L’elenco è lungo ed include gli Endocrinologi, i Nefrologi, gli Urologi, gli Ortopedici, i Reumatologi, gli Internisti, i Radiologi, i Ginecologi, i Cardiologi, i Gastroenterologi, i Neurologi. Lasciando la trattazione più squisitamente medica al prof. Isaia, si tratterà ora in modo più dettagliato della chirurgia.

La chirurgia del collo e specificatamente della tiroide iniziò alla fine dell’ottocento ed ai primi anni del novecento grazie a Theodor Kocher, chirurgo svizzero, che ottenne per questa sua attività, primo medico nella storia, il premio Nobel nel 1909. E si può anche ricordare come Billroth, grande e famoso chirurgo viennese, avesse abbandonato questa chirurgia per l’elevata mortalità e morbilità. Ma la vera storia della chirurgia paratiroidea inizia nel 1925 quando Mandl, altro chirurgo viennese, operò con successo

Albert Gahne, un conduttore di tram viennesi, ridotto in carrozzella per il grave danno osseo. Indubbiamente l'iter diagnostico terapeutico non fu semplice: Mandl, seguendo le teorie di Erdheim, pensò dapprima ad una insufficienza paratiroidea e praticò, evidentemente senza successo, un trapianto di paratiroidi da un soggetto deceduto per un incidente stradale. Anzi fu molto criticato per non aver effettuato un'indagine istologica sul tessuto trapiantato. Finalmente, nel maggio 1925, eseguì una cervicotomia RA ed asportò una voluminosa paratiroide cervicale ottenendo un netto miglioramento del paziente che dopo poche settimane era in grado di camminare seppur con l'aiuto di un bastone. Si può ancora ricordare che il paziente ebbe una ripresa di malattia qualche anno dopo e ne morì: l'ipotesi più probabile è che si trattasse di un carcinoma della paratiroide. Negli stessi anni anche negli Stati Uniti si mostrò un interesse crescente per questa patologia. Interessante è il caso clinico del capitano Charles Martell. Nella figura si evidenzia molto bene il decadimento fisico per una grave forma di osteoporosi (Figura 3). Il poveretto fu operato ben sei volte senza successo con l'asportazione di tre ghiandole cervicali normali. Si mise egli stesso a studiare sui libri l'IPTI e spinse Churchill e Cope a rioperarlo per la settima volta al Massachusset General Hospital suggerendo la possibilità di un adenoma mediastinico. Ed in effetti essi asportarono un adenoma mediastinico ma lo sfortunato paziente morì qualche settimana dopo l'intervento per una crisi tetanica da ipoparatiroidismo durante i tentativi di estrazione di un calcolo vescicale^(5,6,7).

Per molti anni il gold standard della chirurgia delle paratiroidi è stata una cervicotomia estesa da uno sternocleidomastoideo all'altro con esplorazione dei due lati del collo ed identificazione di tutte e quattro le ghiandole. In questi ultimi anni grazie ad esami di localizzazione più affidabili come la scintigrafia con sestamibi per sottrazione o meglio con la tecnica del double phase, sonde ecografiche più sensibili, all'introduzione nella pratica clinica del dosaggio intraoperatorio del PTH e di nuove tecniche chirurgiche sempre meno invasive, l'approccio chirurgico ha subito importanti innovazioni.

Gagner, chirurgo americano, nel 1996 per primo introduce la videoscopia nella chirurgia paratiroidea: l'intervento riuscì ma per la lunghezza e le difficoltà tecniche questa procedura completamente endoscopica è stata sostituita da tecniche più facili, veloci e di più rapido apprendimento. Spetta ad un italiano, Paolo Miccoli di Pisa, il merito di aver ideato e promulgato in tutto il mondo la cosiddetta MIVAP, cioè la mininvasive videoassisted parathyroidectomy. Essa consiste in una incisione mediana di circa 2 cm e con l'ausilio di una videocamera e di ferri chirurgici dedicati si esplora la regione cervicale anche bilateralmente. Un'altra tecnica videoscopica ma

laterale è stata quella proposta da Jean François Henry , di Marsiglia, ma oggi è stata quasi del tutto abbandonata. Indubbiamente questi tentativi mininvasivi hanno influenzato anche la chirurgia cosiddetta tradizionale ed è stata introdotta la OMIP (open mininvasive parathyroidectomy). Da una incisione mediana di circa 2, 2,5 cm e con l'ausilio di occhiali ad ingrandimento di 2,5 è possibile esplorare agevolmente ed in modo veloce i due lati del collo praticando una adeguata esplorazione cervicale. Indubbiamente in questo tipo di chirurgia la visione è ottima per il primo chirurgo ma per poter mostrare a tutti l'evolversi dell'intervento è necessario l'ausilio di una telecamera.

Altre tecniche meno diffuse sono la paratiroidectomia radioguidata (MIRP) che presuppone l'utilizzo di una gammacamera e di un supporto logistico multidisciplinare non sempre facilmente attuabile e la paratiroidectomia robotica, che al di fuori di una ferita chirurgica lontana dal collo (ascellare, mammaria) non presenta alcun altro vantaggio, anzi aumenta le possibilità di danni iatrogeni prima sconosciuti a danno del plesso cervicale, rende difficile l'esplorazione bilaterale ed aumenta enormemente i costi ed i tempi dell'intervento^(8,9,10,11).

Questi interventi mirati sono stati favoriti dall'introduzione nella pratica clinica del PTH intraoperatorio. Questa strumentazione permette, grazie all'emivita del PTH intorno ai 4 minuti, di ottenere in una decina di minuti il risultato e quindi la valutazione della sua caduta dai valori iniziali. Ma la domanda che ci si pone dopo ormai più di 15 anni di utilizzo è: Il dosaggio intraoperatorio del PTH ha eliminato le possibilità di errore nella gestione chirurgica dei pazienti affetti da IPTI? E' sufficiente una caduta del 50% dai valori iniziali per essere sicuri del successo dell'intervento come sostenuto da Irvin? Ebbene anche su questa asserzione i dubbi sono aumentati e si ritiene che un rientro nella normalità sia più indicato per ottenere la sicurezza di aver fatto un intervento definitivo ed evitare la possibilità di incorrere in una malattia multighiandola responsabile delle persistenze o delle recidive, come si può ben osservare in questo caso ben documentato (Figura 4, 5)^(12,13).

Se l'intervento è stato portato felicemente a termine si può concordare pienamente con le conclusioni di Pasiaka che dice: la PTx corregge i parametri biochimici, riduce del 90% la possibilità di una nuova calciosi renale, conduce ad un miglioramento della densità ossea a livello della colonna lombare e del bacino e meno del radio. L'Iperparatiroidismo si associa con un aumentato rischio di morte prematura per malattie cardiovascolari, la PTx migliora l'ipertrofia ventricolare sinistra ed il controllo glicemico, l'IPTI si associa con irritabilità, affaticamento, instabilità emotiva, la PTx significativamente migliora tale sintomatologia, le capacità

cognitive e d'umore⁽¹⁴⁾. Weber inoltre afferma che I sintomi neuropsichici sono correlati ai livelli serici di calcio e la depressione e l'ansia migliorano significativamente 12 mesi dopo l'intervento di Ptx⁽¹⁵⁾.

In conclusione si può essere d'accordo con le parole di Silverberg che nell'ultimo workshop del 2014 afferma: "patients with symptomatic primary hyperparathyroidism should have parathyroid surgery. For asymptomatic individuals who meet the third international workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism guidelines we suggest surgical intervention as opposed to observation (grade 2B)"⁽¹⁶⁾.

Ed ancora l'esperienza personale maturata nel corso di una lunga carriera chirurgica con più di 2600 interventi praticati per IPT primario, secondario e terziario, mi permette di affermare che la chirurgia mininvasiva rappresenta un ottimo approccio all'IPTI, che tutte le tecniche sono adeguate se praticate con la necessaria perizia, che la concordanza di ecografia e scintigrafia permette interventi mirati, che il dosaggio intraoperatorio del PTH è molto utile ma deve essere sempre ben interpretato dall'operatore e attenzione, soprattutto nei soggetti con più di 65 anni, alla malattia multighiandola.

Nella pratica clinica può essere di utilità questo schema modificato da Callender ed Udelsman che è stato pubblicato nel volume della Springer del 2015 sull'Iperparatiroidismo Primario e che riassume sinteticamente come comportarsi in caso di intervento chirurgico (Tabella 1).

Quando non vi sono controindicazioni a praticare esami strumentali preoperatori, 99mTc sestamibi ed ecografia sono gli esami di prima scelta. Se sono concordanti la Ptx mininvasiva è il trattamento indicato e l'ioPTH può essere considerato opzionale. Se queste indagini sono discordanti o negative si può considerare, a discrezione dell'operatore, di richiedere una TC o una RNM, anche se questi sono esami da riservare principalmente ai reinterventi. Se questi esami danno un risultato positivo si può optare per una MIP, eventualmente con il supporto dell'ioPTH, se negativi il trattamento di scelta sarà una MIP bilaterale o una esplorazione bilaterale standard. Se le indagini preoperatorie di imaging (sestamibi, TC, RNM) non sono possibili (ad esempio in gravidanza) e l'unico esame può essere una ecografia, se è positiva la MIP sarà l'intervento di scelta con l'ioPTH opzionale, se negativa la MIP bilaterale o l'esplorazione tradizionale^(11,17,18).

Vorrei concludere ricordando ancora l'asserzione di Lew e Solorzano molto appropriata per questa chirurgia: "Nothing can replace the success of these operations performed by experienced parathyroid surgeons"⁽¹⁸⁾.

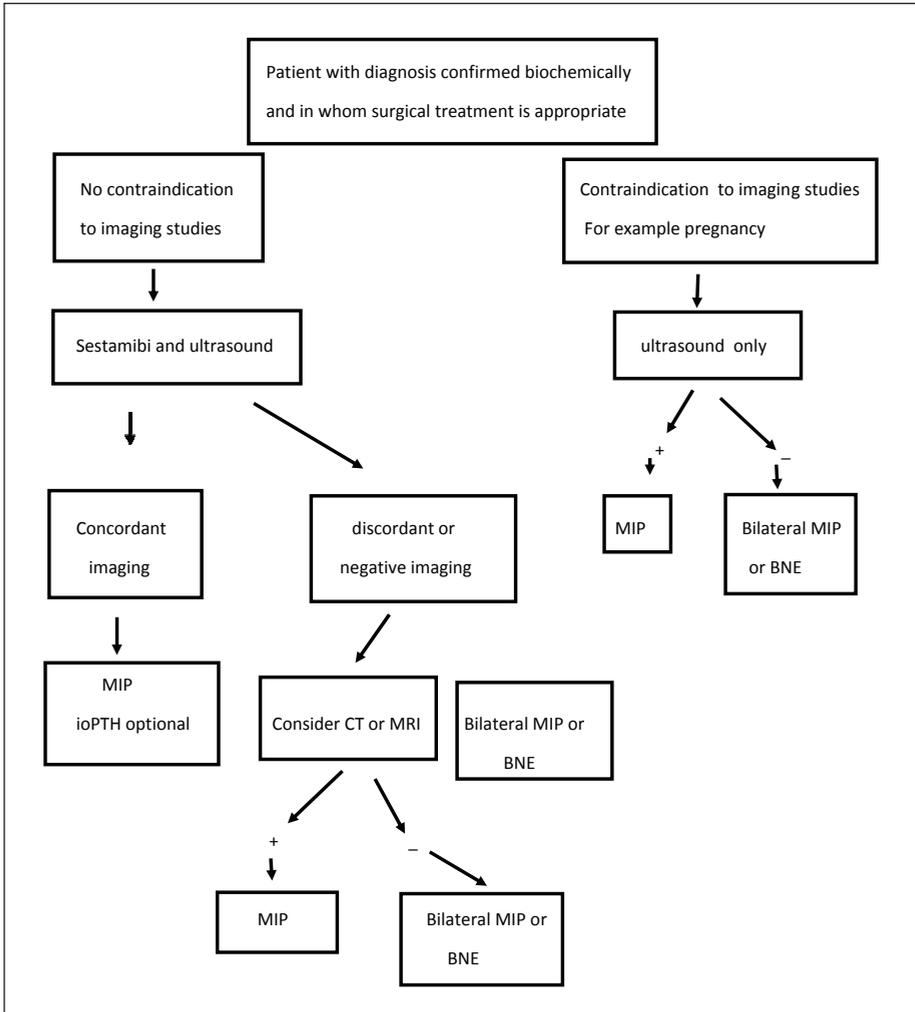


Tabella 1. "Imaging algorithm" per la localizzazione delle paratiroidi in pazienti in assenza di precedenti progressi interventi chirurgici su tiroide o paratiroidi. PHPT, iperparatiroidismo primario; CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging; MIP, minimally invasive parathyroidectomy; 4DCT, 4-dimensional computed tomography.

Da: Callender GG, Udelsman R: *Surgery for primary hyperparathyroidism*. Cancer 2014;120:3602–3616⁽¹⁷⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Owen R. *On the anatomy of the Indian rhinoceros (Rh. Unicornis, L)*. Trans Zool Soc Lond 1862; 4:31–58
2. Cave AJE. *Richard Owen and the discovery of the parathyroid glands*. In: Underwood EA (ed) *Science, medicine and history*, Vol 2. 1953; pp 217–222. Oxford University Press, New York.
3. Sandström I. *Om en ny körtel hos meniskan och atskilliga daggdjur*. Upsala Lakareförenings Förhandlingar band 1880; XV:441–471
4. Nordenström J. *The hunt for the parathyroids*. John Wiley and Sons Ltd, 2013, UK.
5. Mandl F. *Attempt to treat generalized fibrous osteitis by extirpation of parathyroid tumor*. Zentralbl F Chir 1926; 53:260–264.
6. Organ CH. *The History of Parathyroid Surgery, 1850–1996: The Excelsior Surgical Society 1998 Edward D Churchill Lecture*. J Am Coll Surg 2000; 191:284–299.
7. DuBose J, Ragsdale MT, Morvant J. *The History of Parathyroid Surgery*. Current Surgery 2005; 62:91–95.
8. Gagner M. *Endoscopic subtotal parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism*. Br J Surg 1996; 83:875
9. Miccoli P, Bendinelli C, Vignali E et al. *Endoscopic parathyroidectomy: report of an initial experience*. Surgery 1998; 124:1077–1079.
10. Henry JF, Sebag F, Ippolito G. *Parathyroidectomie endoscopique par voie latérale*. J Chir 2008; 145:471–474.
11. Gasparri G, Palestini N, Freddi M, Sisto G, Camandona M. *Parathyroid Exploration for Primary Hyperparathyroidism*, in G. Gasparri et al. (Eds). Springer-Verlag Italia 2016:117-132.
12. Irvin GL 3rd, Dembrow VD, Prudhomme DL. *Operative monitoring of parathyroid gland hyperfunction*. Am J Surg 1991; 162:299–302.
13. Mengozzi G. *Clinical Use of the Parathyroid Hormone Assay*, in G. Gasparri et al. (Eds). Springer-Verlag Italia 2016:29-40.
14. Pasiaka JL. *The time has come to redefine the classic symptoms of primary hyperparathyroidism: comment on “parathyroidectomy, elevated depression scores, and suicidal ideation in patients with primary hyperparathyroidism”*. JAMA 2013; 148:115–116.
15. Weber T, Keller M, Hense I, Pietsch A, Hinz U, Schilling T, Nawroth P, Klar E, Büchler MW. *Effect of parathyroidectomy on quality of life and neuropsychological Symptoms in primary hyperparathyroidism*. World J. Surg. 2007; 31: 1202-1209.
16. Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M et al. *Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop*. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99:3580–3594.
17. Callender GG, Udelsman R. *Surgery for primary hyperparathyroidism*. Cancer 2014;120:3602–3616.
18. Lew JI, Solorzano CC. *Surgical management of primary hyperparathyroidism: state of the art*. Surg Clin North Am 2009; 89:1205–1225.

SONNO E INSONNIA: FISIOPATOLOGIA E TRATTAMENTI

Alessandro Cicolin^{1,2,}, Gianluca Miglio³, Alessandra Giordano^{1,2},
Riccardo Torta^{1,4}, Roberto Mutani¹*

¹ Dipartimento di Neuroscienze “Rita Levi Montalcini”, Università degli Studi di Torino

² Centro di Riferimento Regione Piemonte per i Disturbi del Sonno, Città della Salute e della Scienza, Torino

³ Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco, Università degli Studi di Torino

⁴ SC Psicologia clinica ed oncologica, Città della Salute e della Scienza, Torino

*Mail: alessandro.cicolin@unito.it

Parole chiave: *Insomnia*
Insomnia terapia

Key words: *Insomnia*
Insomnia treatment

Riassunto

L'insonnia è il disturbo del sonno con più elevata prevalenza nella popolazione generale (10-40%) ed è di frequente riscontro nella medicina generale. L'insonnia è definita come la sensazione soggettiva di difficoltà nell'addormentamento, nella durata, nel consolidamento o nella qualità del sonno che si presentino nonostante la possibilità e che si traducano in una compromissione del funzionamento diurno. La compromissione funzionale diurna tipicamente è rappresentata da fatica, umore depresso o irritabilità, malessere generale ed impairment cognitivo. Di recente è stata classificata in cronica (con durata maggiore di 3 mesi) o transitoria (meno di 3 mesi) (International Classification of Sleep Disorders III edizione). La terapia dell'insonnia può richiedere un approccio farmacologico (benzodiazepine, z drugs, farmaci che incrementano il sonno ad onde lente) e/o non farmacologico (terapia cognitivo comportamentale) e dovrebbe essere stabilita in base alle caratteristiche patogenetiche e neurofisiologiche del quadro clinico.

Abstract

Insomnia is the most prevalent sleep disorder in the general population (10-40%), and is commonly encountered in medical practices. Insomnia is defined as the subjective perception of difficulty with sleep initiation, duration, consolidation, or quality that occurs despite adequate opportunity for sleep, and that results in some form of daytime impairment. Daytime symptoms typically include fatigue, decreased mood or irritability, general malaise, and cognitive impairment. It has been recently defined as chronic (lasting more than 3 months) or short-term insomnia (less than 3 months) (International Classification of Sleep Disorders III edition). The treatment of insomnia may include pharmacological (benzodiazepines, z drugs, slow wave sleep enhancers) as well as non pharmacological (cognitive behavioral therapy) approaches and it should be addressed on the basis of pathogenesis and neurophysiological features of the clinical picture.

Il sonno, fenomeno misterioso e al contempo riconosciuto come evento profondamente connaturato a ogni forma di vita animale, è un processo indispensabile alla sopravvivenza stessa. Costituisce uno dei più complessi e dinamici fenomeni di pura origine cerebrale, risultante dalla combinazione o alternanza di molteplici processi attivi, neurofisiologici e neurobiochimici. Grazie all'applicazione di tecniche di studio più moderne ed allo sviluppo della medicina del sonno, nel corso degli ultimi decenni sono state acquisite molte nozioni in merito alla sua genesi e natura, alle modalità e ai tempi secondo i quali si svolgono e si susseguono i suoi processi, alle sedi anatomiche e quindi ai sistemi neuronali differenti e sinergici che li sottendono e che sono promotori dell'induzione, approfondimento, mantenimento e interruzione del sonno stesso.

Si riconoscono differenti tipi di sonno sulla base della presenza o assenza di movimenti oculari rapidi, rispettivamente sonno REM (rapid eye movements, REM) e sonno NREM (not rapid eye movements, NREM). Il sonno NREM a sua volta, in base alla minore o maggiore profondità, si distingue in NREM 1, NREM2 e NREM3 (altrimenti N1, N2, N3). Nonostante ad oggi non sia completamente chiarita la funzione (o meglio, le funzioni) del sonno, le fasi REM e N3 sembrano essere quelle più rilevanti e vengono quasi completamente recuperate in termini temporali a fronte di una restrizione del tempo di sonno (ad es. dopo una notte di veglia). Entrambe queste fasi sono caratterizzate da un'elevata soglia per il risveglio, ma sono profondamente differenti sul piano neurofisiologico, essendo la prima caratterizzata da un'attività elettroencefalografica sovrapponibile a quella del sonno N1 o della veglia, mentre nella seconda predomina un'attività lenta (da cui il nome di sonno ad onde lente, *slow wave sleep*, SWS). Le fasi del sonno si articolano nel corso della notte in cicli successivi della durata di 70-90 minuti, secondo una sequenza relativamente preordinata (N1 > N2 > N3 > N2 > N1 > REM)⁽¹⁾.

Ad oggi si riconoscono quattro sistemi principali che, interagendo tra loro, regolano il sonno. L'oscillatore circadiano responsabile dell'organizzazione del ciclo sonno-veglia nelle 24 ore è costituito dal nucleo sovrachiasmatico ed è posto a livello ipotalamico. L'oscillatore ultradiano, a livello del tronco encefalico (popolazioni neuronali REM-off e REM-on), fa sì che il sonno si articoli in cicli secondo una precisa alternanza NREM-REM. Il sistema omeostatico, che regola la propensione all'addormentamento, trova una stretta correlazione (anche se non l'unica) con l'andamento della concentrazione di adenosina nella corteccia frontobasale, direttamente proporzionale al numero di ore trascorse in veglia. Il sistema dell'arousal regola la stabilità del sonno (addormentamenti e risvegli), sul piano

anatomico è costituito dalla sostanza reticolare attivante ascendente e dal suo complesso sistema di integrazione basato sulle oressine, famiglia di neurotrasmettitori prodotti a livello dell'ipotalamo laterale^(2, 3, 4, 5).

L'insonnia è il più frequente fra i disturbi del sonno poiché, se si considerano anche le forme transitorie, interessa una percentuale superiore al 40% della popolazione generale, con una prevalenza nettamente più elevata nelle fasce di età più avanzata e nel sesso femminile. Tuttavia solo nel 10% dei soggetti il problema compromette significativamente il funzionamento dell'individuo e necessita quindi di trattamento⁽⁶⁾.

La diagnosi di insonnia non può fondarsi sul numero di ore di sonno nel corso della notte o del tempo impiegato ad addormentarsi. Il fabbisogno di sonno ha infatti una grande variabilità individuale e non esistono dei valori assoluti di durata ottimale. Con il termine di insonnia si deve pertanto intendere la sensazione puramente soggettiva di un sonno insufficiente o poco ristoratore, incapace di recuperare le energie necessarie per lo svolgimento delle attività diurne. La diagnosi non può inoltre prescindere da un'accurata anamnesi volta ad evidenziare la presenza di contestuali (o sottesi) disturbi del ritmo sonno-veglia (disturbi da anticipo o ritardo del ciclo di sonno), disturbi motori (quali la sindrome delle gambe senza riposo) o disturbi respiratori nel sonno (sindrome delle apnee ostruttive nel sonno) che possono talora simulare un'insonnia.

L'International Classification of Sleep Disorders 3⁽⁶⁾ classifica le insonnie sulla base della durata (superiore od inferiore ai 3 mesi) in croniche e transitorie con differenti sottotipi, ma su un piano eziopatogenetico si distinguono forme primarie e secondarie; sempre meno valore assumono i descrittori clinici quali "di addormentamento", "intermedia" e "tardiva-risveglio precoce".

Nelle forme primarie, che vedono un'importante predisposizione genetica, ad essere "fragile" è il sistema biologico che regola il sonno, indipendentemente dal fatto che possano trovare sul piano anamnesticamente un fattore scatenante. Usualmente esordiscono in età giovane-adulta e, se non trattate, hanno andamento cronico, peraltro con possibili fasi di remissione. Sul piano neurofisiologico appare carente la rappresentazione del sonno ad onde lente.

Le forme secondarie possono dipendere da fattori fisici e ambientali (ad es. presenza di dolore, ambiente non confortevole), medici (ad es. ipertiroidismo, disturbi respiratori), mentali (ad es. disturbi d'ansia, dell'umore), farmacologici (ad es. caffeina, benzodiazepine, alcol) e situazionali (ad es. lutti, perdita di lavoro)^(1,6).

L'aspetto eziopatogenetico condiziona la scelta dell'approccio terapeutico

e la prognosi, pertanto la distinzione tra forme primarie e secondarie non può avvenire sulla base della semplice comorbidità, ma deve essere stabilita con chiarezza una duplice relazione tra quello che si ipotizza essere il disturbo primario (causale) e l'insonnia, una di tipo cronologico (se è presente il disturbo ipotizzato come primario è presente insonnia) ed una di tipo quantitativo (più è grave il disturbo ipotizzato come primario più è grave l'insonnia). A seconda che siano presenti entrambe le relazioni, una soltanto o nessuna delle due si distinguono insonnie secondarie assolute, secondarie parziali o primarie. Chiaramente nelle forme secondarie assolute, la terapia sarà volta al disturbo primario e la prognosi dell'insonnia sarà strettamente dipendente dall'evoluzione del medesimo; in questi casi l'insonnia andrà trattata soltanto nel caso che il disturbo primario abbia andamento cronico o subcronico, vi siano dei concomitanti fattori di rischio cardio- e cerebrovascolari o, infine, l'insonnia determini una rilevante compromissione del funzionamento diurno. Nelle forme secondarie parziali e in quelle primarie, l'insonnia andrà necessariamente trattata, non solo per le possibili ripercussioni di questa sul disturbo primario e sulla qualità di vita, ma soprattutto in ragione del fatto che queste forme riconoscono una meiorpragia del "sistema sonno" più (nelle forme primarie) o meno (in quelle secondarie parziali) rilevante.

La terapia delle insonnie prevede un approccio sia farmacologico che non farmacologico, clinicamente indissolubili⁽⁷⁾. Sul piano farmacologico la terapia si può avvalere di classi farmacologiche diverse, interagenti con differenti sistemi neurotrasmettitoriali^(1,8,9).

I farmaci attualmente più utilizzati nel trattamento delle insonnie sono i composti benzodiazepinici (benzodiazepine, BDZ) e i nuovi ipnoinducenti non-benzodiazepinici a cui appartengono le imidazopiridine (zolpidem) ed i ciclopirroli (zopiclone) interagenti con il sistema GABAergico. La scelta del composto benzodiazepinico dipende principalmente dalla durata dell'effetto ipnotico che si vuole ottenere. In senso ipnoinducente si impiegano abitualmente i composti ad emivita ultra breve (2-4 ore) come il triazolam, o breve (3-8 ore) come il brotizolam, mentre sono meno indicati quelli ad emivita intermedia o lunga (oltre le 10 ore) per il rischio di sonnolenza residua al risveglio. La differente affinità delle BDZ per il complesso recettoriale GABAergico a cui si legano è un altro aspetto da valutare nella scelta della molecola. Più il farmaco presenta un'elevata affinità recettoriale e più potrà indurre fenomeni di tolleranza e sintomi d'astinenza alla sospensione. Ciò sembra essere dovuto non ad un meccanismo di induzione degli enzimi epatici, quanto piuttosto ad una variazione della espressione genica delle differenti subunità che concorrono a

formare il recettore GABAergico. Al fine di ridurre tali effetti e di evitare condizioni di abuso, soprattutto se si impiegano BDZ ad emivita breve o ultrabreve (usualmente dotate di elevata affinità recettoriale), si dovrà cercare di non protrarre la terapia oltre le 6-9 settimane e la sospensione dovrà inoltre avvenire in modo graduale (15-20 giorni).

Gli effetti collaterali più frequenti delle BDZ sono costituiti da disturbi cognitivi ed attentivi, soprattutto per i composti a lunga emivita, amnesia anterograda ed atassia prevalentemente per i composti a breve emivita. Particolare cautela è necessaria per alcune categorie di pazienti come gli anziani, nei quali l'eliminazione del farmaco è più lenta con rischio di accumulo o nei soggetti con patologia respiratoria per il rischio di comparsa o aumento delle apnee nel sonno. Insonnia, stati d'ansia, irritabilità e depressione sono gli effetti collaterali che possono presentarsi più frequentemente al momento della sospensione. Sul piano neurofisiologico determinano usualmente una riduzione/soppressione del sonno ad onde lente.

Le imidazopiridine ed i ciclopirroli sono composti caratterizzati da una durata d'azione rispettivamente ultrabreve (zolpidem) e breve (zopiclone). Possono essere utilizzati come validi sostituti delle BDZ soprattutto nelle forme di insonnia occasionale o transitoria. Rispetto alle BDZ si differenziano per lo scarso effetto miorelaxante ed ansiolitico e per una ridotta influenza sulla struttura del sonno (sonno ad onde lente). Gli effetti collaterali più frequenti sono costituiti da fenomeni di amnesia anterograda ed insonnia alla sospensione.

Proprio in ragione dei fenomeni di tolerance, dell'inibizione del sonno ad onde lente, del rischio di sonnolenza mattutina residua, più o meno evidenziati da quasi tutte queste molecole, recentemente l'attenzione della comunità scientifica ipnologica si è spostata verso farmaci in grado di potenziare il sonno ad onde lente, quindi di rispondere, almeno su un piano razionale, meglio alle caratteristiche neurofisiologiche delle insonnie primarie (caratterizzate appunto da un deficit di questo tipo di sonno). Sono piuttosto eterogenee sia sul piano delle indicazioni d'impiego (antidepressivi, neurolettici, antistaminici, antiepilettici) sia farmacodinamico (antagonisti del recettore 5HT_{2a}, bloccanti del canale Ca²⁺ voltaggio dipendenti, agonisti del recettore melatoninico, antagonisti del recettore oressinico). Alcune di queste molecole sono da tempo in commercio (trazodone, agomelatina, mirtazapina, pregabalin, quetiapina) e, non trovando autorizzazione ministeriale, vengono impiegate off label, altre sono in fase più o meno avanzata di studio e/o autorizzazione (ramelteon, eplivanserina, suvorexant). Sul piano non farmacologico la terapia deve essere volta a ripristinare, se alterata, la corretta igiene del sonno e ricreare un'adeguata pressione omeostatica mediante

tecniche cognitivo-comportamentali (educazionali)^(1, 10).

Una corretta igiene del sonno costituisce il presupposto essenziale per il trattamento dell'insonnia indipendentemente dall'adozione di altri approcci terapeutici. Obiettivo prioritario di una corretta anamnesi sarà quindi il verificare che le abitudini del paziente e l'ambiente in cui dorme siano in accordo con le norme d'igiene del sonno quali non rimanere a letto più del necessario, coricarsi e risvegliarsi al mattino sempre alla stessa ora, evitare attività fisica la sera, mantenere un ambiente silenzioso e con temperatura confortevole, evitare eccessi alimentari, evitare sostanze stimolanti (caffèina e nicotina) ed alcolici alla sera.

Le principali tecniche comportamentali per il trattamento dell'insonnia sono la restrizione di sonno, la terapia del controllo dello stimolo e le tecniche di rilassamento come il training autogeno. La restrizione del sonno consiste nell'imporre inizialmente al paziente una riduzione del tempo totale di sonno e poi, una volta ottenuto un miglioramento dell'efficienza di sonno (rapporto tra tempo trascorso a letto e tempo dormito), di aumentare progressivamente il tempo trascorso a letto. Proprio la restrizione del tempo di sonno, come peraltro evidenziato anche nell'animale, è in grado da un lato di potenziare la spinta omeostatica verso il sonno ad onde lente riducendo la latenza di addormentamento e la durata della veglia infrasonno e favorendo stabilità e profondità del sonno, dall'altro di decondizionare il paziente, rendendolo parte attiva del trattamento.

La terapia del controllo degli stimoli scoraggia l'associazione appresa tra la camera da letto e la veglia consigliando al paziente che non riesce ad addormentarsi di alzarsi ed andare in un'altra stanza ad eseguire attività rilassanti fino a quando non sente nuovamente l'esigenza di dormire. Questo ha il duplice scopo di evitare condotte contrarie ad una corretta igiene del sonno e, come nel caso della restrizione del sonno, di incrementare la spinta omeostatica verso il sonno profondo.

Il training autogeno è un metodo che consiste nell'apprendimento da parte del paziente di tecniche di rilassamento e di immaginazione e nell'autoinduzione delle medesime, ed è prioritariamente volto a ridurre l'iperarousal frequentemente associato all'incrementata latenza di addormentamento.

Chiaramente queste tecniche e molecole andranno modulate ed impiegate a seconda del quadro clinico. Tipicamente le insonnie situazionali, usualmente transitorie, potranno beneficiare di trattamenti ipnoinducenti di tipo imidazopiridinico o benzodiazepinico a breve termine, peraltro monitorizzando potenziali condotte di abuso e presenza di collateralità, unitamente ad un approccio non farmacologico (tipicamente tecniche di

rilassamento, controllo dello stimolo). Le insonnie croniche, cui sono frequentemente sottese forme di insonnia primaria e trattamenti benzodiazepinici cronici o franche condotte di abuso, dovrebbero prevedere la progressiva sospensione dei farmaci GABAergici ed il contestuale impiego di terapie potenzianti il sonno ad onde lente, sia sul piano non farmacologico (ad es. restrizione del sonno e controllo dello stimolo) che farmacologico con molecole per il momento (ahimè) ancora off label. La risposta alla terapia, nel caso delle forme primarie, presenta abitualmente una latenza variabile (2-6 settimane) ed è significativamente influenzata dall'adesione alle terapie comportamentali; il trattamento viene di solito mantenuto per tempi protratti (8-12 mesi). In caso di recidiva potranno essere prioritariamente impiegate, quanto più precocemente possibile, le tecniche non farmacologiche, con buone possibilità di ripristino di un corretto ciclo sonno-veglia senza necessità di trattamenti farmacologici.

BIBLIOGRAFIA

1. Montuschi A, Iazzolino B, Calvo A, Moglia C, Lopiano L, Restagno G, Brunetti M, Ossola I, Lo Presti A, Cammarosano S, Canosa A, Chiò A. *Cognitive correlates in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study in Italy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015; 86: 168-173.
2. Cicolin A, Mutani R, Durelli L, Lopiano L. *Fisiopatologia e disturbi del sonno*. In “La neurologia di Bergamini”, 2010: 293-310, Edizioni Libreria Cortina, Torino.
3. Saper CB, Scammell TE, Lu J. *Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms*. Nature. 2005; 437: 1257-1263.
4. Pace-Schott EF, Hobson JA. *The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks*. Nature Reviews Neuroscience. 2002; 3: 591-605.
5. Bjorness TE, Greene RW. *Adenosine and sleep*. Curr Neuropharmacol. 2009; 7:238-245.
6. Sforza E, Jouny C, Ibanez V. *Cardiac activation during arousal in humans: further evidence for hierarchy in the arousal response*. Clin Neurophysiol. 2000; 1611-1619. American Academy of Sleep Medicine. *International classification of sleep disorders, 3rd ed*. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
7. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. *Clinical guidelines for the evaluation and management of chronic insomnia in adults*. J Clin Sleep Med. 2008; 4: 487-504.
8. Hausken AM, Furu K, Skurtveit S, Engeland A, Bramness JG. *Starting insomnia treatment: the use of benzodiazepines versus z-hypnotics. A prescription database study of predictors*. Eur J Clin Pharmacol. 2009; 65: 295-301.
9. Mayers AG, Baldwin DS. *Antidepressants and their effect on sleep*. Humana Psychopharmacol Clin Exp. 2005; 20: 533-559.
10. Morin CM, Hauri PJ, Espie CA, Spielman AJ, Buysse DJ, Bootzin RR. *Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia*. Sleep. 1999; 22: 1-23.
11. Cicolin A, Mutani R, Durelli L, Lopiano L. *Fisiopatologia e disturbi del sonno*. In “La neurologia di Bergamini”, 2010: 293-310, Edizioni Libreria Cortina, Torino.
12. Saper CB, Scammell TE, Lu J. *Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms*. Nature. 2005; 437: 1257-1263.
13. Pace-Schott EF, Hobson JA. *The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks*. Nature Reviews Neuroscience. 2002; 3: 591-605.
14. Bjorness TE, Greene RW. *Adenosine and sleep*. Curr Neuropharmacol. 2009; 7:238-245.
15. Sforza E, Jouny C, Ibanez V. *Cardiac activation during arousal in humans: further evidence for hierarchy in the arousal response*. Clin Neurophysiol. 2000; 1611-1619.
16. Darien, IL. American Academy of Sleep Medicine. *International classification of sleep disorders, 3rd ed*. American Academy of Sleep Medicine, 2014.
17. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. *Clinical guidelines for the evaluation and management of chronic insomnia in adults*. J Clin Sleep Med. 2008; 4: 487-504.
18. Hausken AM, Furu K, Skurtveit S, Engeland A, Bramness JG. *Starting insomnia treatment: the use of benzodiazepines versus z-hypnotics. A prescription database study of predictors*. Eur J Clin Pharmacol. 2009; 65: 295-301.

19. Mayers AG, Baldwin DS. *Antidepressants and their effect on sleep*. *Humana Psychopharmacol Clin Exp*. 2005; 20: 533-559.
20. Morin CM, Hauri PJ, Espie CA, Spielman AJ, Buysse DJ, Bootzin RR. *Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia*. *Sleep*. 1999; 22: 1-23.

LE RADICI TORINESI DELLA MEDICINA AERONAUTICA

Marco R. Galloni

Archivio Scientifico e Tecnologico, Università di Torino, Corso Regio Parco, 134/a
Mail: marco.galloni@unito.it

Parole chiave: *Medicina aeronautica*
Prima guerra mondiale
Fisiologia
Psicologia

Key words: *Aviation medicine*
First world war
Physiology
Psychology

Riassunto

La presenza attiva degli aeroplani fin dall'inizio della Grande Guerra fece prendere coscienza gradualmente dei problemi che questo nuovo mezzo creava, anche dal punto di vista medico. Consci del fatto che il volo sottoponeva i piloti a stress fisiologici dovuti, ad esempio, a inusuali movimenti nello spazio, ad alta quota, all'esposizione al freddo e al vento, si pensò di scegliere fra gli aspiranti piloti non solo i più coraggiosi ma soprattutto quelli più robusti e adatti. Nell'Istituto di Fisiologia Umana dell'Università di Torino Angelo Mosso aveva compiuto a fine '800 ricerche sull'alta quota, in virtù di questa tradizione nel 1917 il nuovo direttore Amedeo Herlitzka fu incaricato di organizzare un laboratorio militarizzato al servizio dell'aeronautica. Qui furono sviluppate le prime tecniche di selezione, comprendenti sia aspetti fisiologici che psicologici e si realizzarono anche vari strumenti originali studiati per simulare specifici aspetti del volo. L'intero laboratorio è stato recuperato e restaurato e rappresenta una testimonianza unica al mondo della nascita della medicina aeronautica.

Summary

In the World War 1 all the Nations involved in the conflict used a progressively larger number of airplanes, causing a fast evolution in both the technology of the

airplanes and in the pilots required skills. After a first period of ingenuous attitude towards these not well defined abilities, when only basic physical features were evaluated, a deeper consciousness of the peculiar needs for a pilot's characteristics was imposed. In Italy such a task was attributed in 1917 to the Institute of Human Physiology of University of Torino, and Amedeo Herlitzka was asked to realize a special laboratory as a medical official. He could use some instruments already present in the lab, that had been used in the previous decades by Angelo Mosso for pioneering studies about life at high altitudes. There was a hypo-baric chamber for testing respiratory stress, but the peculiar aspects of the flying experience suggested the development of new apparatus that could cause the aspirant pilot to feel the actual stimuli experimented when conducting an airplane. All the instruments of that lab were recovered, restored and now are preserved by the Scientific and Technologic Archives, University of Torino.

Introduzione

La medicina aeronautica, intesa principalmente come medicina d'alta quota, nacque con le ascensioni in mongolfiera, ma cominciò a divenire una disciplina necessaria e autonoma a partire dalla Prima Guerra Mondiale. Ripercorrerne i primi passi, in cui Torino e la sua Accademia di Medicina ebbero un ruolo, ci viene favorito dal fatto che l'Archivio Scientifico e Tecnologico del nostro Ateneo conserva tutte le apparecchiature del primo laboratorio di medicina aeronautica e questo patrimonio – unico al mondo – è stato integrato dal ritrovamento di molti documenti nell'Archivio Storico dell'Aeronautica Militare a Roma e da ricerche in varie biblioteche in Europa. Questo fondo di strumenti, ritrovato fortunatamente nel 1994, è stato oggetto di un accurato restauro finanziato da Alenia Aeronautica e realizzato dalla sezione torinese del Gruppo Amici dei Velivoli Storici. Con la collaborazione del Museo dell'Aeronautica Gianni Caproni di Trento questi preziosi reperti sono stati esposti nella mostra “Prova a volare” che è stata presentata a Trento, Torino, Genova, Varese e Milano, accompagnata da un filmato che fa rivivere il lavoro quotidiano nel laboratorio⁽¹⁾. Anche se in più nazioni si organizzarono gabinetti medici simili per molti aspetti, tuttavia non è rimasta quasi più nessuna traccia materiale di quelle esperienze ed anche la memoria di quegli eventi di un secolo fa è quasi svanita.

Un precursore: Angelo Mosso

Non si può trattare della nascita della medicina aeronautica senza nominare Angelo Mosso (1846-1910) che fu il fondatore della fisiologia d'alta quota, e che rappresenta una figura piuttosto eccezionale sia per la qualità e l'originalità delle sue ricerche scientifiche, sia per lo spirito d'iniziativa che lo portò a mobilitare e coordinare una quantità di uomini e risorse per realizzare opere di livello eccezionale per i suoi tempi⁽²⁾. Egli era stato allievo di Jacob Moleschott (1822-1893), fisiologo di origine olandese, chiamato all'Università di Torino nel 1861 per portare una ventata di innovazione con ricerche di laboratorio che utilizzavano aggiornate tecniche chimiche e fisiche. Moleschott era anche uno dei più rilevanti esponenti della scuola filosofica positivista, il cui pensiero materialista e laico causò un vero shock nell'Ateneo subalpino.

Mosso, di origini modeste, seppe guadagnarsi la stima dei suoi maestri nell'Ateneo torinese e poté proseguire gli studi presso altre scuole, iniziando a Firenze nel 1870 con Moritz Schiff (1823-1896), a Lipsia con Carl Ludwig (1816-1895) che era un riferimento di eccellenza per gli scienziati di tutta Europa. Il giovane fisiologo fu anche a Parigi, presso i laboratori di Claude Bernard (1813-1878) e di Etienne-Jules Marey (1830-1904), che erano

l'avanguardia della ricerca con il “metodo grafico” cioè con le tecnologie capaci di registrare su carta e rendere misurabili le variazioni dei parametri funzionali. Lo strumento simbolo di questo approccio sperimentale è certamente il chimografo, che era stato inventato nel 1847 da Carl Ludwig; nel commemorare il maestro e amico Mosso scrisse⁽³⁾ :

“Nella vita alcuni movimenti sono così delicati e fuggitivi, che l'imperfezione dei nostri sensi è incapace a seguirli e comprenderli. Oltre certi limiti le variazioni del tempo e dello spazio diventano impercettibili. La memoria stessa è incerta per raffrontare le cose sfuggevoli. Perché la scienza progredisse, occorreva un metodo di registrazione automatica, che scrivesse tutti i fenomeni del movimento. – Tale è il metodo grafico. – Il palpito del cuore, l'affanno del respiro, il tremito dei muscoli, la velocità del sangue, la parola, il pensiero e la percezione, lasciano col metodo grafico di sé una traccia indelebile.”

Tornato in patria, intraprese la carriera universitaria che lo portò alla direzione dell'Istituto di Fisiologia di Torino nel 1878. Egli si dimostrò particolarmente creativo, inventando una serie di apparecchi originali ed applicandoli a condizioni sperimentali insolite quali le scalate in montagna⁽⁴⁾, che proprio in quegli anni stavano diventando un evento di rilievo sportivo: il Club Alpino Italiano era nato nel 1863, ma anche l'esercito si interessava alle Alpi come territori di possibili azioni belliche, come testimonia la fondazione del Corpo degli Alpini nel 1872. Le ricerche nell'ambiente alpino cominciarono nel 1877, con spedizioni sul Monviso, proseguirono sul Monte Rosa con la costruzione nel 1895 del laboratorio presso la Capanna Margherita, alla quota di circa 4.500 metri, e col successivo grande Istituto Mosso a 2.900 metri, aperto nel 1907. Nell'estate a Mosso veniva affidata una compagnia di Alpini con compiti di trasporto e come “cavie”. In quegli anni il “mal di montagna” poteva risultare mortale per chi si avventurava alle alte quote: la possibilità di studiare sul campo consentì a Mosso di approfondire le conoscenze sulle risposte dell'organismo alle basse pressioni atmosferiche, alla rarefazione dell'ossigeno ed alle basse temperature, cognizioni che riportò anche in un volume divulgativo che ebbe ampia diffusione⁽⁵⁾.

Il risultato più interessante di tali ricerche fu la scoperta che non solo l'ossigeno si riduceva alle alte quote ma anche l'anidride carbonica era più scarsa nel sangue e negli alveoli polmonari, creando la situazione patologica detta “acapnia” che è accompagnata da un aumento dell'acidità del sangue. Questa osservazione indusse Mosso a proporre di fornire ai malati in alta quota non ossigeno puro, ma addizionato ad anidride carbonica in rapporto

9:1. La teoria ebbe grande eco ma fu confutata anni dopo nell'ambito della vera medicina aeronautica da Cesare Talenti⁽⁶⁾, che, con dati sperimentali, pose fine a quella che era stata una delle dottrine più fortunate nate nella scuola fisiologica torinese.

I limiti posti dal clima al lavoro scientifico in alta quota indussero Mosso ad attrezzare il laboratorio di Torino con strumenti che permettessero di ricreare alcune delle condizioni oggetto di studio, così, con la collaborazione del prof. Carlo Forlanini (1847-1918), ordinario a Torino di Propedeutica e Semeiotica, poté disporre di una campana metallica sul modello proposto dal fisiologo francese Paul Bert (1833-1906), che poteva ospitare un uomo e in cui era possibile abbassare la pressione atmosferica e rilevare in continuo una serie di parametri fisiologici. Non dimentichiamo che Mosso divenne anche presidente della nostra Accademia nel 1893.

Gli inizi della medicina aeronautica

L'uomo aveva cominciato a sollevarsi nell'aria nel 1783 grazie alla *mongolfiera* ad aria calda, che era arrivata a Torino nello stesso anno ed era stato oggetto di una attenta sperimentazione da parte di una commissione di studiosi della Reale Accademia delle Scienze. L'aeroplano aveva iniziato a volare grazie ai fratelli Wright nel dicembre del 1903 e i suoi progressi tecnici posero problemi sanitari in parte simili a quelli già noti per la respirazione in alta quota, in parte del tutto nuovi per le caratteristiche del volo: velocità, movimento libero nello spazio e forte rumore del motore.

In Italia si ebbero i primi articoli scientifici specifici di medicina aeronautica, con Antonio Nieddu-Semidei nel 1911⁽⁷⁾ e Luigi Falchi nel 1912⁽⁸⁾ nel settembre 1914 Bruno Aliotta completava un volume, edito poi nel 1915⁽⁹⁾, contenente osservazioni che derivavano da una casistica inevitabilmente limitata. Emerge però il riconoscimento dell'importanza del fattore fisiologico nella genesi degli *accidenti aviatorii*:

“Oggi, però, il progresso straordinario delle costruzioni degli apparecchi da volo, la maggiore esattezza nelle osservazioni dei fenomeni atmosferici, la maggiore pratica nel maneggio degli aeroplani sono fattori, i quali dimostrano che le cause di alcuni accidenti debbono avere un'origine diversa da quella che generalmente viene loro attribuita. Si dovrebbe, cioè, ricercare la soluzione completa del problema dell'aria anche nello svolgimento di speciali fenomeni, che avvengono nel corpo dell'aviatore, per effetto dell'influenza dell'ambiente esterno.”

La rapida crescita di disponibilità di aeroplani portò alla parallela crescita

degli incidenti aviatori, con la morte dei primi coraggiosi e temerari piloti, ad esempio in Germania prima della guerra si ebbero 4 sciagure nel 1910, 13 nel 1911, 29 nel 1912, 43 nel 1913⁽¹³⁾.

Nel 1915 l'Annuario Aeronautico del Touring Club Italiano presentava un capitolo dedicato alla medicina, scritto dal medico militare pilota Luigi Falchi⁽¹¹⁾, in cui si nota l'ingenuità di alcune osservazioni, non ancora supportate dalla massa di evidenze che sarebbero rapidamente derivate dalla esperienza di guerra.

La vera prova del fuoco per l'aeronautica dimostrò che “su 100 incidenti aviatori avvenuti al fronte, oltre il 90% si doveva ascrivere a deficienza per parte del pilota, e soltanto l'8% ad imperfezioni dell'apparecchio, e il 2% al tiro nemico.”⁽¹²⁾ Questi dati, provenienti dall'Inghilterra, vennero rapidamente migliorati dall'introduzione di una selezione scientifica, così che dopo un anno gli incidenti causati da inefficienze fisiche divennero il 20% e nell'anno successivo scesero al 12%⁽¹³⁾.

Infatti, dopo un primo periodo di inevitabile impreparazione, ci si accorse che le maggiori perdite di uomini e mezzi nella guerra aerea erano dovute a una inadeguata selezione sanitaria del personale, che fu da allora affrontata sia valutando le condizioni fisiche sia, soprattutto, eseguendo prove capaci di far sperimentare quegli stress che solo un aeroplano può indurre. Pertanto il 1° luglio del 1917, a due anni dall'entrata in Guerra dell'Italia, fu aperto il Laboratorio per la selezione psico-fisiologica degli aspiranti piloti di aviazione presso l'Istituto di Fisiologia umana dell'Università di Torino, scelta favorita anche dalla distanza dal fronte. Il triestino Amedeo Herlitzka (1872-1949), di animo irredentista, aveva ereditato da Mosso la direzione dell'Istituto e fu richiamato alle armi come ufficiale medico, con l'incarico di organizzare il laboratorio militare. Ricordiamo che Herlitzka, naturalmente socio dell'Accademia, nonostante il suo ruolo eminente anche nel mondo militare, dovette rifugiarsi nel 1938 in Argentina a causa delle leggi razziali che lo allontanarono dall'Università⁽¹⁴⁾.

L'accesso al ruolo di pilota, ma anche a quello di osservatore, era legato inizialmente al coraggio di volontari e la valutazione da parte del medico militare si limitava a escludere gravi patologie. Per avere una idea della situazione di partenza citiamo Herlitzka che, con una certa ironia, raccontava⁽¹⁵⁾:

“Nel 1° semestre 1916 io stesso fui incaricato di visitare, trovandomi in zona di guerra, un certo numero di bersaglieri per constatare la loro idoneità al volo; ma le uniche istruzioni che mi furono date sui requisiti richiesti erano: «Salute, vista, udito ottimo, peso non superiore a 75 kg.»”

Fu proprio la guerra a spingere lo sviluppo tecnologico del mezzo aereo e a

portare in volo una quantità di piloti che non avrebbero mai altrimenti potuto sperimentare l'ebbrezza e i pericoli di una attività tanto inusuale (16). L'approccio dei militari italiani con gli aeroplani era iniziato nel 1910 all'aeroporto di Roma Centocelle e proseguito a Torino con la nascita del Battaglione Aviatori all'aeroporto di Mirafiori nel 1912 ma solo dopo la Prima Guerra Mondiale, nel 1923, sarebbe nata la Regia Aeronautica come arma autonoma.

Coinvolti nella nascita di questa nuova branca della medicina militare furono anche l'otorinolaringoiatra torinese, ma di antica famiglia veneziana, Giuseppe Gradenigo (1859-1926), socio dell'Accademia dal 1891, che ebbe l'incarico di ispettore e coordinatore⁽¹⁷⁾ e padre Agostino Gemelli (1878-1959), medico milanese divenuto frate francescano e futuro fondatore dell'Università Cattolica, che diresse un altro laboratorio dipendente dal Comando Supremo ove sviluppò soprattutto i temi della selezione psicologica e attitudinale. Nel 1918 furono aperti altri due laboratori, uno a Roma e uno a Napoli, alle dipendenze della Marina.

Alcune apparecchiature utilizzate nel laboratorio torinese erano già presenti nell'Istituto, come la camera ipobarica capace di riprodurre la rarefazione dell'aria fino alla quota di 10.000 metri, in cui era possibile registrare il respiro e il battito cardiaco del candidato. Anche per la misura dei tempi di reazione fu recuperato un cronografo di Hipp, preciso al millesimo di secondo, e lo stimolo consisteva nell'accensione di alcune lampadine mentre la risposta veniva data col movimento di una leva simile a una cloche, con la significativa possibilità di discernere le risposte corrette da quelle errate. Per valutare la resistenza individuale a sollecitazioni di movimento rotatorio, capaci di mettere in crisi l'apparato vestibolare dell'equilibrio, si utilizzava una sedia rotatoria mossa da una manovella, dotata di un potente freno per causare rapide decelerazioni.

Alcune apparecchiature furono inventate dagli stessi scienziati coinvolti e richiesero l'uso di autentiche parti di aeroplani, così da ricreare in laboratorio il rapporto del corpo con la carlinga e i suoi mezzi di comando. Anche se non è corretto definire questi strumenti come simulatori, tuttavia furono di certo i precursori di quelli che nei decenni successivi avrebbero permesso di ricostruire in modo molto più efficace l'intera esperienza del pilotaggio. Si trattava di carlinghe complete di cloche e pedaliera, una di un Bleriot XI e una probabilmente di un bombardiere Caproni, collegate a supporti in grado di farle muovere nello spazio (18), registrando le risposte dei candidati che agivano sui comandi.

L'insieme dei segnali recepiti dai piloti per stabilire la propria posizione nello spazio, comprende quelli inviati dai canali del labirinto dell'orecchio,

dalla vista e dalle sensazioni di tipo tattile provenienti dalle parti del corpo a contatto soprattutto col sedile, che esercita pressioni che variano nei momenti di accelerazione, di svolta in qualunque direzione – compresi verso l’alto e il basso – e di decelerazione. In questo caso i recettori che si attivano si trovano a livello dei muscoli e dei tendini e forniscono informazioni soprattutto sui movimenti passivi, causati da forze esterne al corpo; queste sensazioni vengono percepite con grande intensità e giocano un ruolo molto significativo: padre Gemelli le denominò *sensibilità profonda*.

Con molta lucidità Herlitzka così sintetizzava l’esperienza accumulata in quei primi anni avventurosi⁽¹⁹⁾: “Durante l’epoca sportiva dell’aviazione non si poteva parlare di una scelta degli aviatori: chi aveva il fuoco sacro entrava tra gli eletti, e se gli mancavano le qualità necessarie, si accoppiava e peggio per lui. Né molto diversamente andavano le cose al principio della guerra, durante il periodo che vorrei chiamare «eroico» dell’aviazione. Ma quando questa cominciò a diventare un «servizio», che richiedeva migliaia di aviatori, non si poteva più contare sul solo manipolo di eroi che eventualmente, con la fermezza dell’animo potevano colmare le deficienze delle qualità fisiologiche.”

Sappiamo che, dopo una prima fase con iniziative improvvisate, si tennero riunioni fra gli ufficiali medici dei vari eserciti alleati per confrontarsi e cercare di uniformare il lavoro di selezione, a partire dal 1916 a Parigi. In quello stesso anno era nato nell’esercito inglese il Medical Board dei Royal Flying Corps, dai quali nel 1918 sarebbe nata la Royal Air Force.

Sull’altro fronte la Germania si era invece preparata con attenzione e grande discrezione, così che all’inizio del 1915 era già in funzione un servizio medico per la selezione⁽²⁰⁾. Anche negli Stati Uniti d’America, entrati in guerra solo nel 1917, la situazione sanitaria legata all’aeronautica era piuttosto carente⁽²¹⁾.

Il volo ad alta quota era necessario per motivi tattici e per superare in sicurezza le vette delle Alpi se si doveva sorvolare il territorio nemico per bombardamenti o ricognizioni, ma questo stress ipossico finiva per causare uno stato di esaurimento nervoso. Notiamo che in Italia non furono adottati apparati di assistenza della respirazione con ossigeno, che invece erano imbarcati sui dirigibili Zeppelin e sui bombardieri tedeschi. Anche la “Commissione per i provvedimenti sanitari dell’aviazione”, che fu insediata a Roma nel novembre 1918, riconobbe questa sindrome negli aviatori, detta “male degli aviatori” o “sindrome aviatoria”, seguendo le indicazioni di padre Gemelli che aveva affermato⁽²²⁾:

“... l’idoneità di un pilota non è continua, ma esistono periodi nei quali egli si trova in forma, altri nei quali non lo è; però dopo un certo periodo di lavoro

l'inattitudine diventa completa ed esiste una certa avversione e insofferenza per l'apparecchio da esso pilotato.”

Come conseguenza fu deciso di dare al personale navigante un mese di riposo assoluto dopo tre mesi di servizio. A questa prassi regolare si dovevano aggiungere misure speciali quando situazioni stressanti lo richiedessero, anche se spesso le esigenze dei piloti venivano disattese. Ricordiamo quanto ebbe a scrivere, dopo un atterraggio con l'aereo pesantemente colpito, il già citato capitano medico Luigi Falchi, che prestò servizio come pilota dei grandi plurimotori Caproni⁽²³⁾:

“Squarci da schegge e buchi di pallette di shrapnel dappertutto. Conclusione: aeroplano, motore, apparecchio cinematografico, tutto, meno me, fu dichiarato fuori uso; e nessuno fece mostra di accorgersi dello choc nervoso che avevo subito in quei pochi minuti di tensione mortale.”

È evidente che la tempra e le motivazioni di alcuni aviatori permetteva loro di affrontare ogni giorno i rischi e superare le difficoltà del volo di guerra, e un tentativo di analizzare queste positive caratteristiche fu compiuto in Inghilterra⁽²⁴⁾, evidenziando alcuni aspetti ricorrenti: la pratica di sport (soprattutto equitazione e scherma), la giovane età, la vitalità, la propensione per svaghi e divertimenti. Per contro il matrimonio era considerato negativamente perché induceva una aumentata consapevolezza del pericolo, così come cognizioni di meccanica erano ritenute controproducenti perché il volo in combattimento portava facilmente l'aereo ai limiti di resistenza delle strutture e del motore, eventi che era meglio il pilota affrontasse con incosciente coraggio.

Fra i disagi che i piloti maggiormente pativano vi era certamente il freddo intenso, contro il quale si adottavano rimedi empirici, mentre in seguito si ebbero a disposizione indumenti specifici⁽²⁵⁾:

“Il freddo si soffriva anche alla cartilagine delle ginocchia, dov'era anzi particolarmente pungente; e lì si mettevano ... dei *Corrieri della Sera* piegati a ginocchiera. Ce ne mettevamo anche sul petto. Non c'è nulla che ripari dal vento come la carta, tanto che in seguito fabbricavano guanti, calze, pettorine e mutande di carta giapponese.”

Furono anche evidenziati altri problemi, meno intuitivi, quali l'avvelenamento da vapori di tetracloroetano utilizzato come solvente nelle vernici di protezione delle tele di copertura di ali e carlinghe, che fu descritto da Graeme Anderson (1882-1925) nel primo trattato in lingua inglese del 1919⁽²⁶⁾. Si disse anche che i vapori dell'olio di ricino usato come lubrificante nei motori potessero causare disturbi intestinali ai piloti che inalavano i fumi di scarico⁽²⁷⁾.

Altri test condotti sistematicamente nel laboratorio torinese riguardavano

le capacità visive ed auditive, i tempi di reazione a stimoli visivi e acustici, la capacità di attenzione, le capacità di movimenti adeguati alle esigenze del pilotaggio e le reazioni a stimoli emotivi. Questi ultimi potevano consistere nello scoppio improvviso di un petardo mentre al soggetto veniva misurato l'afflusso del sangue nelle arterie periferiche col *pletismografo* e la variazione del ritmo respiratorio con il *pneumografo*; immediatamente dopo si svolgevano valutazioni dei tempi di reazione⁽²⁸⁾.

Non va dimenticato che i test di emotività realizzati in tempo di guerra erano viziati dalla particolare situazione psicologica, come testimoniato da una relazione del 1927⁽²⁹⁾:

“E’ importante il fatto che, mentre durante la guerra mondiale, quando i candidati provenivano dalle trincee, gli inabili per eccessiva emotività rappresentavano il 7% del totale degli inabili, tale motivo di eliminazione è assolutamente trascurabile ora che gli ammittendi provengono dai giovani studenti o operai, il cui sistema neuropsichico non è provato come lo era quello del combattente”.

Alcuni esperimenti furono compiuti anche in volo, soprattutto sui grandi bombardieri Caproni ma, raccontano Alberto Aggazzotti e Gino Galeotti⁽³⁰⁾:

“... riesce sempre malagevole eseguire esperimenti, specie di grafica, sia per il tremolio continuo dell'apparecchio, sia per l'ingombro degli abiti a pelliccia, dei guanti, degli occhiali ecc., sia per il freddo che intirizzisce e rende torpidi i movimenti, sia per lo stesso vento che obbliga a tenere tutto legato e nascosto per non correre il pericolo di vedere un oggetto qualsiasi venir attratto nel vortice dell'elica e spezzarla.”

Particolarmente attivo in questo tipo avventuroso di indagini fu padre Gemelli che, ad esempio, per valutare lo stress prodotto dal pilotaggio di veloci apparecchi da caccia monoposto, fece costruire uno strumento capace di registrare automaticamente su carta, con trasduzione elettrica, il polso, il respiro toracico e quello addominale, la pressione arteriosa e la curva di riferimento del tempo⁽³¹⁾.

Gino Galeotti propose una macchina, l'*ergoesthesiografo*, per evidenziare la capacità di regolare gli sforzi muscolari alle resistenze esteriori⁽³²⁾: in pratica una leva analoga alla *cloche* del velivolo doveva essere mossa con precisione e la sua durezza poteva essere cambiata in continuo. Questa è una situazione normale quando le superfici di controllo dell'aeroplano vengono sottoposte a contrasti molto variabili dall'aria in movimento e il pilota deve far fronte a tali condizioni instabili. Per quanto riguarda la vista era valutata la capacità di visione stereoscopica, sulla quale si basa la percezione delle distanze, particolarmente utile nelle fasi di atterraggio, infatti citava Herlitzka⁽³³⁾:

“... l'errore di gran lunga più frequente fu questo, che il pilota non si rende

conto della esatta distanza dal terreno e perciò eseguisce la manovra necessaria ad atterrare troppo presto, in modo che l'apparecchio si appiattisce sul terreno, o troppo tardi in modo che vi picchia con la sua estremità anteriore.”

Anche la sensibilità ai colori era di assoluta importanza e la sua limitazione – *discromatopsia* – era abbastanza frequente, interessando circa il 2% degli esaminati, e questa patologia poteva avere conseguenze del tutto inaspettate⁽³⁴⁾:

“... ricorderò un pilota, assunto in servizio prima dell'esistenza degli uffici psicofisiologici, il quale andò ad atterrare su un albero isolato in un campo. Inviato al mio ufficio, la causa di ciò fu spiegata, in quanto il pilota non aveva avvertito la presenza della chioma dell'albero, perché era completamente cieco per il verde.”

Per quanto riguarda gli aspetti psicologici sappiamo che il maggior lavoro fu svolto da padre Gemelli e, sul finire della guerra, una sintesi della sua opera fu scritta in collaborazione con Gradenigo⁽³⁵⁾: si arrivò ad un modulo unico per l'esame psico-attitudinale degli aspiranti piloti, che fu adottato dai quattro centri operativi. Un altro compito era distinguere, fra i candidati dichiarati abili, quelli predisposti al volo da caccia e quelli più adatti agli aerei da bombardamento o da ricognizione. A questo proposito padre Gemelli propose di tracciare un “profilo psicofisico” derivante dall'insieme dei risultati dei vari test e, con sorpresa, osservò che i migliori piloti da caccia erano molto emotivi, però univano a questo apparente difetto una grande sensibilità di percezione spaziale e una grande velocità di reazione. Per contro i migliori piloti dei grandi Caproni da bombardamento mostravano una notevole resistenza alle emozioni e capacità di attenzione prolungata⁽³⁶⁾. Queste qualità erano intuitivamente utili a chi era esposto su un aereo lento ai rischi derivanti dall'aggressione di caccia nemici e dal tiro antiaereo.

Al termine del primo conflitto mondiale tutti i laboratori italiani avrebbero esaminato complessivamente circa 18.500 militari, scartando una media variabile fra il 30% e il 40%, per l'attività del laboratorio di Torino disponiamo di numeri precisi: esaminati 8799 candidati, 6097 dichiarati idonei e 2702 inabili (1075 per deficienza visiva, 247 per problemi uditivi, 243 per disturbi cardiaci, 242 per deperimento organico ecc.)⁽³⁷⁾. Di questa notevole mole di lavoro ci rimangono oltre seicento cartelle cliniche conservate nell'Archivio Storico dell'Aeronautica e oltre tremila negativi di ritratti fotografici su lastra in vetro.

Altri protagonisti

Vogliamo ricordare brevemente altri medici che portarono significativi

contribuì allo sviluppo della medicina aeronautica, cominciando da Alberto Aggazzotti (1877-1963), allievo di Herlitzka, dal 1907 direttore del laboratorio Mosso sul Monte Rosa in cui aveva compiuto ricerche sulla respirazione; divenne socio ordinario della nostra Accademia nel 1914 e socio onorario nel 1942; durante la prima guerra divenne responsabile del laboratorio psico-fisiologico militare di Roma e studiò a fondo il “male degli aviatori”⁽³⁸⁾.

Arnaldo Malan (1885-1948) medico otorinolaringoiatra di famiglia valdese⁽³⁹⁾, fece parte della Croce Rossa dal 1911 e fu attivo nel laboratorio psico-fisiologico di Herlitzka durante la prima guerra mondiale. Studioso in particolare della funzione labirintica, divenne direttore della Clinica Otorinolaringoiatrica dell’Università di Torino ove esercitò soprattutto la chirurgia, mantenne sempre uno specifico interesse per i problemi aeronautici⁽⁴⁰⁾.

Gino Galeotti (1867-1921), laureato in medicina a Firenze si arruolò volontario nel 1915 come ufficiale medico e inizialmente si impegnò come microbiologo nella lotta al tifo fra le truppe al fronte, successivamente si occupò di selezione dei candidati all’aviazione e ideò l’*ergoesthesiografo* per valutare l’adattamento dei movimenti volontari al variare delle condizioni di carico degli organi di governo di un aeroplano. Nel 1918 aprì nell’Istituto che dirigeva a Napoli un laboratorio psico-fisiologico che passò poi alla Marina militare. Al suo nome fu dedicato l’Istituto Medico-Legale per l’Aeronautica di Firenze.

Abbiamo già ricordato che il primo laboratorio psico-fisiologico annesso al Comando Supremo era stato retto, fin dall’inizio del conflitto, da padre Agostino Gemelli (1878-1959), complessa e singolare figura di medico e psicologo ma anche frate francescano e, in seguito, fondatore dell’Università Cattolica nel 1921⁽⁴¹⁾. Nella formazione di Edoardo Gemelli (Agostino fu il nome assunto nella vita religiosa), laureatosi in medicina a Pavia con relatore il premio Nobel Camillo Golgi (1843-1926), furono importanti i tre anni, fra il 1912 e il 1914, trascorsi all’Università di Torino presso il laboratorio di psicologia sperimentale diretto da Friedrich Kiesow (1858-1940), al termine dei quali ottenne la libera docenza. Gemelli era particolarmente attento agli aspetti psicologici, che aveva studiato anche nei militari di truppa nelle nuove e sconvolgenti condizioni della guerra di trincea⁽⁴²⁾. Per gli studi sui piloti sviluppò un sistema portatile di registrazione contemporanea del polso arterioso e del respiro che poteva essere portato in volo, in modo da valutare anche fattori particolari quali il vento, contro il quale le carlinghe di tela e i piccoli parabrezza offrivano scarso riparo. Eseguì anche ricerche sulle variazioni di alcuni parametri ematologici negli aviatori⁽⁴³⁾. L’impegno del

frate-scientziato-rettore nella medicina aeronautica proseguì oltre la Grande Guerra con ricerche condotte presso l'Università Cattolica, che si dotò di un velivolo-laboratorio: un bimotore Caproni appositamente modificato per gli studi fisiologici⁽⁴⁵⁾. Padre Gemelli ottenne nel 1939 il brevetto di pilota e fu attivo anche durante la Seconda Guerra Mondiale col grado di colonnello del Corpo Sanitario Aeronautico e nel 1942 gli fu affidata la redazione dell'intero secondo volume del "Trattato di medicina aeronautica"⁽⁴⁵⁾, contenente il capitolo 10 "La psicologia del pilota di velivolo".

Medico militare di carriera fu Cesare Talenti (1886-1959), che partecipò alla Grande Guerra come medico dei bersaglieri e avrebbe conseguito nel 1930 la prima libera docenza in "Fisiologia dell'aviazione" attribuita in Italia, divenendo docente di Fisiologia e Fisiopatologia aeronautica nel 1937⁽⁴⁶⁾. Mise in evidenza l'errore di Mosso nell'interpretare il mal di montagna come dovuto ad acapnia, attribuendone correttamente la causa all'ipossia. Nel 1942 sarebbe stato presente con tre capitoli del "Trattato di Medicina Aeronautica". Dopo la fine della Prima Guerra Mondiale la medicina aeronautica ebbe un periodo di relativa eclissi, con la chiusura di tutti i centri, ma nel 1921 fu istituito un nuovo laboratorio dedicato a Gino Galeotti presso la Scuola di Sanità Militare di Firenze e nel 1923 si ebbe la fondazione presso Roma dell'Istituto di medicina aeronautica all'aeroporto di Montecelio, che successivamente sarebbe divenuto l'istituto "Benito Mussolini".

La riapertura del laboratorio torinese intitolato ad Angelo Mosso avvenne nel corso del 1927, con l'arrivo da Firenze del maggiore Talenti, fu dotata nel 1938 di una delle prime grandi centrifughe e proseguì la sua attività fino alla fine della Seconda Guerra Mondiale.

L'opera scientifica di Mosso e di Herlitzka non si esaurì con la loro scomparsa: pur se proveniente da una scuola diversa, la professoressa Anna Maria Di Giorgio (1897-1961), succeduta nel 1942 alla direzione dell'Istituto torinese, figurava negli anni '50 fra i redattori della *Rivista di Medicina Aeronautica*, fondata nel 1938. La Di Giorgio, da direttrice dell'Istituto di Fisiologia dell'Università di Siena, aveva già pubblicato nel "Trattato di Medicina Aeronautica" un saggio di aggiornamento sulle sensazioni in rapporto con l'orientamento spaziale⁽⁴⁷⁾; fu socia dell'Accademia dal 1946.

BIBLIOGRAFIA

1. Capra N., Galloni M. *Pilot selection, aviation medicine and simulation*. Military Simulation & Training Magazine. 2012; vol. 29: 34-37.
2. Sinatra M. *La psicofisiologia a Torino*: A. Mosso e F. Kiesow. Pensa Multimedia, 2000, Lecce.
3. Mosso A. Carlo Ludwig. Nuova Antologia: Rivista di Scienze, Lettere ed Arti. 1895; CXL, vol. 57: 651-671. (citazione pag. 659)
4. Galloni M. *Momenti e strumenti della ricerca biomedica nella Torino positivista*. In: Borchì E., Maciì R., Vetrano F. (a cura) "Strumenti e cultura scientifica nell'Ottocento in Italia", 1997: 101-112, Tipografia Idealpress, Firenze.
5. Mosso A. *Fisiologia dell'uomo sulle Alpi*. Treves, 1894, Milano.
6. Talenti C. *Variazioni della respirazione a bassa pressione barometrica ed in ambiente a basso contenuto di ossigeno*. Rivista di Medicina Aeronautica. 1939; 2: 200-230.
7. Nieddu-Semidei A. *Sull'idoneità fisica al servizio di navigazione aerea*. Giornale di Medicina Militare. 1911;LIX: 3-27.
8. Falchi L. *Degli infortuni aviatorii e dei mezzi di protezione per gli aviatori*. Giornale di Medicina Militare. 1912; LX: 641-655.
9. Aliotta B. *Gli accidenti aviatorii e la fisiologia*. Igiene dell'aviatore. Tipografia Editrice Nazionale, 1915, Roma. (citazione pag. 6)
10. Kennett L. *The First Air War 1914-1918*. The Free Press, 1991, New York.
11. Falchi L. *Igiene e Previdenza. Fisiologia aeronautica*. Touring Club Italiano Annuario dell'Aeronautica. 1915: 499-507. Mondaini, Milano.
12. Casarini A. *La scelta dei piloti per la navigazione aerea*. Libreria dello Stato, 1925, Roma. (citazione pag. 7)
13. Ferrari-Lelli F. *Modificazioni fisiologiche dell'organismo umano durante il volo*. in: "Collectanea aeronautica. Atti del IV Congresso internazionale di navigazione aerea". Tipografia del Senato, 1927, Roma: 86-118.
14. Troiani D, Manni E. *A tribute to Italian physiologists of Jewish descent evicted during the persecution ordered by the Fascist Regime in 1938*. Advances in Physiology Education. 2007; 31:123-128.
15. Herlitzka A. *Fisiologia ed aviazione*. Zanichelli, 1923, Bologna. (citazione pag. 106)
16. Caffarena F. *Dal fango al vento*. Einaudi, 2010, Torino.
17. Gradenigo G. *La oto-rino-laringologia e i problemi sanitari dell'attuale guerra*. Archivio Italiano di Otolgia, Rinologia e Laringologia. 1917;XXVIII: 335-349.
18. Camis M. *Un mezzo per giudicare il grado di sensibilità agli stimoli emozionali*. in: "Ricerche biologiche sull'aviazione eseguite negli uffici psico-fisiologici italiani dell'aviazione militare". 1919: 188-196, Bertero, Roma.
19. Herlitzka A. *L'arruolamento dei piloti dell'aria*. Le Vie d'Italia. 1919; anno III, n. 3: 137-150. (citazione pag. 138)

20. Armstrong H.G. *Principles and practice of aviation medicine*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1939.
21. Robinson D.H. *The dangerous sky. A history of aviation medicine*. Foulis, 1973, Henley-on-Thames.
22. Gemelli A. *Riassunto di alcune indagini sulla psicofisiologia degli aviatori compiute nel Laboratorio di psicofisiologia del Comando Supremo*. "Ricerche biologiche sull'aviazione" 1919: 49-71. (citazione pag. 50)
23. Ficini S. *Luigi Falchi pioniere del bombardamento aereo*. Lo Gisma, 2006, Firenze. (citazione pag. 65)
24. Rippon T.S., Manuel E.G. *Report on the essential characteristics of successful and unsuccessful aviators*. The Lancet. 1918; 192: 411-415.
25. Viglino C. *Venite a volare con me*. SEI, 1934, Torino. (citazione pag. 72)
26. Anderson G.H. *The medical and surgical aspects of aviation*. Frowde, 1919, London.
27. Robinson D.H. *The dangerous sky*. op.cit. 1973.
28. Camis M. *Un mezzo per giudicare il grado di sensibilità agli stimoli emozionali*. in: "Ricerche biologiche sull'aviazione" op.cit., 1919: 188-196.
29. Ferrari-Lelli F. *Modificazioni fisiologiche dell'organismo umano durante il volo*. in: "Collectanea aeronautica" 1927. (citazione pag. 112-113)
30. Aggazzotti A., Galeotti G. *Influenza del vento sulla funzione respiratoria e sul polso*. in: "Ricerche biologiche sull'aviazione" 1919: 107-132. (citazione pag. 108)
31. Gemelli A. *Riassunto di alcune indagini sulla psicofisiologia degli aviatori compiute nel Laboratorio di psicofisiologia del Comando Supremo*. in: "Ricerche biologiche sull'aviazione" op.cit. 1919: 49-71.
32. Galeotti G. *L'ergoestesiografo. Un apparecchio per investigare le attitudini muscolari dei candidati all'aviazione*. in: "Ricerche biologiche sull'aviazione" 1919: 143-147.
33. Herlitzka A. *Fisiologia ed aviazione*. 1923, (citazione pag. 118)
34. *Ibidem* (citazione pag. 120)
35. Gradenigo G., Gemelli A. *I reattivi psicologici per la scelta del personale militare navigante nell'aria*. Stabilimenti Poligrafici Riuniti, 1919, Bologna.
36. Gemelli A. *Riassunto di alcune indagini sulla psicofisiologia degli aviatori compiute nel Laboratorio di psicofisiologia del Comando Supremo*. in: "Ricerche biologiche sull'aviazione" 1919: 49-71.
37. Casarini A. *La scelta dei piloti per la navigazione aerea*. op. cit. 1925.
38. Aggazzotti A. *La terapia del male degli aviatori. La ipobaropatia*. Giornale di Medicina Militare. 1918; LXVII: 183-191.
39. Celestino D. *Malan Arnaldo*. in: "Dizionario biografico degli italiani". Vol. 67. Istituto della Enciclopedia Italiana, 2006, Roma: 738-739.
40. Casella B. *Arnaldo Malan*. Rivista di Medicina Aeronautica. 1948; vol. 11, n. 4: 635-636.
41. Cosmacini G. *Gemelli. Il Machiavelli di Dio*. Rizzoli, 1985, Milano.

42. Gemelli A. *Il nostro soldato: saggi di psicologia militare*. Treves, 1917, Milano.
43. Gemelli A. *Sulla composizione del sangue degli aviatori*. Bollettino Istituto Sieroterapico Milanese. 1917; 1: 105-110.
44. Fortunato V. *Medicina aeronautica e ricerche in campo oto-rino-laringoiatrico nell'opera di padre Agostino Gemelli*. Rivista di Medicina Aeronautica e Spaziale. 1964; anno XXVII, suppl. n° 4: 30-39.
45. Monaco A., Gemelli A., Margaria R. (a cura) *Trattato di medicina aeronautica*. 3 voll. Ufficio Editoriale Aeronautico, 1943, Roma.
46. Lomonaco T. *Generale Medico C.S.A. Cesare Talenti*. Rivista di Medicina Aeronautica e Spaziale. 1959; anno XXII: 231-235.
47. Di Giorgio A.M. *Eccitamenti fisiologici e complessi sensoriali in rapporto con l'orientazione prossima ed assoluta*. in: Monaco A., Gemelli A., Margaria R. (a cura) "Trattato di medicina aeronautica". 1943;1: 465-498.

VITAMIN E: PAST, PRESENT AND FUTURE

Angelo Azzi

Vascular Biology Laboratory, JM USDA-HNRCA at Tufts University,
711 Washington St, Boston, MA 02111
Mail: angelo.azzi@tufts.edu

Parole chiave: *Vitamina E*
Tocoferolo
Radicali liberi
Antiossidanti
Segnalazione cellulare

Key words: *Vitamin E*
Tocopherol
Free radicals
Antioxidants
Cell signaling

Riassunto

La Vitamina E è essenziale per la sopravvivenza delle cellule del Purkinje; infatti, la sua assenza causa una forma di atassia che risponde bene alla somministrazione di vitamina E. Diversi studi epidemiologici indicherebbero come questa vitamina possa svolgere un ruolo importante anche nella prevenzione e nel trattamento di numerose altre patologie, quali aterosclerosi, cancro, malattie neurodegenerative, degenerazione maculare della retina, ma tali evidenze non sono quasi mai state convalidate a livello di trials clinici. Ciò nonostante è indubbio che la vitamina E abbia proprietà antinfiammatorie e di stimolo della risposta immunitaria. I meccanismi molecolari alla base degli effetti biologici della vitamina E sono stati studiati per diversi anni, ma solo più recentemente si è dimostrato che, oltre ad un potenziale capacità di catturare specie reattive radicaliche, la vitamina E e il suo derivato fosforilato Vitamina E fosfato risultano essere efficaci modulatori della trasduzione del segnale e della trascrizione genica.

Abstract

Vitamin E is essential for the survival of Purkinje cells; its absence causes a specific form of ataxia which benefits from the treatment with vitamin E. Additional properties in prevention and therapy of a number of diseases have been also attributed to vitamin E. Protection against atherosclerosis, cancer, neurodegenerative disease and macular degeneration, suggested by epidemiological studies has not been validated by clinical intervention trials. However, an anti-inflammatory capacity and the stimulation of the immune response by vitamin E have been confirmed. The molecular mechanism by which vitamin E acts has been the subject of diverse interpretations. Recent work has shown that, beside a potential radical scavenging effect, vitamin E and its activated derivative vitamin E phosphate modulate cell signaling and gene transcription.

Introduction

Vitamin E (alpha-tocopherol) has been defined, shortly after its discovery by Evans and Bishop in 1922⁽¹⁾, and by Moureau, and Dufraisse as an antioxygenic⁽²⁾. This property was fully justified by the chemical data obtained in the 1930s that revealed the chemical structure and the chemical function of alpha-tocopherol. It took 60 years to have what was called⁽³⁾ the first proof that vitamin E be a major lipid-soluble, chain-breaking antioxidant in human blood plasma⁽⁴⁾. However, the question can be and has been posed if this is the only molecular function of vitamin E. Is the antioxidant function of vitamin E a physiological relevant one? Already in 1947 Henry A. Mattill⁽⁵⁾ was wondering if “vitamin E is solely a chemical antioxidant or does it, above and beyond that, also have a physiological role?”. Hickman wrote in 1946⁽⁶⁾. “The cutting down of cell metabolism is a primary and intracellular function of vitamin E, and it has a secondary and more general antioxidant role which may be taken by other substances”.

Despite all these second thoughts regarding the free radical scavenging properties of vitamin E, the following paradigm has held until the late 1980s: the only function of vitamin E is that of being able to chemically act as a lipid base free radical chain breaking molecule and that this property protects the organism against the attack of radicals. At variance with this view, at the end of the 1980s, we proposed that vitamin E, similarly to other lipid soluble vitamins, has regulatory properties not related to its radical chain breaking capacity^(7,8).

Several arguments both theoretical and experimental have been used to support this new paradigm. First, we considered improbable that the only “antioxidant” retained by the body be vitamin E. In fact, all other antioxidants available as nutrients, from polyphenols to the other forms of vitamin E, are not retained in the body and rather they are actively eliminated (for a review see⁽⁹⁾). Responsible for this selected maintenance of vitamin E in the body is a protein, alpha-TTP, with the property of specifically capturing RRR- alpha-tocopherol^(10,11). The fact that alpha-TTP has been conserved through evolution indicates a specific selective pressure by vitamin E and not the simple need of an antioxidant. Mutations in the expression of alpha-TTP are responsible for a disease AVED, a form of familiar ataxia which can be prevented by high doses of vitamin E^(12,13). If the only need for vitamin E was that of an antioxidant, the presence in nutrients of an extremely large amount of freely available antioxidants would not have allowed the evolutionary pressure needed for the retention of the alpha-TTP gene and the corresponding protein. An indication of a mechanism of action different from the antioxidant one has come from the lack of protection by vitamin E against

those diseases allegedly base the on free radical damage, such as cardiovascular disease, cancer, cataract and neurodegeneration (for a review see⁽¹⁴⁾.

Although the only human diseases directly caused by vitamin E insufficiency is ataxia with vitamin E deficiency⁽¹⁵⁾, insufficient availability of vitamin E in the human body has been associated with other diseases. Cardiovascular benefits have been described in individuals having a high intake of alfa-tocopherol⁽¹⁶⁾. Protection against cancer (longer, prostate, colon) have been also indicated by epidemiological studies⁽¹⁷⁾. A common feature of all these situations being the presence in their pathogenesis of oxidative events, prevention or cure by alfa-tocopherol as an antioxidant was to be expected. Unfortunately, in all these cases direct intervention studies with vitamin E did not result in protection or cure of the pathological situation⁽¹⁸⁻²³⁾. On the contrary, in some instances negative effects have been indicated⁽²⁴⁻²⁶⁾ such as increased overall mortality⁽²⁷⁻²⁹⁾, increase the risk of prostate cancer and lung cancer^(30,31). As to atherosclerosis, the prevention by vitamin E parallel to the protection against LDL oxidation has not been substantiated^(32,33). Among all the suggested effects of Vitamin E supplementation only a few have survived the test of double-blind intervention studies; vitamin E has in fact been indicated to improve T cell mediated immune response in elderly persons^(34,35), and an anti-inflammatory property of alfa-tocopherol^(36,37) has been also documented.

In summary, a number of diseases allegedly caused by free radicals have not been successfully prevented or cured by the most potent physiological antioxidant, vitamin E. On the other side, pathological situations such as AVED, inflammation and immune response have shown to respond to vitamin E treatment. The question has been then posed if the effect of vitamin E on the latter pathological situations could not be due to a non-antioxidant molecular mechanism.

Molecular effects of vitamin E on cell signaling

In 1988 it was shown for the first time that vitamin E, or better only one of the natural forms of vitamin E, RRR- alfa-tocopherol was able to affect the activity of protein kinase C (PKC)⁽⁷⁾. Shortly after this initial publication it was shown at the cellular level that vitamin E was able to decrease O_2^- production from macrophages stimulated with PMA through inhibition of protein kinase C⁽³⁸⁾ and that physiological concentrations of alfa-tocopherol specifically inhibited aorta smooth muscle cell proliferation parallelly to PKC activity^(8,39). It was also shown that, in vascular smooth muscle cells, RRR-alfa-tocopherol acted specifically through a non-antioxidant mechanism

and exerted a negative control on a signal transduction pathway regulating cell proliferation. Additionally, it was suggested that inhibition by vitamin E of protein kinase C may be at the basis of possible beneficial effect of alfa-tocopherol in preventing the clinical expression of coronary artery disease, an effect that is distinct from the antioxidant protection of low-density lipoproteins⁽⁴⁰⁾. Further on, it was shown that vitamin E produced inhibition of platelet aggregation through a PKC-dependent mechanism⁽⁴¹⁾ and that an activated PKC pathway might play an important role for the development of glomerular dysfunctions in diabetes and alfa-tocopherol treatment by decreasing PKC activity could be helpful in diabetic nephropathy⁽⁴²⁾ as well as in the treatment of the changes in the retinal and renal vessels associated with diabetes⁽⁴³⁾. In terms of the mechanism it was shown that PKC-alfa-inhibition by alfa-tocopherol is linked to the activation of a protein phosphatase, which in turn dephosphorylates PKC-alfa and inhibits its activity⁽⁴⁴⁾.

A discovery important for the understanding of vitamin E molecular function was that of a novel human tocopherol-associated protein, hTAP with sequence homology to proteins containing the CRAL_TRIO structural motif. Alfa-tocopherol binds to hTAP, within a hydrophobic pocket, analogous to that of SEC14⁽⁴⁵⁾. This discovery was followed by the finding of an entire family of proteins analogous to hTAP, uniquely distributed in different tissues⁽⁴⁶⁾. A crucial function of these proteins has been found in their role of binding vitamin E and presenting it to specific sites important in cell regulation and gene expression such as PI3K-/PKB⁽⁴⁷⁾.

Phosphorylated vitamin E

Inhibition of cell proliferation by tocopheryl phosphate was shown in several cell lines and occurred with tocopheryl phosphate at concentrations lower than those at which alfa-tocopherol was equally inhibitory. Tocopheryl phosphate inhibited CD36 mRNA and protein expression, oxidized low density lipoprotein surface binding and oxLDL uptake⁽⁴⁸⁾. Further work has indicated that alfa-tocopheryl phosphate is a novel, natural form of vitamin E and its presence in biological samples was unequivocally demonstrated⁽⁴⁹⁾. The presence *in vivo* and *in vitro* of a tocopherol kinase activity was also demonstrated⁽⁵⁰⁾. In all experiments, tocopheryl phosphate was shown to be more potent than the parent compound⁽⁵⁰⁻⁵²⁾. Alfa-tocopheryl phosphate could be transported through the cell membrane, an event that was diminished by organic acid transport inhibitors, suggesting that a carrier should be at the basis of the cellular transport of alfa-tocopheryl phosphate⁽⁵³⁾.

In summary, the existence of vitamin E in a phosphorylated form *in vivo*

and its activity being superior to that of the parent compound suggest that the phosphorylated form of alfa-tocopherol is an activated form of the vitamin. Both phosphorylated and non-phosphorylated vitamin E have been further tested in their ability to modulate *in vivo* and *in vitro* gene transcription. Both molecules have been found to regulate gene transcription in a tissue specific way. These phenomena will be discussed in the next paragraph.

Gene modulation by alfa-tocopherol and alfa-tocopheryl phosphate

Already in some early study modulation of gene expression by alfa-tocopherol but not beta-tocopherol was shown⁽⁵⁴⁾. The same was described at a later time for tocopheryl phosphate⁽⁴⁸⁾. These early indications prompted some further more systematic research on the type of genes which were modulated by the two compounds. Differential effects of natural and synthetic vitamin E on gene transcription have been found in murine T lymphocytes⁽⁵⁵⁾. The data have indicated significant qualitative and quantitative differences between the two vitamin forms in regulating gene expression in response to T-cell stimulation. Marker genes have been found whose expression can be considered significant in establishing the level of, and response to vitamin E for both natural and synthetic vitamin E supplementation; unique markers for synthetic vitamin E supplementation and unique markers for natural vitamin E supplementation have been identified. A later study⁽⁵⁶⁾ has shown significant qualitative and quantitative differences between alfa-tocopherol and beta-tocopherol in regulating gene expression in T cell ex vivo. Genes were found uniquely responding to either high alfa-tocopherol or b-tocopherol. Considering the fact that synthetic alfa-tocopherol and the beta tocopherol have antioxidant effects very similar to natural alfa-tocopherol, the conclusion has to be drawn that the differences observed in gene expression by these molecules must be due to non-antioxidant events.

Tocopheryl phosphate addition to THP-1 monocytes results in a modulation of gene expression as assessed by gene expression microarrays: more genes are regulated by alfa-tocopheryl phosphate than by alfa-tocopherol. The expression of vascular endothelial growth factor is induced by alfa-tocopherol as a result of activating protein kinase B (PKB/Akt). Increased Akt(Ser473) phosphorylation by alfa-tocopheryl phosphate occurs in a wortmannin-sensitive manner, indicating the involvement of phosphatidylinositol kinases⁽⁵⁷⁾. In 3T3 fibroblasts⁽⁵⁸⁾ tocopheryl phosphate transcriptionally activates a set of genes TRB3 (Tribbles Homolog 3), Sestrin-2 (SESN2), and Insulin-Induced Gene 1 (INSIG1)] potentially preventing fat accumulation in these cells. Modulation of Brain Glutathione

Reductase and Peroxiredoxin 2 genes by alfa-tocopheryl phosphate has been recently observed⁽⁵⁹⁾.

In summary, gene modulation by tocopheryl phosphate appears to be a tissue specific event. Gene modulation by tocopheryl phosphate is not the result of hydrolysis of the molecule to tocopherol; in fact none of the effects seen by tocopheryl phosphate are duplicated by tocopherol in THP-1 monocytes and the events observed in 3T3 fibroblasts are opposite for tocopheryl phosphate and tocopherol⁽⁵⁸⁾.

Conclusions

Vitamin E in its natural form RRR-alfa-tocopherol as being shown to be able to uniquely regulate signal transduction and gene expression; this property is not shared by any other antioxidant even belonging to the same vitamin E. family. Tocopheryl phosphate, synthesized from alfa-tocopherol *in vivo* exerts more potent effects than alfa-tocopherol and in some situations effects that are different from its precursor molecule. The sites which are affected by tocopherol and tocopheryl phosphate in the signal transduction system appeared to be PKC and PI3 kinase. Whether the gene expression modulation is the result of the changes in signal transduction or it is the consequence of the interaction of tocopherol and tocopheryl phosphate with a receptor protein is not been clarified yet. From the studies reported above can also be concluded that free α -tocopherol (not esterified with phosphate or not bound to hTAP) may, due to its chemical nature, act as a radical scavenger. This event may occur especially at high concentrations of the molecule. Possible negative effects described for vitamin E *in vivo* may be related to the possible quenching of the free radicals which are physiologically used by cells as a signaling mechanism.

The understanding of the mechanism by which vitamin E deficiency produces the disease AVED has not yet been clarified. However, the fact that vitamin E is needed as a survival factor only by the cerebellar Purkinje cells points to a specific effect, such as gene regulation, rather than a more general effect of radical quenching. Future research should be directed to the study of gene regulation in different tissues for which vitamin E is an essential factor such as cerebellum. More molecular research has to be dedicated as well to the understanding of the immune stimulating and anti-inflammatory properties of vitamin E.

REFERENCES

1. Evans HM, Bishop KS. *On the Existence of a Hitherto Unrecognized Dietary Factor Essential for Reproduction*. Science. 1922; 56: 650-651.
2. Moureau C, Dufraisse C. *Anti-oxygenic and pro-oxygenic activity*. Chem Rev. 1926; 3: 113-165.
3. Burton GW, Joyce A, Ingold, KU. *First proof that vitamin E is major lipid-soluble, chain-breaking antioxidant in human blood plasma*. Lancet. 1982; 2: 327.
4. Burton GW, Cheeseman KH, Doba T, Ingold KU, Slater TF. *Vitamin E as an antioxidant in vitro and in vivo*. Ciba Found Symp. 1983; 101: 4-18.
5. Mattill HA. *Antioxidants*. Annu Rev Biochem. 1947; 16: 177-192.
6. Hickman KCD, Harris, PL. *Tocopherol interrelationship*. Adv Enzymol. 1946; 6: 469-524.
7. Mahoney CW, Azzi A. *Vitamin E inhibits protein kinase C activity*. Biochem Biophys Res Commun. 1988; 154: 694-697.
8. Boscoboinik D, Szewczyk A, Azzi A. *α -Tocopherol (vitamin E) regulates vascular smooth muscle cell proliferation and protein kinase C activity*. Arch Biochem Biophys. 1991; 286: 264-269.
9. Zingg JM, Azzi A. *Non-antioxidant activities of vitamin E*. Curr Med Chem. 2004; 11: 1113-1133.
10. Arita M, Nomura K, Arai H, Inoue, K. *Alpha-tocopherol transfer protein stimulates the secretion of alpha-tocopherol from a cultured liver cell line through a brefeldin A-insensitive pathway*. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997; 94: 12437-12441.
11. Kaempf-Rotzoll DE, Traber MG, Arai H. *Vitamin E and transfer proteins*. Curr Opin Lipidol. 2003; 14: 249-254.
12. Ben Hamida C, Doerflinger N, Belal S, Linder C, Reutenauer L, Dib C, Gyapay G, Vignal A, Le Paslier D, Cohen D et al. *Localization of Friedreich ataxia phenotype with selective vitamin E deficiency to chromosome 8q by homozygosity mapping*. Nat Genet. 1993; 5: 195-200.
13. Ouahchi K, Arita M, Kayden H, Hentati F, Ben Hamida M, Sokol R, Arai H, Inoue K, Mandel JL, Koenig M. *Ataxia with isolated vitamin E deficiency is caused by mutations in the alpha-tocopherol transfer protein*. Nat Genet. 1995; 9: 141-145.
14. Azzi A and Zingg JM. *Vitamin E*. IUBMB Life. 2003; 55: 495-496.
15. Harding AE, Matthews S, Jones S, Ellis CJ, Booth IW, Muller DP. *Spinocerebellar degeneration associated with a selective defect of vitamin E absorption*. N Engl J Med. 1985; 313: 32-35.
16. Albanes D, Heinonen OP, Huttunen JK, Taylor PR, Virtamo J, Edwards BK, Haapakoski J, Rautalahti M, Hartman AM, Palmgren J et al. *Effects of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study*. Am J Clin Nutr. 1995; 62: 1427S-1430S.
17. Wald NJ, Thompson SG, Densem JW, Boreham J, Bailey A. *Serum vitamin E and subsequent risk of cancer*. Brit J Cancer. 1987; 56: 69-72.
18. Albanes D, Heinonen OP, Taylor PR, Virtamo J, Edwards BK, Rautalahti M, Hartman AM, Palmgren J, Freedman LS, Haapakoski J, Barrett MJ, Pietinen P, Malila N, Tala E,

- Liippo K, Salomaa ER, Tangrea JA, Teppo L, Askin FB, Taskinen E, Erozan Y, Greenwald P, Huttunen JK. *Alfa-tocopherol and beta-carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: effects of base-line characteristics and study compliance*. JNCI J Natl Cancer Inst. 1996; 88: 1560-1570.
19. Slattery ML, Edwards SL, Anderson K, Caan B. *Vitamin E and colon cancer: is there an association?* Nutr Cancer. 1998; 30: 201-206.
 20. Rautalahti MT, Virtamo JR, Taylor PR, Heinonen OP, Albanes D, Haukka JK, Edwards BK, Karkkainen PA, Stolzenberg-Solomon RZ, Huttunen J. *The effects of supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene on the incidence and mortality of carcinoma of the pancreas in a randomized, controlled trial*. Cancer-Am Cancer Soc. 1999; 86: 37-42.
 21. Jacobs EJ, Connell CJ, Patel AV, Chao A, Rodriguez C, Seymour J, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ. *Vitamin C and vitamin E supplement use and colorectal cancer mortality in a large American Cancer Society cohort*. Cancer Epidem Biomar. 2001; 10: 17-23.
 22. Lee IM, Cook NR, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. *Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial*. JAMA. 2005; 294: 56-65.
 23. Coulter ID, Hardy ML, Morton SC, Hilton LG, Tu W, Valentine D, Shekelle PG. *Antioxidants vitamin C and vitamin E for the prevention and treatment of cancer*. J Gen Intern Med. 2006; 21: 735-744.
 24. Marchioli R, Levantesi G, Macchia A, Marfisi RM, Nicolosi GL, Tavazzi L, Tognoni G, Valagussa, F. *Vitamin E increases the risk of developing heart failure after myocardial infarction: Results from the GISSI-Prevenzione trial*. J Cardiovasc Med. 2006; 7: 347-350.
 25. Wright ME, Virtamo J, Hartman AM, Pietinen P, Edwards BK, Taylor PR, Huttunen JK, Albanes D. *Effects of alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation on upper aerodigestive tract cancers in a large, randomized controlled trial*. Cancer-AM Cancer Soc. 2007; 109: 891-898.
 26. Dotan Y, Pinchuk I, Lichtenberg D, Leshno M. *Decision analysis supports the paradigm that indiscriminate supplementation of vitamin E does more harm than good*. Arterioscl Throm Vas. 2009; 29: 1304-1309.
 27. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. *Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality*. Ann Intern Med. 2005; 142: 37-46.
 28. Slatore CG, Littman AJ, Au DH, Satia JA, White E. *Long-term use of supplemental multivitamins, vitamin C, vitamin E, and folate does not reduce the risk of lung cancer*. Am J Resp Crit Care. 2008; 177: 524-530.
 29. Hemila H, Kaprio J. *Modification of the effect of vitamin E supplementation on the mortality of male smokers by age and dietary vitamin C*. Am J Epidemiol. 2009; 169: 946-953.
 30. Albanes D, Till C, Klein EA, Goodman PJ, Mondul AM, Weinstein SJ, Taylor PR, Parnes HL, Gaziano JM, Song X, Fleshner NE, Brown PH, Meyskens FL, Jr., Thompson IM. *Plasma tocopherols and risk of prostate cancer in the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)*. Cancer Prev Res. 2014; 7: 886-895.

31. Klein EA, Thompson IM Jr., Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, Minasian LM, Ford LG, Parnes HL, Gaziano JM, Karp DD, Lieber MM, Walther PJ, Klotz L, Parsons JK, Chin JL, Darke AK, Lippman SM, Goodman GE, Meyskens FL Jr., Baker LH. *Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)*. JAMA. 2011; 306: 1549-1556.
32. Kaul N, Devaraj S, Jialal I. *Alfa-tocopherol and atherosclerosis*. Exp Biol Med. 2001; 226: 5-12.
33. Yusoff K. *Vitamin E in cardiovascular disease: has the die been cast?* Asia Pac J Clin Nutr. 2002; 11 Suppl 7: S443-447.
34. Wu D, Meydani SN. *Age-associated changes in immune function: impact of vitamin E intervention and the underlying mechanisms*. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2014; 14: 283-289.
35. Molano A, Meydani SN. *Vitamin E, signalosomes and gene expression in T cells*. Mol Aspects Med. 2012; 33: 55-62.
36. Singh U, Jialal I. *Anti-inflammatory effects of alpha-tocopherol*. Ann NY Acad Sci. 2004; 1031: 195-203.
37. Saboori S, Shab-Bidar S, Speakman JR, Yousefi Rad E, Djafarian K. *Effect of vitamin E supplementation on serum C-reactive protein level: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Eur J Clin Nutr. 2015; 69: 867-873.
38. Sakamoto W, Fujie K, Handa H, Ogihara T, Mino M. *In vivo inhibition of superoxide production and protein kinase C activity in macrophages from vitamin E-treated rats*. Int J Vitam Nutr Res. 1990; 60: 338-342.
39. Boscoboinik D, Szweczyk A, Hensey C, Azzi A. *Inhibition of cell proliferation by alpha-tocopherol. Role of protein kinase C*. J Biol Chem. 1991; 266: 6188-6194.
40. Keaney JF Jr., Guo Y, Cunningham D, Shwaery GT, Xu A, Vita JA. *Vascular incorporation of alpha-tocopherol prevents endothelial dysfunction due to oxidized LDL by inhibiting protein kinase C stimulation*. J Clin Invest. 1996; 98: 386-394.
41. Freedman JE, Farhat JH, Loscalzo J, Keaney JF Jr. *Alpha-tocopherol inhibits aggregation of human platelets by a protein kinase C-dependent mechanism*. Circulation. 1996; 94: 2434-2440.
42. Koya D, Haneda M, Kikkawa R, King GL. *d- α -Tocopherol treatment prevents glomerular dysfunctions in diabetic rats through inhibition of protein kinase C-diacylglycerol pathway*. Biofactors. 1998; 7: 69-76.
43. Bursell SE, King GL. *Can protein kinase C inhibition and vitamin E prevent the development of diabetic vascular complications?* Diabetes Res Clin Pr. 1999; 45: 169-182.
44. Ricciarelli R, Azzi A. *Regulation of recombinant PKC α activity by protein phosphatase 1 and protein phosphatase 2A*. Arch Biochem Biophys. 1998; 355: 197-200.
45. Zimmer S, Stocker A, Sarbolouki MN, Spycher SE, Sassoon J, Azzi A. *A novel human tocopherol-associated protein: cloning, in vitro expression, and characterization*. J Biol Chem. 2000; 275: 25672-25680.
46. Zingg JM, Kempna P, Paris M, Reiter E, Villacorta L, Cipollone R, Munteanu A, De Pascale C, Menini S, Cueff A, Arock M, Azzi A, Ricciarelli R. *Characterization of three*

human sec14p-like proteins: alpha-tocopherol transport activity and expression pattern in tissues. Biochimie. 2008; 90: 1703-1715.

47. Zingg JM, Azzi A, Meydani M. *Induction of VEGF expression by alpha-tocopherol and alpha-tocopheryl phosphate via PI3K/PKB and hTAP1/SEC14L2-mediated lipid exchange.* J Cell Biochem. 2015; 116: 398-407.
48. Munteanu A, Zingg JM, Ogru E, Libinaki R, Gianello R, West S, Negis Y, Azzi A. *Modulation of cell proliferation and gene expression by alpha-tocopheryl phosphates: Relevance to atherosclerosis and inflammation.* Biochem Bioph Res Co. 2004; 318: 311-316.
49. Gianello R, Libinaki R, Azzi A, Gavin PD, Negis Y, Zingg JM, Holt P, Keah HH, Griffey A, Smallridge A, West SM, Ogru E. *Alfa-tocopheryl phosphate: a novel, natural form of vitamin E.* Free Radical Bio Med. 2005; 39: 970-976.
50. Negis Y, Zingg JM, Ogru E, Gianello R, Libinaki R, Azzi A. *On the existence of cellular tocopheryl phosphate, its synthesis, degradation and cellular roles: a hypothesis.* IUBMB Life. 2005; 57: 23-25.
51. Negis Y, Aytan N, Ozer N, Ogru E, Libinaki R, Gianello R, Azzi A, Zingg JM. *The effect of tocopheryl phosphates on atherosclerosis progression in rabbits fed with a high cholesterol diet.* Arch Biochem Biophys. 2006; 450: 63-66.
52. Libinaki R, Tesanovic S, Heal A, Nikolovski B, Vinh A, Widdop RE, Gaspari TA, Devaraj S, Ogru E. *Effect of tocopheryl phosphate on key biomarkers of inflammation: Implication in the reduction of atherosclerosis progression in a hypercholesterolaemic rabbit model.* Clin Exp Pharmacol P. 2010; 37: 587-592.
53. Negis, Y, Meydani, M, Zingg, JM, and Azzi A. *Molecular mechanism of alpha-tocopheryl-phosphate transport across the cell membrane.* Biochem Bioph Res Co. 2007; 359: 348-353.
54. Fazio A, Marilley D, Azzi A. *The effect of alpha-tocopherol and beta-tocopherol on proliferation, protein kinase C activity and gene expression in different cell lines.* Biochem Mol Biol Int. 1997;41: 93-101.
55. Han SN, Pang E, Zingg JM, Meydani SN, Meydani M, Azzi A. *Differential effects of natural and synthetic vitamin E on gene transcription in murine T lymphocytes.* Arch Biochem Biophys. 2010; 495: 49-55.
56. Zingg JM, Han SN, Pang E, Meydani M, Meydani SN, Azzi A. *In vivo regulation of gene transcription by alpha- and beta-tocopherol in murine T lymphocytes.* Arch Biochem Biophys. 2013; 538: 111-119.
57. Zingg JM, Libinaki R, Lai CQ, Meydani M, Gianello R, Ogru E, Azzi A. *Modulation of gene expression by alpha-tocopherol and beta-tocopheryl phosphate in THP-1 monocytes.* Free Radical Bio Med. 2010; 49: 1989-2000.
58. Lirangi M, Meydani M, Zingg JM, Azzi A. *Alpha-tocopheryl-phosphate regulation of gene expression in preadipocytes and adipocytes.* Biofactors. 2012; 38: 450-457.
59. Uchoa MF, de Souza LF, Dos Santos DB, Peres TV, Mello DF, Leal RB, Farina M, Dafre AL. *Modulation of Brain Glutathione Reductase and Peroxiredoxin 2 by Alpha-tocopheryl Phosphate.* Cell Mol Neurobiol. 2016; 36: 1015-1022.

WORLD MALARIA DAY: LA MALARIA OGGI LA TERAPIA DELLA MALARIA

Pietro Caramello, Guido Calleri

Malattie Infettive e Tropicali I, Ospedale Amedeo di Savoia, Torino
Mail: pietro.caramello@aslto2.piemonte.it

Parole chiave: *Malaria*
P. falciparum
Chinino
Artemisinina

Key words: *Malaria*
P. falciparum
Quinine
Artemisinina

Riassunto

La malaria costituisce ancor oggi un'emergenza di salute soprattutto nei paesi più poveri ed è una barriera al miglioramento delle condizioni economiche e sociali di molte popolazioni. La flessione dell'incidenza e della letalità osservate negli ultimi anni è anche merito di nuovi trattamenti efficaci, messi a punto dall'equipe della ricercatrice cinese Tu Youyou, insignita nel 2015 del premio Nobel per la Fisiologia e la Medicina. Benché conosciuti da centinaia di anni i principi di trattamento sono stati accettati dalla comunità scientifica con difficoltà e scetticismo e soltanto in anni recentissimi sono stati introdotti nelle raccomandazioni di trattamento. La malaria viene quindi trattata oggi con i derivati dell'artemisinina in combinazione con farmaci a più lunga durata d'azione (Artemisinin-based Combination Therapies, ACTs).

Abstract

Malaria still represents a public health emergency, mainly in low income countries, and is an obstacle to economic and social development in many populations. The

reduction in incidence and lethality, which has been observed in the last few years, is partly due to new effective treatments developed by the Chinese researcher Tu Youyou. For this reason she has been awarded the Nobel prize for physiology and medicine in 2015. In spite of being known for centuries, the new treatment principles have been hardly and skeptically accepted by the scientific community, and only in recent years have been introduced in treatment recommendations. Consequently, today malaria is treated with artemisinin derivatives, in combination with longer acting drugs. (Artemisinin-based Combination Therapies, ACTs).

Il Premio Nobel per la Fisiologia e la Medicina 2015 è stato attribuito a coloro che hanno sviluppato terapie che hanno rivoluzionato il trattamento di alcune delle più devastanti infezioni parassitarie: sono stati premiati infatti tre studiosi: William C. Campbell e Satoshi Ōmura, per la loro scoperta di nuove terapia antiparassitarie: Avermectina, in cui derivati hanno permesso di controllare la cecità delle riviere (oncocercosi) e le filiarasi linfatiche; Tu Youyou per le sue scoperte nel trattamento della malaria che hanno consentito di ridurre in modo significativo la letalità della malattia. Già nel 2011 la professoressa Tu Youyou era stata insignita del Clinical Research Award Lasker DeBakey per la scoperta dell'Artemisinina ed il suo impiego nella cura della malaria. Il premio Lasker è stato molte volte un'anticamera per il Nobel.

Le malattie parassitarie colpiscono da sempre e ancor oggi gran parte delle popolazioni più povere del pianeta e costituiscono una barriera al miglioramento delle condizioni economiche e sociali di molte popolazioni; le scoperte premiate hanno fornito all'umanità i mezzi per combattere queste gravissime malattie e le conseguenze in termini di miglioramento della salute globale e di riduzione delle sofferenze sono state molto rilevanti.

Per chi si occupa di malattie infettive e di malaria in particolare il premio assegnato a Tu Youyou costituisce un riconoscimento molto importante. La malaria è ancor oggi un'emergenza di salute: sono infatti ancora 214 milioni i casi stimati nel 2015, di cui la maggior parte in Africa (88%)⁽¹⁾. Tra il 2000 ed il 2015 si è assistito fortunatamente ad una flessione del 37% dell'incidenza, del 60% della mortalità globale e del 71% di quella tra i bambini al di sotto dei 5 anni; tutto ciò anche grazie ai farmaci che sono derivati dal lavoro che Tu Youyou ha svolto.

Nonostante le conoscenze nel controllo della trasmissione vettoriale, i farmaci antimalarici rimangono infatti una pietra angolare del controllo della malattia: trattamento preventivo intermittente nelle donne incinte e nei bambini, trattamento delle forme acute^(1,2). La malaria, nella sua forma da *P. falciparum* è anche un'emergenza medica. L'infezione da *P.falciparum* si caratterizza infatti per la possibilità di forme estremamente gravi con una letalità che varia tra il 4 ed il 25%; in Africa, tra i bambini al di sotto dei 5 anni può arrivare al 35%; tra gli adulti, nel corso dello studio SEAQUAMAT, nel gruppo dei pazienti trattati con chinino la letalità fu del 22%^(3,4, 5, 6,7).

Le manifestazioni della forma grave sono schematizzate nella tabella 1⁽⁷⁾. Le linee guida raccomandano che, dopo un rapido riconoscimento dei casi ed una conferma della diagnosi mediante emoscopia o tecniche immunoenzimatiche rapide, si inizi un trattamento senza alcun ritardo⁽⁸⁾. Nella pratica clinica, tutti i pazienti che mostrino una compromissione della

coscienza o altri segni di disfunzione cerebrale di grado anche minimo, devono essere trattati con la massima urgenza.

Le raccomandazioni attuali per il trattamento della malaria da *P. falciparum* prevedono sempre l'impiego dei derivati dell'artemisinina; per cercare di scongiurare l'insorgenza o limitare la diffusione di ceppi resistenti, purtroppo già identificati, i derivati dell'artemisinina devono essere associati ad altri farmaci antimalarici ad azione più prolungata come la lumefantrina, la piperachina o altri antimalarici storici (meflochina, amodiachina, ecc.); si parla in questo caso di Artemisinin-based Combination Therapies (ACTs)⁽⁶⁾. Le raccomandazioni sono riportate nelle tabelle 2-4 .

E' interessante notare come i due principali rimedi, l'estratto della corteccia dell'albero della china (il chinino) e gli estratti del qinghao (Artemisinina), siano di origine naturale e siano stati impiegati per centinaia di anni anche prima si conoscesse la natura parassitaria della malattia e la sua trasmissione vettoriale.

Nonostante queste conoscenze, la storia della terapia della malaria è costellata di scetticismo nei confronti delle scoperte degli studiosi e gravi ritardi nell'applicazione dei risultati e delle evidenze scientifiche.

La storia delle scoperte nel trattamento della malattia è riassunta nella tabella 5.

Le ragioni per cui le virtù dell'estratto dell'albero della Chincona non furono per molto tempo accettate sono diverse: molti erano scettici per ogni cosa che fosse associata ai Gesuiti, molti mercanti non conoscevano bene le piante e gli estratti non erano di corteccia di Chincona; le piante non hanno lo stesso contenuto di chinino; per queste due ultime ragioni i risultati non erano sempre quelli attesi ed erano frequenti gli insuccessi.

Fu soltanto a partire dal lavoro di Pelletier e Caventou che fu possibile estrarre l'alkaloide e fornire delle formulazioni efficaci. E' importante ricordare che i due studiosi non vollero approfittare della scoperta e rifiutarono ogni proprietà del brevetto; anzi pubblicarono l'intero processo in modo che tutti potessero produrre il chinino. Allo stesso modo le potenzialità dei derivati dell'artemisinina furono per molti anni da un lato scarsamente divulgate e dall'altro poco accettate dalla comunità scientifica.

All'inizio della Rivoluzione Culturale il Governo Cinese e il Presidente Mao in persona lanciarono un progetto militare segreto con l'obiettivo di trovare un rimedio alla malaria che costituiva un vero flagello in tutta l'Asia nel momento in cui il principale antimalarico, la cloroquina, non era più attiva in molti paesi. Si trattava allora anche di aiutare il VietNam nella guerra con gli USA. Il progetto fu chiamato Project 523 (23 maggio) ed ebbe inizio nel 1967; la professoressa YouYou Tu fu nominata a capo del progetto

presso il suo Istituto (China Academy of Chinese Medial Service, Peijing). Gli Istituti coinvolti nella ricerca si orientarono in particolar modo nello studiare i rimedi della medicina tradizionale cinese, in linea con le sollecitazioni di Mao di "esplorare e migliorare ulteriormente" la "grande casa del tesoro" della medicina tradizionale cinese. Tu studiò i testi antichi ed i rimedi popolari; furono raccolti più di 2.000 possibili ricette; nel 1971 il suo team ottenne quasi 400 estratti di 200 erbe che furono valutati per la loro potenziale attività contro i Plasmodia⁽⁹⁾. Uno in particolare Qinghao (*Artemisia annua*) inibiva in modo molto significativo la crescita del parassita negli animali; all'epoca non erano disponibili ancora le colture cellulari per i plasmodi.

Le prime descrizioni del rimedio nella letteratura antica cinese risalivano alle "52 prescrizioni" del 162 a.C. trovato nella tomba Mawangdui della dinastia Han; Tu scoprì anche un brano del Manuale di prescrizioni per le Emergenze (340 d.C.) di Ge Hong che spiegava come ottenere il rimedio dall'Artemisia. Fu in seguito a ulteriori prove e ricerche che la professoressa Tu, nel marzo 1972, portò i primi risultati concreti dell'estratto ottenuto. Dopo le prime esperienze in campo umano il 8 novembre 1972 la professoressa Tu ed i suoi colleghi ottennero la sostanza pura che chiamarono Qinghaosu (letteralmente, il principio di Qinghao), che è attualmente chiamata artemisinina; nel 1973 la sostanza venne modificata anche a di-idroartemisinina. Seguirono altre esperienze cliniche, ma fu soltanto nel 1979 che fu pubblicato un primo report in lingua inglese. I risultati già allora eccezionali vennero conosciuti anche in occidente e nel 1981 il WHO invitò la professoressa Tu a presentare i suoi dati alla comunità scientifica internazionale.

Nel 1980 furono condotti i primi studi comparativi in collaborazione anche con altri studiosi tra cui Keith Arnold (colui che aveva contribuito a scoprire la meflochina)⁽¹⁰⁾; pochi anni prima gli stessi studiosi si trovavano su due trincee diverse in VietNam; i risultati confermarono l'efficacia dell'artemisinina da sola o in associazione con altri farmaci allora in uso.

I derivati dell'artemisinina erano dotati di una capacità di clearance dei parassiti estremamente più rapida rispetto agli altri composti; vedi figura 1⁽¹¹⁾ Per molte ragioni, purtroppo, i derivati dell'artemisinina stentaronο ancora per molti anni ad essere considerati la prima scelta in terapia antimalarica, e si dovette giungere al 2005 ed al 2010, con la pubblicazione su The Lancet dei risultati che dimostrarono la maggiore efficacia dell'artesunato sul chinino sia in campo pediatrico che nell'adulto con una significativa riduzione di mortalità^(4, 12). La stessa rivista The Lancet, nel 2010, pubblicò un editoriale che sanciva l'indicazione dei derivati dell'artemisinina per il trattamento

della malaria grave⁽¹³⁾. Fu soltanto nel 2011 che l'OMS indicò questi farmaci come di prima scelta nel trattamento della malaria nei bambini⁽¹⁴⁾. Secondo diversi studiosi questi ritardi dovuti anche a diffidenza e scarsa collaborazione hanno causato molti decessi in più rispetto a quelli che si sarebbero verificati se gli studi fossero stati apprezzati e approfonditi prima.

La diffusione di ceppi resistenti nei confronti degli antimalarici, anche più recenti, metterà la comunità scientifica di fronte a sfide sempre più difficili^(15, 16). L'augurio è che le ricerche sulla malaria ricevano maggiori risorse in un sistema di estesa collaborazione tra centri di ricerca, industria farmaceutica e organizzazioni non-profit per la scoperta e lo sviluppo di nuovi trattamenti con la possibilità di accesso a tutte le popolazioni colpite.

BIBLIOGRAFIA

1. *World Malaria Report 2015*. Ed. WHO Library. 2015. Geneva-Switzerland.
2. Gamo FJ. *Antimalarial drug resistance: new treatment options for Plasmodium* Drug Discovery. Today: Technologies Drug Discovery Today Technologies 2014;11(1): 81–88.
3. Marsh K, Forster D, Waruiru C, Mwangi I, Winstanley M, Marsh V, Newton C, Winstanley P, Warn P, Peshu N, Pasvol G, Snow R. *Indicators of life-threatening malaria in African children*. N Engl J Med 1995;332(21): 1399–1404.
4. Dondorp, A, Nosten, F, Stepniewska, K, Day, N, White, N, and for the South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group. *Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial*. Lancet. 2005; 366: 717-725.
5. Ranque S, Poudiougou B, Traoré A, Keita M, Oumar AA, Safeukui I, Marquet S, Cabantous S, Diakité M, Mintha D Cissé MB, Keita MM, Dessein AJ, Doumbo OK. *Life-threatening malaria in african children*. Pediatr Infect Dis J 2008;27:130-135.
6. WHO *Guidelines for the treatment of malaria Third Ed*. WHO 2015 .
7. Marks ME, Armstrong M, Suvari MM, Batson S, Whitty CJ, Chiodini PL, Bellinghan, Doherty JF. *Severe imported falciparum malaria among adults requiring intensive care: a retrospective study at the hospital for tropical diseases, London*. BMC Infect Dis. 2013;13:118-125.
8. Rocco F. *The Miraculous Fever Tree: Malaria, Medicine and the Cure that Changed the World*. Harper Collins, 2004.
9. Tu Y. *Artemisinin – A Gift from Traditional Chinese Medicine to the World Nobel Lecture*. In “Medicine to the World Nobel Lecture”, 2015. Karolinska Institutet, Stockholm.
10. Jing-bo J, Xing-bo G, Guo-qiao L, Yun Cheung K, Keith A. *Antimalarial activity of mefloquine and Qinghaosu*. Lancet 1982;320(8293):285–288.
11. White NJ et al. *Qinghaosu (Artemisinin): The Price of Success*. Science 2008;320,330-334.
12. Dondorp, AM, Fanello, CI, Hendriksen IC, Gomes E, Seni A, and for the AQUAMAT group. *Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial*. Lancet. 2010;376(9753):1647-1657.
13. Shanks GD. *For severe malaria, artesunate is the answer*. Lancet. 2010; 376(9753): 1621-1622.
14. *WHO Guidelines for the treatment of malaria- second edition, rev 1*. Ed. WHO. 2015. Geneva.
15. Ashley EA, Dhorda M, Fairhurst RM, Amaratunga C, Lim P, Suon S, Sreng S. *Speed of artemisinin resistance in Plasmodium falciparum malaria*. N Engl J Med. 2014;371:41-233.
16. White NJ, Pukrittayakamee S, Pyae Phyo A. *Spirindolone KAE609 for falciparum and vivax malaria*. N Engl J Med. 2014;371:403-410.

CURARE LA MALARIA NEI PAESI A BASSO REDDITO

Micol Fascendini¹, Marilena Bertini²

¹ Medical Advisor del CCM Comitato Collaborazione Medica. Vincitrice del Premio "Angelo Meo".

² Presidente del CCM Comitato Collaborazione Medica
Comitato Collaborazione Medica (CCM), Via Ciriè 32/E, 10152 Torino
Mail: micol.fascendini@ccm-italia.org; marilena.bertini@ccm-italia.org

Parole chiave: *Malaria*
Roll Back Malaria
Strategie di controllo
Prevenzione
Trattamento

Key words: *Malaria*
Roll Back Malaria
Control strategies
Prevention
Treatment

Riassunto

Negli ultimi anni, la lotta contro la malaria ha registrato successi particolarmente significativi a livello globale. Il sesto Obiettivo di Sviluppo del Millennio, in relazione alla malaria, è stato raggiunto e 55 paesi sono sulla buona strada verso una riduzione del 75% dell'incidenza della malattia. I dati globali indicano una riduzione dei tassi di mortalità per malaria del 47% dal 2000 al 2013, e una riduzione che raggiunge il 54% in Africa. Ogni anno sempre meno persone sono infettate e si ammalano, segno che gli interventi di controllo di infezione e malattia stanno funzionando. I successi degli ultimi anni sono il frutto delle iniziative di controllo, prevenzione e cura, dell'impegno politico sempre maggiore, della rapida crescita dei programmi nazionali e regionali, e del crescente aumento dei finanziamenti. Le strategie di controllo della malaria si basano su una serie di interventi tra cui: i) il controllo del vettore, per ridurre la trasmissione dell'infezione tramite zanzara attraverso l'uso della zanzariera e i programmi di *indoor*

residual spraying, ii) la prevenzione farmacologica, che previene l'infezione nei soggetti particolarmente a rischio e in particolare nelle donne gravide e nei bambini, iii) la gestione dei casi, attraverso la diagnosi corretta e il trattamento appropriato dell'infezione. Nonostante gli enormi successi riportati negli ultimi anni, si stima che 278 milioni di persone in Africa non abbiano una zanzariera e 15 milioni di donne in zone endemiche non abbiano accesso alle cure preventive durante la gravidanza. Nel 2013, si sono registrati 198 milioni casi di malaria e 584 mila morti, di cui il 90% in Africa, dove la malaria resta ancora responsabile per la morte di oltre 430 mila bambini ogni anno. La lotta contro la malaria non è conclusa. Nuovi e continui investimenti sono necessari per raggiungere la sua eliminazione e creare un mondo in cui nessuno muore di malaria. In particolare, l'eradicazione della malaria sarà possibile solo se gli interventi diretti e specifici contro la malattia saranno combinati con azioni rivolte al rafforzamento dei sistemi sanitari, allo sviluppo dei paesi e alla riduzione della povertà.

Abstract

Over the past few years, the fight against malaria has recorded significant results at global level. The Millennium Development Goal 6 – Combat HIV, Malaria and other diseases – has been achieved and 55 countries are on track in reducing malaria case incidence rates by 75%. Global data report a reduction of malaria mortality rates, between 2000 and 2013, by 47% worldwide and by 54% in Africa. Every year less and less people get infected and sick, showing that the strategies to control infection and disease are working. The successes of the past few decades are due to control, prevention and treatment interventions, the ever-increasing political commitment, the fast growth of the national and regional programs, and the increment in the financial support. Malaria control strategies are based on a number of interventions, including: i) vector control, to reduce the infection transmission by the mosquito through the use of the insecticide-treated mosquito nets and the indoor residual spraying programs, ii) the chemo-prophylaxis, to prevent the infection in populations at risks of infection and in particular in pregnant women and under-5 children, iii) the management of malaria cases, through a correct diagnosis and a proper treatment. Despite the significant successes achieved over the past few years, it is estimated that 278 million people have no mosquito-net in Africa and 15 million of women have no access to the intermitted preventive treatment during pregnancy in endemic countries. In 2013, 198 million cases of malaria and 584 thousand deaths have been recorded, of which 90% in Africa, where malaria is still responsible for the deaths of over 430 thousand children every year. The fight against malaria is still not over. New and continuous investments are needed to achieve its eradication and have a world

which is malaria-free. Malaria eradication will be possible only if malaria specific interventions will be combined with actions that focus on health system strengthening, country development and poverty reduction.

Introduzione

La malaria è considerata la più importante malattia tropicale per diffusione, gravità ed impatto sulle popolazioni. È endemica nella maggior parte delle aree tropicali e subtropicali, e circa 3,4 miliardi di persone vi sono esposte ogni anno in tutto il mondo.

Il Comitato Collaborazione Medica (CCM) è un'organizzazione non-governativa che nasce a Torino nel 1968 da un gruppo di medici con la missione di promuovere il diritto alla salute per tutti. Il CCM sostiene processi di sviluppo che tutelano e promuovono il diritto alla salute con un approccio globale, operando sui bisogni sanitari e influenzando sui fattori socio-economici, identificando la povertà come principale causa di mancanza di salute. Nei paesi in cui lavora (Burundi, Etiopia, Kenya, Somalia, Sud Sudan e Uganda), CCM supporta i sistemi sanitari nazionali per garantire che donne, uomini e bambini abbiano accesso a servizi essenziali e di qualità. Nell'ambito dei suoi interventi, CCM lavora con le autorità e gli operatori sanitari per *prendersi cura* della malaria attraverso azioni globali e integrate quali la formazione del personale sanitario, la prevenzione e il controllo dell'infezione, la diagnosi corretta e cura tempestiva e appropriata della malattia, l'educazione e il coinvolgimento diretto delle comunità.

Il problema: *dati epidemiologici globali e aspetti socio-economici della malaria*

La malaria è presente e trasmessa in tutte e sei le regioni di competenza dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). A livello globale, oltre 3 miliardi di persone sono a rischio di infezione e di questi 1,2 miliardi sono ad alto rischio. Le ultime stime dell'OMS riportano che nel 2013 si sono verificati circa 198 milioni di casi sintomatici. I morti per malaria sono stati 584.000, di cui circa il 78% in bambini sotto i 5 anni di età. Il 90% delle morti è avvenuta in paesi Africani⁽¹⁾.

Per comprendere meglio il peso della malaria sulla salute globale, la comunità internazionale ha proposto un confronto tra i casi di ebola – epidemia di cui si è tanto parlato per la preoccupazione di una diffusione a livello mondiale – e i casi di malaria. Le stime contrappongono alle 6.187 morti da ebola registrate fino al 5 dicembre 2014 nei tre paesi severamente colpiti dall'epidemia (Liberia, Guinea e Sierra Leone) circa 21.400 morti per malaria, nello stesso periodo e negli stessi paesi⁽²⁾. Il confronto non vuole certamente sminuire la gravità dell'epidemia di ebola e la preoccupazione per la diffusione della malattia, ma piuttosto sottolineare come la malaria sia ancora causa di un numero importante di morti, spesso sottovalutate perché considerate “costitutive” delle zone rurali dell'Africa

sub sahariana (Figura 1).

La maggior parte dei casi sintomatici di malaria (82%) si registrano nella Regione Africana, seguita dalla Regione del Sud-est Asiatico (12%) e dalla Regione del Mediterraneo Orientale (5%). La malaria è presente in 97 paesi e territori, ma il 47% dei casi si concentra in 6 paesi: Nigeria, Repubblica Democratica del Congo, Uganda, Tanzania, Mozambico e Costa d'Avorio. In particolare nel 2013, Nigeria e Repubblica Democratica del Congo sono stati responsabili del 39% del numero globale delle morti e del 34% dei casi per malaria (Figura 2).

Il grado di diffusione della malattia è valutato mediante alcuni indici detti *malarionetrici*, tra cui l'API (*Annual Parasite Index*) o numero di casi incidenti in una certa area, il PR (*Parasite Rate*) o numero di casi prevalenti, l'EIR (*Entomological Inoculation Rate*) o proporzione di punture di zanzara infettanti, lo SI (*Splenic Index*) o proporzione di bambini tra i 2-9 anni con splenomegalia.

Sulla base di questi indici, le aree malariche sono classificate in:

1. aree olo-endemiche: alti livelli di trasmissione durante tutto l'anno;
2. aree iper-endemiche: trasmissione stagionale che raggiunge livelli elevati;
3. aree meso-endemiche: intensità della trasmissione variabile, prevalentemente stagionale
4. aree ipo-endemiche: bassi livelli di trasmissione con breve stagionalità

La crescita dei viaggi internazionali e dei flussi migratori ha reso inoltre assai comune il fenomeno della malaria di importazione, che si presenta e viene diagnosticata in paesi non endemici in individui che l'hanno contratta durante un soggiorno in area endemica. Si contano circa 30.000 casi di malaria di importazione ogni anno, di cui 2.000 in Europa e circa 500 in Italia^(3,10,11).

La malaria ha importanti risvolti socio economici, essendo causa di una diminuita capacità lavorativa e quindi produttività – nel 2013, la malaria ha causato una perdita di produttività di 12 miliardi di dollari americani in Africa⁽⁴⁾ – e responsabile del 40% della spesa sanitaria pubblica. Quando non uccide, la malaria può portare a danni neurologici e cognitivi permanenti nei bambini, rendendo difficile il percorso educativo, riducendo le opportunità lavorative e diminuendo il livello di produttività in età adulta. La malattia è un problema soprattutto per le comunità più povere e vulnerabili, che

mostrano alti rischi associati alla maggiore diffusione della malattia per assenza di metodi di prevenzione e limitate opportunità di accesso a efficaci servizi di prevenzione, diagnosi e cura^(1,4).

La malaria è stata endemica in molte parti d'Italia fino alla prima metà del XX secolo. Prima e dopo la seconda guerra mondiale vari fattori, tra cui le opere di bonifica idraulica, l'introduzione e la distribuzione gratuita del chinino, l'uso del DDT, e lo stesso miglioramento delle condizioni igieniche e di vita della popolazione, hanno permesso di eliminare la malattia dal territorio italiano. Simili programmi di controllo sono stati intrapresi negli anni passati nella maggioranza dei paesi endemici, ma la discontinuità dei finanziamenti e le diverse difficoltà di implementazione degli stessi hanno permesso di raggiungere solo risultati parziali.

La risposta: *le azioni della comunità internazionale e le strategie efficaci nella lotta alla malaria.*

Nel 1998, l'OMS insieme al Programma delle Nazioni Unite per lo Sviluppo (UNDP), all'UNICEF e alla Banca Mondiale, ha lanciato un programma quadro per coordinare e implementare i progetti di controllo della malaria a livello globale, denominato *Roll Back Malaria Partnership (RBM)*.

Diversi attori sono stati coinvolti nel partenariato, con l'obiettivo principale di unire e armonizzare gli sforzi per la lotta alla malaria, aumentando qualità e impatto degli interventi. I diversi partner, infatti, lavorano insieme per rafforzare le azioni di controllo e prevenzione a livello nazionale, coordinare le attività evitando il rischio di duplicazione e frammentazione degli interventi, e assicurare un utilizzo ottimale delle risorse. Tra i diversi attori coinvolti nel partenariato si contano i paesi endemici, con i partner bilaterali e multilaterali dello sviluppo; il settore privato; le organizzazioni non-governative e le associazioni su base comunitaria; le fondazioni; gli istituti accademici e di ricerche. La forza del partenariato pubblico-privato nasce dalla diversità dei suoi partner e dalla capacità di unire tutti i settori della società verso l'obiettivo comune di ridurre i casi di malaria, salvare vite e alleviare la povertà causata dalla malattia stessa.

L'obiettivo generale e ultimo del RBM Partnership è l'eradicazione della malaria, che si intende raggiungere attraverso una copertura universale dei servizi di prevenzione e cura della malattia. Le principali attività del programma comprendono:

1. Advocacy e ricerca di finanziamento (attraverso i Partenariati per la Salute Globale, come il Fondo Globale per la lotta contro AIDS, Tubercolosi e Malaria, e le iniziative bilaterali di azioni nazionali);

2. Controllo della malattia (attraverso coinvolgimento comunitario, prevenzione dell'infezione in gravidanza e nei bambini e diffusione dell'utilizzo della zanzariera impregnata);
3. Approvvigionamento e distribuzione di farmaci efficaci per il trattamento;
4. Ricerca e sviluppo per migliorare efficacia ed impatto degli interventi.

La strategia generale del programma è quella di garantire la sorveglianza epidemiologica e il controllo della malattia, eliminare infezione e malattia paese per paese e cercare nuovi strumenti e approcci per sostenere questi sforzi e migliorare i risultati ottenuti nel tempo. Le principali strategie utilizzate, ancora oggi alla base dei tentativi di controllo della malaria, si costruiscono intorno ai seguenti interventi: i) il controllo del vettore, per ridurre la trasmissione dell'infezione tramite la zanzara, attraverso l'uso estensivo della zanzariera e i programmi di *indoor residual spraying*; ii) la prevenzione farmacologica, che previene l'infezione nei soggetti particolarmente a rischio quali donne gravide e bambini; iii) la gestione dei casi, attraverso una corretta diagnosi e un trattamento appropriato dell'infezione.

Controllo del vettore

Zanzariere Impregnate (Impregnated Treated Nets, ITN)

L'utilizzo delle zanzariere impregnate (ITN) è certamente un intervento *cost-effective* per il costo limitato e l'alta efficacia dello strumento, ampiamente dimostrata in numerosi studi clinici controllati effettuati nei paesi endemici. I diversi studi hanno, infatti, dimostrato una riduzione di 10 volte della trasmissione e di 2 volte dell'incidenza della malaria clinica, grazie alla protezione meccanica offerta dalla zanzariera e alla minor presenza di zanzare per il trattamento con antiparassitario della zanzariera stessa. In particolare, se utilizzata correttamente, la riduzione della mortalità nei bambini è dimostrata intorno al 20%⁽⁷⁾.

Nei paesi a basso reddito, le ITN sono distribuite a tutti i gruppi della popolazione attraverso campagne di massa. Nei paesi della Regione Africana – che ha la più alta percentuale di popolazione ad alto rischio di malaria, e in cui le caratteristiche dei vettori li rendono particolarmente suscettibili all'uso delle zanzariere – le campagne di massa sono accompagnate anche dalla distribuzione delle ITN alle donne gravide durante le visite prenatali e ai bambini sotto l'anno d'età durante i servizi di immunizzazione (Figura 3).

Nonostante gli sforzi degli ultimi anni, le stime del 2013 indicano che solo il 49% della popolazione a rischio nell'Africa Sub-Sahariana ha accesso alle ITN; queste non vengono sempre utilizzate correttamente, con solo il 44% della popolazione che dorme sotto la zanzariera. Non tutte le famiglie hanno abbastanza zanzariere per proteggere tutti i membri della famiglia: accanto al 67% delle famiglie con almeno una zanzariera, solo il 29% ne ha abbastanza per tutti i membri della famiglia, limitando pesantemente la copertura universale del servizio di prevenzione⁽⁴⁾.

Indoor Residual Spray (IRS)

L'applicazione dell'*Indoor Residual Spray* (IRS) è un intervento sempre più diffuso a livello globale nel controllo dei vettori. Per essere efficace, l'intervento prevede la vaporizzazione di almeno l'80% (idealmente il 100%) delle case, delle strutture e delle costruzioni in muratura nell'area di intervento. Inoltre, nelle aree dove l'IRS è il metodo principale per il controllo dei vettori, è importante cambiare annualmente l'insetticida utilizzato per preservare l'efficacia dei diversi composti. Normalmente, i composti utilizzati per la vaporizzazione sono i piretroidi (oltre a carbamati e organofosfati).

L'utilizzo dell'IRS per il controllo dei vettori è stato adottato come strategia della lotta alla malaria in oltre 90 paesi al mondo, in particolare in 42 dei 45 paesi endemici della Regione Africana. La diffusione dello strumento è ancora problematica, limitata dal costo dell'intervento relativamente elevato e dalla parziale copertura della popolazione a rischio. A questo riguardo, i programmi nazionali riportano che 124 milioni di persone sono state protette dall'IRS nel 2013, coprendo solo 4% della popolazione globale a rischio di malaria⁽⁴⁾.

Prevenzione farmacologica

La malaria può avere gravi conseguenze nelle donne gravide e nei bambini; interventi specifici sono pertanto necessari per prevenire la malattia in queste categorie a rischio⁽⁵⁻⁸⁾.

Il problema della malaria in gravidanza è percepito come molto delicato nei paesi endemici per una serie di motivi. La malaria tende ad essere più grave durante la gravidanza; la gravida colpita da malaria tende ad andare maggiormente incontro a complicazioni; non da ultimo, una malattia che colpisce il momento della riproduzione – momento fondamentale della vita di comunità – costituisce un nemico importante e temibile da un punto vista sociale e culturale.

La malaria tende ad essere particolarmente frequente nel periodo della

gestazione: la prevalenza della parassitemia periferica è più alta nelle donne gravide che in quelle non gravide, probabilmente in seguito a una maggiore suscettibilità alla puntura di zanzara dovuta alla temperatura corporea più elevata e alla maggiore produzione di anidride carbonica. La malaria tende ad essere più frequente nelle primigravide che nelle multigravide, probabilmente per un miglioramento dell'immunità gravidanza-specifica di queste ultime. In gravidanza tende, infatti, a verificarsi una forma detta malaria placentare, in cui i parassiti sono sequestrati nella placenta anche in assenza di parassitemia periferica; si sviluppano allora anticorpi specifici per antigeni espressi dai cloni parassitari caratterizzati da aderenza placentare, con conseguente miglioramento, dopo ripetuti episodi, di un'immunità specifica gravidica.

Si stima che 10.000 donne e 200.000 bambini muoiano ogni anno a causa della malaria in gravidanza. In area di malaria olo-endemica molte donne contraggono l'infezione in gravidanza, ma in seguito ai molti episodi sofferti, godono di una migliore immunità e quindi spesso hanno malattia asintomatica o soffrono minori complicazioni, pur rimanendo a rischio di anemia grave e parto di neonato di basso peso. Al contrario in area meso-endemica gli episodi sono più rari ma con un maggiore aggravio di forme complicate, parto prematuro e morte della madre o del feto. In area a bassa endemia o di malaria instabile, la malattia è quasi sempre sintomatica e le complicazioni più frequenti, con una relazione netta tra grado di parassitemia e severità clinica. Le complicazioni particolarmente osservate in gravidanza sono l'ipoglicemia, le complicazioni polmonari e l'anemia (circa il 60% dei casi), spesso favorita da deficit nutrizionali, parassitosi intestinali o tratto talassemico.

Per quanto riguarda le complicazioni della gravidanza, la probabilità di aborto è circa tripla nelle donne con malaria rispetto a quelle senza malaria; anche un basso peso del neonato è molto più frequente tra le donne con malaria, in parte per una ridotta crescita del feto, in parte per l'aumentata frequenza di parto prematuro; questi rischi tendono a ridursi nelle multigravide. Ulteriori possibilità sono la morte perinatale e la trasmissione di malaria congenita al feto. In quest'ultimo caso, difficilmente distinguibile dalla malaria acquisita dal neonato per puntura di zanzara, i sintomi compaiono 2-8 settimane dopo la nascita e sono costituiti da febbre, vomito, diarrea, irritabilità, con presenza di anemia e trombocitopenia.

L'alta probabilità di morte materna è testimoniata dai referti autoptici, e dall'aumento della mortalità materna durante la stagione malarica. Il rischio è aumentato nelle donne più giovani e nelle primigravide. L'aumentato rischio di malaria e di malaria grave persiste ancora per 60-70 giorni dopo il parto, a seguito del rilascio di parassiti dalla placenta o per cambiamenti nel sistema

immune materno o nelle abitudini di vita.

I bambini (neonati e bambini sotto i 5 anni d'età) rappresentano un secondo gruppo particolarmente vulnerabile alla malaria. Neonati e bambini sotto l'anno infettati hanno un rischio particolarmente elevato di progressione rapida della malattia, di avere una forma di malaria severa e morte. L'anemia severa, per esempio, è particolarmente diffusa in questo gruppo d'età.

La malaria da *Plasmodium Vivax*, normalmente considerata forma benigna della malattia, può essere una delle maggiori cause di morbilità a mortalità nei bambini più piccoli. Diversi studi indicano che la maggior parte degli episodi di malaria severa è causata da *P. Vivax* in questa fascia d'età.

Nelle aree ad alta trasmissione, durante l'infanzia, i bambini acquisiscono un certo livello di immunità alla malattia. In questi contesti, la maggior parte della malattia malarica – e in particolare gli episodi di malattia severa con rapida progressione verso la morte – avviene nei bambini di giovane età che non hanno ancora sviluppato immunità nei confronti del plasmodio. Le caratteristiche principali della malattia nei bambini sono l'anemia severa, l'ipoglicemia e la malaria cerebrale, elementi tipici di questa fasce d'età rispetto a quanto invece si osserva nell'adulto⁽⁷⁾.

A supporto di questi gruppi particolarmente vulnerabili, l'OMS raccomanda l'utilizzo costante della zanzariera impregnata; la diagnosi precoce dell'infezione e il trattamento efficace della malattia; ma soprattutto la prevenzione con la chemiopprofilassi. A questo riguardo, tre strategie sono state identificate come *cost-effective*: i) il trattamento intermittente preventivo in gravidanza (*Intermitted Preventive Treatment in pregnancy*, IPTp)⁽⁸⁾ con sulfadoxina-pirimetamina (o meflochina in area di resistenza a questa combinazione), ad ogni visita antenatale dopo il primo trimestre di gravidanza; ii) la prevenzione stagionale nei bambini tra 3-59 mesi (*Seasonal Malaria Chemoprevention*, SMC) con amodiachina e sulfadoxina-pirimetamina, nelle aree ad alta trasmissione malarica del Sahel; il trattamento intermittente preventivo nell'infanzia (*Intermitted Preventive Treatment in infants*, IPTi) con sulfadoxina-pirimetamina, al momento della seconda e terza dose del vaccino trivalente e contro il morbillo. La IPTi è, ad oggi, raccomandata solo nelle aree con alta-moderata trasmissione, dove la resistenza alla sulfadoxina-pirimetamina è ancora limitata e la strategia della SMC non è applicata.

Gestione della malattia

Diagnosi corretta e tempestiva

La diagnosi corretta della malaria è indispensabile per evitare il rischio di avere forme di plasmodio resistenti agli antimalarici disponibili, oltre che per

evitare di trascurare altre cause di malattia⁽⁵⁾. I metodi diagnostici attualmente in uso sono i test rapidi (*Rapid Diagnostic Test*, RDT) e la lettura al microscopio della goccia spessa. L'OMS raccomanda l'evidenza dell'infezione attraverso la ricerca dei parassiti in tutte le persone con sospetta malaria: la ricerca può avvenire con l'analisi microscopica o con i test rapidi. Tale raccomandazione è stata applicata in 96 dei 97 paesi con trasmissione attiva della malaria, e i test diagnostici sono gratuiti presso i servizi pubblici di 88 paesi⁽⁴⁾ (Figura 4). I test diagnostici rapidi sono una nuova tecnica diagnostica che permette di rivelare gli antigeni del plasmodio nel sangue mediante metodo cromatografico. Sono prodotti industrialmente in forma di striscia di carta o cassetta, su cui si deposita la goccia di sangue del paziente insieme a uno o più reagenti, e prevedono la lettura (visiva) della banda di precipitazione. I vantaggi dei RDT sono diversi: confermano velocemente il sospetto della diagnosi clinica (20 minuti); non necessitano di mezzi di laboratorio particolari (microscopio e corrente elettrica); non richiedono una particolare esperienza del laboratorista che interpreta il test; possono essere utilizzati anche nelle zone rurali perché facili da distribuire. Gli svantaggi di questi strumenti si riferiscono alla bassa sensibilità e all'impossibilità di fare un'analisi quantitativa dell'infezione. In area endemica il test rapido ha spesso sostituito la diagnosi clinica, ma nonostante i falsi negativi siano rari, un test negativo non dovrebbe escludere il trattamento antimalarico, almeno in caso di malattia grave. Il metodo più tradizionale di analisi della goccia spessa richiede un microscopio e un laboratorista esperto nel contare le emazie parassitate. La goccia spessa consente un'analisi quantitativa dell'infezione, ma non è facilmente applicabile nelle zone più remote e svantaggiate dei paesi a basso reddito, per la mancanza di operatori e risorse necessarie al suo utilizzo.

Cura e trattamento dei casi

Negli ultimi decenni la disponibilità e il numero dei farmaci antimalarici è certamente aumentata. Se la malattia è contratta in aree di clorochino-sensibilità, questo è il farmaco di scelta. In tutti gli altri casi, l'indicazione dell'OMS è di ricorrere ai trattamenti di combinazione con derivati dell'artemisinina (*Artemisinin-based Combination Therapies*, ACTs). Le stime dell'OMS indicano che nel 2013 il 70% dei pazienti trattati ha ricevuto terapia con ACT, ma questa percentuale diminuisce drasticamente nei bambini, che solo nel 26% dei casi sono stati trattati con ACT^(1,4,5).

L'artemisinina ha un effetto immediato ed una breve emivita, mentre il farmaco associato ha emivita lunga. L'uso dell'associazione permette di avere un effetto rapido, una durata protratta e una bassa probabilità di

selezionare resistenze. Le associazioni di scelta sono diidroartemisinina-piperachina e artemether-lumefantrina.

Durante il trattamento, la parassitemia deve essere controllata ogni giorno fino a negativizzazione, e poi al giorno 7 e 28, per evidenziare eventuali resistenze o recrudescenze. In caso di fallimento terapeutico (febbre e parassitemia persistenti), la seconda linea di trattamento si basa generalmente su un ACT diverso o chinino e doxiciclina.

Da un punto vista di salute pubblica, le principali difficoltà del trattamento tempestivo e appropriato della malaria riguardano il continuo approvvigionamento e il pre-posizionamento dei farmaci, da una parte, e le difficoltà di accesso ai servizi sanitari da parte della popolazione che abita in zone rurali, dall'altra.

Successi e sfide: *i risultati degli ultimi anni e cosa resta ancora da fare nella lotta contro la malaria*

Dal 2000 al 2013, gli interventi di controllo della malaria hanno permesso di raggiungere eccellenti risultati. I casi stimati di malaria si sono ridotti del 13%, da 227 a 198 milioni. La riduzione è stata del 30% se si tiene conto della crescita della popolazione nelle aree a rischio di infezione. I tassi di mortalità per malaria si sono ridotti del 47% a livello globale, e la riduzione raggiunge il 54% in Africa. Negli ultimi 13 anni sono state evitate oltre 4 milioni di morti da malaria. Nell'Africa sub-Sahariana, la prevalenza dell'infezione nei bambini tra i 2-10 anni d'età è passata dal 26% al 14%, con un declino del 46%^(1,4).

55 paesi sono in linea con l'obiettivo di ridurre l'incidenza della malaria del 75% entro il 2015. Nel 2013, due paesi hanno riportato zero casi indigeni di malaria per la prima volta (Azerbaijan e Sri Lanka) e altri quattro (Algeria, Capo Verde, Costa Rica e El Salvador) hanno registrato meno di dieci casi di malaria nel corso dello stesso anno^(1,4).

I successi degli ultimi anni sono il frutto di un miglioramento e potenziamento delle iniziative di controllo, prevenzione e cura della malattia; di un impegno politico sempre maggiore, sia a livello internazionale sia nei singoli paesi; di una rapida crescita dei programmi nazionali e regionali; di un aumento crescente dei finanziamenti locali e internazionali.

Nonostante gli enormi successi riportati negli ultimi anni, la strada da fare resta ancora lunga: si stima che gli interventi di controllo della malaria richiedano 5,1 miliardi di dollari l'anno, ma ne sono disponibili solo 2,5. Si stima che 278 milioni di persone in Africa non hanno una zanzariera e 15 milioni di donne in zone endemiche non hanno accesso alle cure preventive durante la gravidanza. Solo il 62% dei pazienti con sospetto di malaria viene

sottoposto ad un test diagnostico; il 70% dei pazienti è stato trattato con le combinazioni di artemisinina, ma solo il 26% dei bambini ha ricevuto la terapia raccomandata dall'OMS⁽¹⁰⁾.

La causa principale dei risultati non ottimali dipende dal fatto che non tutti coloro che necessitano delle cure riescono ad accedere al servizio sanitario, e non tutti quelli che vi accedono ricevono il trattamento adeguato. La malaria è ancora oggi un problema soprattutto nelle comunità più povere e vulnerabili. Nei paesi endemici, queste comunità sono quelle più severamente colpite dalla malattia per il rischio particolarmente elevato di contrarre l'infezione, e le opportunità particolarmente ridotte di accedere a servizi efficaci di prevenzione, diagnosi e cura.

La lotta contro la malaria non è conclusa. Continui investimenti sono necessari per raggiungere la sua eliminazione e creare un mondo in cui nessuno muoia di malaria. In particolare, la sua eradicazione sarà possibile solo se gli interventi diretti e specifici contro la malaria saranno combinati con azioni rivolte al rafforzamento dei sistemi sanitari, allo sviluppo dei paesi e alla riduzione della povertà.

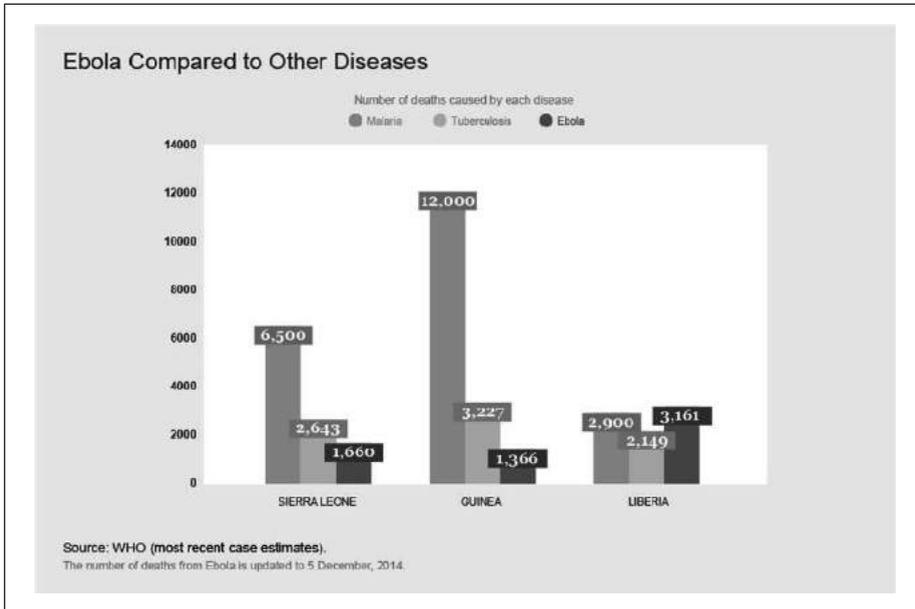


Figura 1. Mortalità per Ebola confrontata a morti per malaria e tubercolosi nel dicembre 2014 (WHO Report 2015).

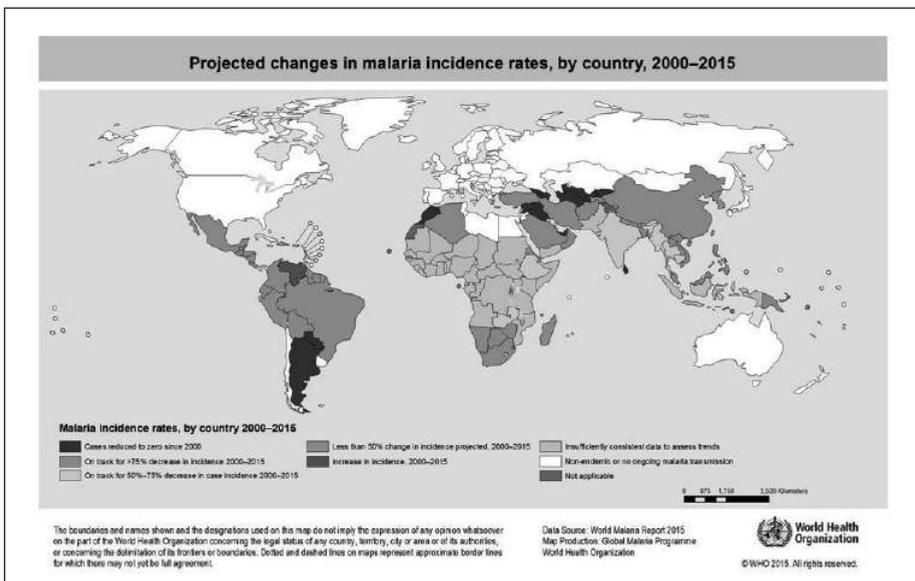


Figura 2. Incidenza della malaria nel periodo 2000-2015(WHO Report 2015).

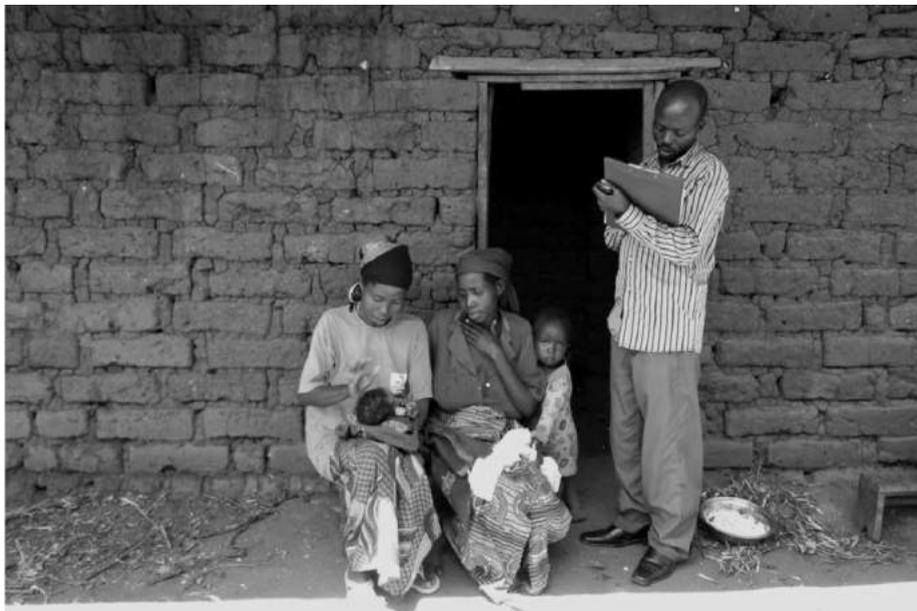


Figura 3. Controllo da parte di un operatore sanitario della salute di un bambino che ha contratto la malaria.



Figura 4. Mamma e neonato dormono sotto una zanzariera impregnata da insetticida.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. *World Malaria Report 2014*. 2014.
http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2014/report/en/
2. Parpia AS, Ndeffo-Mbah ML, Wenzel NS, Galvani AP. *Effects of response to 2014-2015 Ebola outbreak on deaths from Malaria, HIV/AIDS and tuberculosis*. *Emerg Infect Dis*. 2016; 22: 433-441.
3. Romi R, Boccolini D, D'Amato S, Cenci C, Peragallo M, D'Ancona F, Pompa MG, Majori G. *Incidence of malaria and risk factors in Italian travelers to malaria endemic countries*. *Travel Med Infect Dis*. 2010; 8:144-154.
4. Roll Back Malaria Partnership. *RBM Annual Report 2013*. RBM, Geneva, 2014
<http://www.rollbackmalaria.org/microsites/annualreport2013/>
5. World Health Organization. *Guidelines for the treatment of malaria. Third edition*. 2015.
<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>
6. World Health Organization. *WHO policy brief for the implementation of intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy using sulfadoxine-pyrimethamine (IPTp-SP)*. 2013, revised January 2014. <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/iptp-sp-updated-policy-brief-24jan2014.pdf>
7. World Health Organization. *Malaria in infants and children under five*. 2016 (cited 6 April 2016). http://www.who.int/malaria/areas/high_risk_groups/en/
8. United Nations Children's Fund (UNICEF). *Intermittent preventive treatment for infants using sulfadoxine-pyrimethamine (IPTi-SP) for malaria control in Africa: implementation field guide*. 2011.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70736/1/WHO_IVB_11.07_eng.pdf
9. Castelli F. *Malaria*. In "De Carneri - Parassitologia Medica e diagnostica parassitologica", 2013: 146, Casa Editrice Ambrosiana, Milano.
10. Askling HH, Bruneel F, Burchard G, Castelli F, Chiodini PL, Grobusch MP, Lopez-Vélez R, Paul M, Petersen E, Popescu C, Ramharther M, Schlagenhauf P; European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases Study Group on Clinical Parasitology. *Management of imported malaria in Europe*. *Malar J*. 2012; 11:328.
11. Calleri G, Castelli F, El Hamad I, Gobbi F, Matteelli A, Napoletano G, Romi R, Rossanese A. Società Italiana di Medicina Tropicale e Salute Globale, SIMET. *Indicazioni per la Profilassi Antimalarica nei viaggiatori in area endemica*. 2013.
<http://www.simetweb.eu/document/3678>

RECENTI PROGRESSI NELLA TERAPIA ANTIANGIOGENETICA DEL CANCRO

Alessandro Comandone¹, Tiziana Comandone², Paolo Pochettino¹, Davide Ottaviani¹

¹S.C. Oncologia Ospedale Gradenigo Humanitas Torino

²Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco Università di Torino

SC Oncologia Ospedale Gradenigo Humanitas, Corso Regina Margherita 8, 10153 Torino

Mail: alessandro.comandone@gradenigo.it

Parole chiave: *Angiogenesi*

VEGF (vessel endothelial growth factor)

VEGFR (vessel endothelial growth factor receptor)

Tumori

Farmaci antiangiogenetici

Key words: *Angiogenesis*

VEGF (vessel endothelial growth factor)

VEGFR (vessel endothelial growth factor receptor)

Tumors

Antiangiogenic drugs

Riassunto

Fin dagli anni 70 del secolo scorso la neoangiogenesi è stata riconosciuta come un processo fondamentale della crescita, proliferazione e metastatizzazione delle cellule tumorali. Lo sviluppo della biologia molecolare ha permesso di identificare dei momenti essenziali nell'origine e nel mantenimento dei processi di neoangiogenesi. Su tale modello di conoscenza si è poi sviluppato un fiorente filone di ricerca per ottenere farmaci volti al controllo della neoangiogenesi. Piccole molecole inibitrici delle chinasi (TKI), anticorpi monoclonali, inibitori dei pathways intracellulari, farmaci ad attività immunogenica e la scoperta di attività antiangiogenetica anche in farmaci anche molto datati quali ciclofosfamide, methotrexate, etoposide hanno arricchito l'armamentario in questo campo di ricerca e di clinica applicata. Le terapie antiangiogenetiche sono ormai realtà

nella pratica quotidiana nei tumori della mammella, del polmone, del colon, dell'ovaio e del mieloma multiplo. Purtroppo nessuna di queste terapie ha un ruolo definitivo di controllo della crescita e sviluppo neoplastico, ma nella totalità dei casi gli antiangiogenetici hanno una funzione citostatica. Nuove vie di ricerca si stanno aprendo nel tentativo di ottenere risultati più completi e definitivi nel campo della lotta ai tumori.

Abstract

Since the '70 of the past century angiogenesis has been recognised as a fundamental step in cancerogenesis. Cells growth, proliferation and metastasis development are well recognized as a products of neoangiogenesis. Molecular biology has allowed the identification of the hallmarks of cancer progression and contemporary the synthesis of new targeted drugs against neoangiogenesis. Nowadays the antiangiogenic armamentarium involves small molecules with antikynase activity (TKI) monoclonal antibodies, intracellular pathways blockers, as well as old drugs which show an antiangiogenic activity like cyclophosphamide, methotrexate, etoposide. As a consequence, antiangiogenic therapies are widely used in the treatment of many solid as well hematological tumors: breast cancer, ovarian cancer, colon cancer, NSCLC and myeloma. Unfortunately in none of those neoplasms antiangiogenic agents can determine a definitive result. The role of these drugs is cytostatic and the ultimate result is stabilization or maintenance of cancer growth. The discovery of new agents, the combination of more molecules are the most recent progresses in this area of research and treatment of tumors.

Che cos'è l'angiogenesi

L'angiogenesi è un processo fisiologico che determina la formazione di nuovi vasi sanguigni o linfatici a partire da un vaso preesistente, come avviene nel processo di riparazione delle ferite. Nelle fasi dello sviluppo embrionale si parla invece di vasculogenesi poiché il vaso non deriva da altri preesistenti, ma si sviluppa ex novo^(1,2,3).

La genesi di nuovi vasi sanguigni è regolata da fattori di crescita, citochine, enzimi, recettori specifici posti sulle cellule endoteliali che rivestono i vasi, e molecole di adesione cellulare (segnali pro-angiogenici)⁽¹⁾. Quando la neovascolarizzazione è sufficiente, questi fattori vengono inibiti e si assiste al contemporaneo aumento dei fattori anti-angiogenici^(1,3,4).

Le fasi dell'angiogenesi fisiologica sono^(1,2,3,4):

1. Modificazione strutturale dei vasi preesistenti
2. Migrazione proliferazione delle cellule endoteliali nel punto del tessuto dov'è necessaria la formazione di nuovi vasi (liberazione di enzimi proteolitici)
3. Differenziazione delle cellule endoteliali
4. Maturazione funzionale dei vasi neoformati con reclutamento di cellule periendoteliali di supporto e contemporanea riorganizzazione delle interazioni cellulari

Vi sono tipi diversi di angiogenesi quali la “sprouting angiogenesis” che stimola le cellule endoteliali dei vasi normali a proliferare nella matrice tessutale circostante e a formare dei gettoni di nuovi vasi che si estendono verso lo stimolo angiogenico^(1,2,4,5,6). Altro tipo di processo è l'angiogenesi per intussuscezione che coinvolge la divisione del lume di un vaso già esistente e che risulta nella formazione di due nuovi vasi⁽⁵⁾. La vasculogenesi infine è la formazione di nuovi vasi da cellule staminali o angioblasti che proliferano ex novo dalle cellule endoteliali^(1,2,3).

Quest'ultima è tipica dello sviluppo vascolare nell'embrione.

Esiste poi un'angiogenesi patologica che si distingue o a lenta evoluzione o, per contro, a rapido sviluppo^(2,3).

Un esempio di patologie che determinano una bassa attività angiogenica sono ad esempio la riparazione dei tessuti danneggiati in seguito ad un'ischemia o ad un infarto di un organo^(1,2,3).

Patologie ad alta attività angiogenica sono invece riscontrabili in infiammazioni croniche e malattie degenerative quali artrite reumatoide, psoriasi, retinopatia diabetica, degenerazione maculare correlata all'età, processi aterosclerotici, malattie vascolari a carattere obliterante^(2,3).

Angiogenesi tumorale

Sin dagli anni 70 numerosi esperimenti su animali e osservazioni in clinica umana hanno dimostrato che la neoangiogenesi è un processo fondamentale nella cancerogenesi^(1,3). L'angiogenesi tumorale è la generazione di una rete di vasi sanguigni all'interno della massa tumorale in accrescimento e determina in modo diretto la crescita e la proliferazione delle cellule neoplastiche, il loro nutrimento e la metastatizzazione^(1,2,3).

Il processo di neoangiogenesi tumorale ha due modalità principali. Il modello più conosciuto comprende il rilascio di molecole di signaling da parte delle cellule tumorali^(1,3). Queste molecole attivano il tessuto stromale circostante promuovendo la crescita di nuovi vasi sanguigni^(1,3).

Un altro modello propone invece la generazione di nuovi vasi secondo il modello di vasculogenesi oncologica con la formazione di nuovi vasi ad opera di cellule tumorali metastatiche e geneticamente alterate^(1,6). Il modello dimostra che le cellule tumorali totipotenti si differenziano in cellule endoteliali e creano strutture dall'interno del tumore verso vasi che decorrono in prossimità, creando una nuova rete di capillari capaci di sostenere e di stimolare la crescita tumorale^(1,3,7).

Angiogenesi e metastasi

Il distacco di cellule tumorali dai confini del tumore primitivo e la migrazione verso altri organi è il prerequisito per la formazione di metastasi a distanza. Questa disseminazione è causata dai vasi neoformati che originano dal tumore^(1,3,7,8).

Per contro si è chiaramente dimostrato come l'inibizione del meccanismo di angiogenesi può portare al blocco o alla interruzione del processo metastatico^(7,8).

I primi studi utilizzavano l'angiostatina come molecola attiva antimetastatica. Si dimostrò su modelli animali che l'inibizione dell'angiogenesi portava all'inibizione della crescita tumorale e delle metastasi^(7,8). L'angiostatina agisce anche come inibitore dello sviluppo metastatico determinando la non proliferazione delle cellule già metastatizzate, chiamata "cell dormancy" delle metastasi^(9,10).

Topi con deficit nell'angiogenesi dimostrano una minore efficienza nello sviluppare tumori e metastasi. L'effettore principale dell'angiogenesi è il VEGF che induce la maturazione dei precursori delle cellule endoteliali localizzate nel midollo osseo in cellule mature capaci di produrre la parete dei vasi di nuova formazione. Tale processo è anche definito vasculogenesi tumorale^(1,3,6,9).

Linfangiogenesi

Le diffusione di cellule tumorali ai linfonodi regionali è il segno di progressione di malattia e avviene con la stessa frequenza se non superiore delle metastasi per via ematogena⁽¹¹⁾.

In alcune neoplasie quali il carcinoma mammario la diffusione linfatica è superiore almeno inizialmente rispetto alla via ematica. I vasi linfatici contribuiscono alla diffusione di malattia attraverso la produzione di fattori neoangiogenetici quali in Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Fibroblast Growth Factor 2(FGF2), Platelets Growth Factor (PDGF) prodotti dalle cellule endoteliali che in contemporanea producono metalloproteinasi della matrice e attivatori dell'attivatore dell'urochinasi. Questi ultimi enzimi sono responsabili della rottura della continuità tessutale e della penetrazione delle cellule neoplastiche all'interno dei vasi e dei tessuti bersaglio dove si formeranno le metastasi. E' dimostrato un rapporto diretto tra crescita tumorale e sviluppo di vasi linfatici ed ematici in un continuo cross talk che incentiva la crescita tumorale^(1,3,7,8,9,10).

Regolatori dell'angiogenesi tumorale

L'angiogenesi è un processo complesso regolato come altri eventi biologici da stimoli positivi e negativi^(1,9).

Tra gli attivatori intracellulari ricordiamo i pathways PDK/AKT/mTOR, hedgehog e Wnt⁽¹⁸⁻²⁴⁾. Tra gli attivatori circolanti ricordiamo VEGF (vascular endothelial growth Factor) e bFGF (basic fibroblastic Growth Factor)^(1,3,9).

Entrambi i fattori circolanti sono prodotti dal tumore nel tessuto circostante, si legano ai recettori cellulari relativi e attivano un processo a cascata che trasmette il segnale al nucleo della cellula in modo da stimolare la crescita e la replicazione delle cellule vasali. Le cellule endoteliali attivate producono metalloproteinasi della matrice che dirompono la matrice extracellulare e permettono la migrazione delle cellule endoteliali. La proliferazione e la migrazione delle cellule endoteliali conduce alla formazione di vasi neoformati^(1,9,12).

Il processo di neoangiogenesi può per contro essere inibito con agenti che hanno avuto grande importanza nello sviluppo di alcune terapie antitumorali di ultima generazione. Alcune di queste sostanze inibitrici sono naturali e sono prodotte dal collagene e dal fibrinogeno quali angiostatina, l'endostatina, tumstatina⁽⁹⁾. Altri sono prodotti extracorporei ma naturali che derivano da batteri, miceti, vegetali e veleni di serpenti. Infine vi sono sostanze sintetiche e di laboratorio.

Terapie antitumorali basate sull'angiogenesi

Partendo dall'assunto che la neoangiogenesi è momento fondamentale dello sviluppo dei tumori, da oltre 30 anni i ricercatori e l'industria farmaceutica hanno prodotto sostanze volte a inibire o interrompere tale processo, nella speranza di bloccare la crescita neoplastica e la diffusione metastatica^(1,9,13).

Sono stati identificati e studiati più di 40 agenti diversi, ma solo alcuni hanno raggiunto la dignità di farmaco e ancora meno hanno ottenuto l'approvazione da Food & Drugs Administration o EMA per essere utilizzati in clinica umana.

Per una più facile classificazione i farmaci approvati sono così suddivisi^(13,14).

1. Farmaci che inibiscono la crescita delle cellule endoteliali (Endostatina e Combrestatina che causano l'apoptosi,
2. Farmaci che bloccano i fattori di crescita circolanti (VEGF) (Bevacizumab)
3. Farmaci che si legano ai recettori di membrana (VEGFR) quali antagonisti dei fattori circolanti (Aflibercept, Ramucirumab, Sunitinib)
4. Farmaci che bloccano il segnale angiogenico nei pathways cellulari (Sorafenib, Axitinib, Pazopanib, anti mTOR)
5. Farmaci che inibiscono il segnale intercellulare (Talidomide, Lenalidomide).

La classificazione è esaustiva ma non tiene conto che molte molecole sono dotate di azione multipla e che dunque alcune azioni possono sommarsi nello stesso farmaco.

Una seconda classificazione si basa sulle caratteristiche molecolari e biochimiche dei farmaci. Noi utilizzeremo questa sistema per sviluppare il nostro discorso.

a) Anticorpi monoclonali (Ac Mo) come antiangiogenetici^(13,14)

Si definisce Anticorpo monoclonale un anticorpo prodotto in laboratorio dotato di un'alta specificità verso un determinato antigene e costruito attraverso tecniche di ingegneria genetica. Le cellule che producono gli anticorpi monoclonali si chiamano ibridomi, frutto della fusione *in vitro* di due cellule: una cellula tumorale di mieloma murino con capacità di crescita illimitata e una cellula che conferisce la specificità verso l'antigene (linfocita B)⁽¹⁵⁾.

Il primo e per ora unico AcMo con attività antiangiogenetica utilizzato in

clinica umana è il Bevacizumab⁽¹³⁾. L'AcMo si lega selettivamente al VEGF circolante e impedisce il suo legame con il recettore specifico posto sulla superficie della cellula neoplastica (VEGFR 1 e VEGFR 2) impedendo la proliferazione delle cellule endoteliali e la costituzione di nuovi vasi. Bevacizumab è oggi approvato per l'uso in molte neoplasie solide: carcinoma del colon metastatico, carcinoma della mammella in fase localmente avanzata o metastatica, carcinoma del polmone in fase metastatica e carcinoma dell'ovaio in fase di malattia avanzata^(16,17,18). Il farmaco è inoltre approvato sia come prima linea che come mantenimento di risposta nel carcinoma del colon e dell'ovaio. Non ha mai dimostrato attività in fase di terapia adiuvante in nessuna patologia. La sua attività si esplica soprattutto se associato a chemioterapia: FOLFOX, FOLFIRI; FOLFOXIRI e Capecitabina nel carcinoma del colon, (FIRE, TRIBE, CALGB) con Taxolo nel carcinoma della mammella), con Taxolo nel carcinoma dell'ovaio e di nuovo con Taxolo nel carcinoma polmonare non microcitoma^(16,17,18).

L'efficacia della terapia si manifesta prevalentemente sulla sopravvivenza libera da malattia piuttosto che sulla sopravvivenza globale, il che ha suscitato, visti i costi del trattamento, numerose obiezioni in campo scientifico, soprattutto a fronte della mancanza di un biomarker che possa farmacologicamente caratterizzarne l'impiego. Infatti il dosaggio di VEGF circolante non è predittivo di risposta al trattamento. Bevacizumab resta comunque a tutt'oggi il farmaco antiangiogenetico più impiegato nella terapia dei tumori solidi.

b) Farmaci proteici quali prodotti di geni di fusione

Si definisce gene di fusione un gene ibrido prodotto da due geni originariamente separati e posti a contatto per fenomeni di traslocazione, delezione o inversione a livello cromosomiale. Queste mutazioni possono avvenire o in patologia umana (abl-bcf nella leucemia mieloide cronica ad esempio) o in laboratorio per ottenere proteine a scopo diagnostico o terapeutico⁽¹⁹⁾. I prodotti dai geni di fusione sono proteine non esistenti in natura, che acquisiscono proprietà funzionali derivanti da entrambe le subunità costituenti.

In Farmacologia e Biologia Molecolare le proteine di fusione sono create con tecniche di DNA ricombinante per finalità di ricerca, diagnostica o terapeutica. Le proteine ibride create sono chiamate chimere.

Aflibercept è una proteina di fusione costituita dalla porzione legante extracellulare del vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR 1 e 2) coniugato alla porzione Fc dell'immunoglobulina umana IgG1. La sua attività si esplica come trappola recettoriale circolante di VEGF A, VEGF B,

PIGF (Fattore di crescita placentare) impedendo che le molecole interagiscano con i recettori fisiologici posti sulle cellule endoteliali e tumorali⁽¹⁹⁾. Il suo metabolismo avviene per mezzo di peptidasi sieriche e tissutali che riducono la molecola a peptidi di minori dimensioni e inattivi. Aflibercept è approvato per l'uso combinato con chemioterapia (schema FOLFIRI) nel carcinoma del colon metastatico in seconda linea e successive.

c) Farmaci inibitori di protein chinasi

Le protein chinasi si sono rivelate un bersaglio cruciale per le terapie antitumorali dell'ultima generazione. Infatti le protein chinasi soprattutto le tirosin chinasi (TK) rivestono un ruolo fondamentale nel meccanismo del signaling come fattori di crescita. Molti studi con farmaci antitirocinchinasi (TKI) come antiangiogenetici sono in corso di valutazione nelle terapie antitumorali.

Tra i farmaci antiangiogenetici muniti di questa attività ricordiamo Sunitinib, Sorafenib e Regorafenib

Occorre dire che tutti questi farmaci sono degli inibitori parziali dell'angiogenesi, avendo altre attività TKI che si esplicano su bersagli diversi (anti KIT, anti PDGFR alfa e beta). Sono tutti farmaci orali.

Hanno un'importante tossicità che spesso richiede la sospensione del trattamento o la riduzione di dose. Le tossicità più frequenti sono astenia (70%), diarrea (45%), nausea (37%) e vomito (28%), rash cutanei (46%), sindrome mano-piede (42%), follicolite (38%), prurito (36%), stomatiti (16%), alopecia (15%) e alterazioni ungueali (14%) (19,20,21,22,23,24).

Sunitinib: ha come bersagli plurime attività TK quali VEGFR1, VEGFR 2, PDGFR beta, Ret⁽²²⁾. Il farmaco è approvato per il trattamento del carcinoma renale metastatico⁽²²⁾ e per i GIST in seconda linea dopo fallimento di Imatinib⁽²⁰⁾.

Sorafenib: agente anche questo multi TKI. Agisce su VEGFR1, VEGFR 2, VEGFR 3, PDGFR beta, Raf 1. E' approvato per il trattamento dell'epatocarcinoma non suscettibile di trattamento chirurgico ma con paziente in stadio A di Child -Pough⁽²³⁾ e nel carcinoma renale metastatico come prima o seconda linea.⁽²⁴⁾ In entrambe le malattie Sorafenib ha manifestato un'attività che migliora il PFS.

Regorafenib: farmaco orale approvato per carcinoma del colon in terza linea e successive e per GIST come terza linea. Inibisce VEGFR 2, 3, TIE2, PDGFR, FGFR, RET, cKit^(21,25). Migliora la sopravvivenza libera da progressione a confronto con il placebo.

Pazopanib: farmaco orale somministrato a dose di 800 mg die nel carcinoma del rene metastatico. Migliora il PFS di circa 6 mesi. Ha pari

attività confrontato con Sunitinib con forse migliore tolleranza⁽²²⁾. Ha come bersagli VEGFR1,2,3; PDGFRA, PDGFRB, KIT.

Axitinib: altro TKI che agisce su VEGFR1, VEGFR 2, VEGFR 3⁽²⁶⁾. Attivo nella seconda linea di trattamento nel carcinoma renale.

d) Altri agenti con attività antiangiogenetica

Talidomide e Lenalidomide: Sono due farmaci che posseggono attività antiinfiammatoria, antiangiogenetica anche se il meccanismo preciso non è ancora pienamente identificato. La Talidomide, tristemente nota per i casi di focomelia che determinò in bambini le cui madri avevano assunto il farmaco in gravidanza per finalità ansiolitiche, è stato circa 40 anni dopo identificato come primo antiangiogenetico efficace nel mieloma multiplo⁽²⁷⁾. In tale malattia ematologica la Talidomide ha determinato una risposta parziale nel 30% dei casi e 14% di risposte complete. La sopravvivenza a due anni dopo trattamento è del 48%⁽²⁷⁾. Parimenti si sono ottenuti miglioramenti nel tempo alla progressione e nella progressione libera da malattia.

La Lenalodamide combinata con Melfalan e Prednisone determina 77% di risposte obiettive, 66% di prolungamento del tempo alla progressione, con sopravvivenza libera da malattia migliore soprattutto nei malati di età < 67 anni⁽²⁸⁾.

Terapie convenzionali con effetti antiangiogenetici

La scoperta e la definizione dell'importanza della neoangiogenesi tumorale e dei meccanismi per giungere alla sua inibizione, ha fatto rivalutare alcuni farmaci di generazione precedente alla target therapy che nella rivisitazione del meccanismo d'azione hanno dimostrato un'attività antiangiogenetica.

Si tratta di molecole già note, sovente chemioterapici, che oltre all'azione diretta sulle cellule neoplastiche come alchilanti, antimetaboliti, inibitori di enzimi, in somministrazioni diverse da quelle conosciute o in dosi differenti hanno mostrato attività antiangiogenetica^(13,29).

Partendo dall'evidenza che le cellule endoteliali sono da 10 a 100 volte più sensibili all'azione dei chemioterapici rispetto alle cellule neoplastiche e alle cellule epiteliali normali, si è pianificata una terapia a basse dosi quotidiane di chemioterapico protratta per tempi molto lunghi. Tale tipo di somministrazione prende il nome di terapia metronomica e si basa sulla sua proprietà di manifestare un'azione antiangiogenetica e antineoplastica in assenza di gravi tossicità per il paziente, come invece lo stesso farmaco somministrato a dosi piene viene a determinare.

A fronte di una soddisfacente attività antineoplastica, volta soprattutto al mantenimento della malattia in stazionarietà, si riconoscono alla terapia

metronomica delle importanti caratteristiche: azione rivolta sia contro le cellule tumorali che contro lo stroma. Inoltre la terapia metronomica esercita un'azione proapoptotica, riduce il rischio dell'insorgenza della resistenza non determinando una forte pressione di selezione sui tessuti neoplastici, può essere somministrata per un lungo periodo e soprattutto ha una bassa tossicità^(29,30,31). La terapia metronomica si avvale principalmente di farmaci attivi per via orale e viene applicata dopo la conclusione di una chemioterapia a dosi convenzionali con risultati positivi (remissione o stabilizzazione). In molti casi la terapia metronomica è sinonimo di terapia di mantenimento. Il suo impiego ormai è consolidato nel carcinoma della mammella^(32,33), nel carcinoma del colon⁽³⁴⁾. Tentativi meno fortunati sono stati effettuati nel carcinoma del polmone non microcitoma⁽³⁵⁾ e nel carcinoma dell'ovaio⁽³⁶⁾. In tutti i casi sovracitati la percentuale di risposte obiettive è minima, ma il tempo alla progressione di malattia si è dimostrato interessante rispetto ai pazienti trattati con sola terapia di supporto o con placebo.

La terapia metronomica, oltre ad un'azione diretta sulle cellule tumorali, manifesta la sua attività sulle cellule endoteliali progenitrici circolanti (EPC) che sono attivamente coinvolte nei processi di neoangiogenesi e di metastatizzazione. Dopo terapia con Ciclofosfamide per via orale, il numero di EPC si riduce in modo significativo^(29,33).

Una terapia combinata con antiangiogenetico biologico e farmaco tradizionale a basse dosi è stata tentata con qualche successo sia nel carcinoma ovarico che nel carcinoma mammario.

Conclusioni

I progressi compiuti nella comprensione dello sviluppo neoplastico hanno posto al centro di tale processo il fenomeno della neoangiogenesi come elemento essenziale per la crescita neoplastica e la metastatizzazione.

A seguito di questi progressi si sono sviluppate numerose ricerche volte a inibire o a correggere la neoangiogenesi tumorale, per giungere, in ultima analisi, al controllo della crescita neoplastica.

L'inibizione dell'angiogenesi o della vasculogenesi tumorale è diventata un bersaglio di elezione per la ricerca di nuovi farmaci antitumorali. Le terapie attuali agiscono soprattutto sulla inibizione della neovascolarizzazione bloccando i fattori di crescita specifici o agendo direttamente sulle cellule vascolari neofornate.

Al momento attuale purtroppo nessun agente è risolutivo su questo processo e, soprattutto manca di selettività di azione rispetto ai fenomeni di angiogenesi fisiologica che si verificano quotidianamente nell'organismo degli esseri viventi.

La maggiore selettività di azione è ricercata sia con la scoperta di nuove molecole, sia con la combinazione di più antiangiogenetici, purtroppo a prezzo di tossicità ancora maggiori.

Ai nostri giorni l'inibizione della neoangiogenesi va considerata una cura concreta e utile nella pratica clinica quotidiana in oncologia, ma non risolutiva. Il suo ruolo è di stabilizzare la malattia, di rallentarne la progressione, senza però causare un controllo definitivo della crescita neoplastica.

BIBLIOGRAFIA

1. Folkman J. *Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis*. Semin Oncol. 2002; 29: 15-18.
2. Risau W. *Development and differentiation of endothelium*. Kidney Int Suppl. 1998; 67: S3-S6.
3. Papetti M, Herman IM. *Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis*. Am J Physiol Cell Physiol. 2002; 282: C947-C970.
3. Risau W. *Development and differentiation of endothelium*. Kidney Int Suppl. 1998; 67: S3-S6.
4. Burri PH, Hlushchuk R, Djonov V. *Intussusceptive angiogenesis: Its emergence, its characteristics, and its significance*. Dev Dyn. 2004; 231: 474-488.
5. Patan S. *Vasculogenesis and angiogenesis*. Cancer Treat Res. 2004; 117: 3-32.
6. Hanahan D., Weinberg RZ. *Hallmarks of cancer: the next generation*. Cell. 2011; 144: 646-674.
7. Fong S, Itahana Y, Sumida T, Singh J, Coppe JP, Liu Y, Richards PC, Bennington JL, Lee NM, Debs RJ, Desprez PY. *Id-1 as a molecular target in therapy for breast cancer cell invasion and metastasis*. Proc Natl Acad Sci USA. 2003; 100: 13543-13548.
8. Folkman J. *Antiangiogenesis in cancer therapy--endostatin and its mechanisms of action*. Exp Cell Res. 2006; 312: 594- 607.
9. O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, Chen C, Rosenthal RA, Moses M, Lane WS, Cao Y, Sage EH, Folkman J. *Angiostatin: A novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a lewis lung carcinoma*. Cell. 1994; 79: 315-328.
10. Cao Y. *Opinion: Emerging mechanisms of tumour lymphangiogenesis and lymphatic metastasis*. Nat Rev Cancer. 2005; 5: 735-743.
11. Maun HR, Kirchhofer D, Lazarus RA. *Pseudo-active sites of protease domains: Hgf/met and sonic hedgehog signaling in cancer*. Biol Chem. 2010; 91: 881-892.
12. Rajeev S. Samant and Lalita A. Shevde. *Recent Advances in Anti-Angiogenic Therapy of Cancer*. Oncotarget. 2011; 2: 122-134.
13. Kerbel R, Folkman J. *Clinical translation of angiogenesis inhibitors*. Nat Rev Cancer. 2002; 2: 727-739.
14. Kohler G , Milstein C. *Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity*. Nature. 1975; 256: 495-497.
15. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, Shenkier T, Cella D, Davidson NE. *Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer*. N Engl J Med. 2007; 357: 2666-2676.
16. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, Kurzeder C, du Bois A, Sehouli J, Kimmig R, Stähle A, Collinson F, Essapen S, Gourley C, Lortholary A, Selle F, Mirza MR, Leminin A, Plante M, Stark D, Qian W, Parmar MK, Oza AM. *ICON7 Investigators A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer*. N Engl J Med. 2011; 365: 2484-2496.
17. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, Leighl N, Mezger J, Archer V, Moore N, Manegold C. *Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL*. J Clin Oncol. 2009; 27: 1227-1234. doi: 10.1200/JCO.2007.14.5466.

18. Tabernero J, Van Cutsem E, Lakomy R. *Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer : prespecified subgroup analyses from VELOUR trial.* Eur J. Cancer. 2014; 50: 320-321.
19. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, McArthur G, Judson IR, Heinrich MC, Morgan JA, Desai J, Fletcher CD, George S, Bello CL, Huang X, Baum CM, Casali PG. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006; 368: 1329-1338.
20. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouché O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D. CORRECT Study Group. *Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.* Lancet. 2013; 381: 303-312.
21. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, Nathan P, Staehler M, de Souza P, Merchan JR, Boleti E, Fife K, Jin J, Jones R, Uemura H, De Giorgi U, Harmenberg U, Wang J, Sternberg CN, Deen K, McCann L, Hackshaw MD, Crescenzo R, Pandite LN, Choueiri TK. *Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma.* N Engl J Med. 2013; 369: 722-731.
22. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V. *Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma.* N Engl. J Med. 2008; 359: 378-390.
23. Escudier B, Eisen T, Stadler WM. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma. *Final efficacy and safety results of the Phase III treatment approaches in renal cancer global evolution trial.* J Clin Oncol. 2008; 27: 3312-3318.
24. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, Hohenberger P, Leahy M, von Mehren M, Joensuu H, Badalamenti G, Blackstein M, Le Cesne A, Schöffski P, Maki RG, Bauer S, Nguyen BB, Xu J, Nishida T, Chung J, Kappeler C, Kuss I, Laurent D, Casali PG. *GRID study investigators. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.* Lancet. 2013; 381:295-302.
25. Escudier B, Gore M. *Axitinib for the management of metastatic renal cell carcinoma.* Drugs R D. 2011; 11: 113-126.
26. D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. *Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis.* Proc Natl Acad Sci USA. 1994; 91:4082-4089.
27. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, Kropff M, Petrucci MT, Catalano J, Gisslinger H, Wiktor-Jedrzejczak W, Zodelava M, Weisel K, Cascavilla N, Iosava G, Cavo M, Kloczko J, Bladé J, Beksac M, Spicka I, Plesner T, Radke J, Langer C, Ben Yehuda D, Corso A, Herbein L, Yu Z, Mei J, Jacques C, Dimopoulos MA. *MM-015 Investigators. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma.* N Engl J Med. 2012; 366: 1759-1769.
28. Kamen BA, Rubin E, Aisner J, Glatstein E. *High-time chemotherapy or high time for low dose.* J Clin Oncol. 2000; 18: 2935-2937.
29. Hanahan D, Bergers G, Bergsland E. *Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice.* J Clin Invest. 2000; 105: 1045-1047.

30. Kerbel RS, Kamen BA. *The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy*. Nat Rev Cancer. 2004; 4: 423–436.
30. Colleoni M, Orlando L, Sanna G, Rocca A, Maisonneuve P, Peruzzotti G, Ghisini R, Sandri MT, Zorzino L, Nolè F, Viale G, Goldhirsch A. *Metronomic low-dose oral cyclophosphamide and methotrexate plus or minus thalidomide in metastatic breast cancer: antitumor activity and biological effects*. Ann Oncol. 2006; 17: 232–238.
31. Munzone E, Colleoni M. *Clinical overview of metronomic chemotherapy in breast cancer*. Nat Rev Clin Oncol. 2015; 12: 631–644.
32. Simkens LH, van Tinteren H, May A, ten Tije AJ, Creemers GJ, Loosveld OJ, de Jongh FE, Erdkamp FL, Erjavec Z, van der Torren AM, Tol J, Braun HJ, Nieboer P, van der Hoeven JJ, Haasjes JG, Jansen RL, Wals J, Cats A, Derleyn VA, Honkoop AH, Mol L, Punt CJ, Koopman M. *Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group*. Lancet. 2015; 385: 1843–1852.
33. Kakolyris S, Samonis G, Koukourakis M, Vlachonicolis I, Chalkiadakis G, Kalbakis K, Souglakos I, Agelaki S, Toloudis P, Georgoulas V. *Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer With Prolonged Oral Etoposide*. Am J Clin Oncol. 1998; 21: 505–508.
34. Garcia AA, Hirte H, Fleming G, Yang D, Tsao-Wei DD, Roman L, Groshen S, Swenson S, Markland F, Gandara D, Scudder S, Morgan R, Chen H, Lenz HJ, Oza AM. *Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: a trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital phase II consortia*. J Clin Oncol. 2008; 26: 76–82.

LA MALATTIA DI CROHN DEL TENUE: CI SONO ANCORA PROBLEMI DIAGNOSTICI NEL 2016?

*Angelo Pera, Marco Daperno, Maurizio Cosimato, Alessandro Lavagna,
Rodolfo Rocca*

S.C. Gastroenterologia, A.O. Ordine Mauriziano di Torino, Largo Turati 62, 10128
Torino

Mail: tinapera@yahoo.it

Parole chiave: *Malattia di Crohn*
Endoscopia
Guarigione mucosale
Recidiva post-chirurgica

Key words: *Crohn disease*
Endoscopy
Mucosa recovery
Post-operative recurrence

Riassunto

La malattia di Crohn è una patologia cronica a decorso invalidante che interessa tratti variabili di intestino tenue e del colon. In questo ambito il controllo di malattia limitato all'osservazione clinica si è rivelato insufficiente per il mantenimento a lungo termine del benessere dei pazienti. Negli anni numerose evidenze hanno confermato il significato diagnostico e prognostico delle osservazioni endoscopiche rispetto al decorso della malattia: in presenza di lesioni endoscopiche gravi il decorso è più sfavorevole, mentre in caso di lesioni meno rilevanti o in caso di loro guarigione/scomparsa, il decorso di malattia è significativamente più favorevole. Tuttavia da un lato l'invasività delle procedure endoscopiche, dall'altro la necessità non infrequente di raccogliere informazioni sulle condizioni morfologiche dell'intestino tenue (poco esplorabile endoscopicamente), determinano l'interesse per metodiche alternative e mini-/non-invasive come l'ecografia intestinale e le indagini con RMN e TC. Il dubbio che rimane aperto riguarda l'affidabilità prognostica e diagnostica di tali metodiche di imaging indiretto.

Abstract

Crohn's disease is a chronic disabling disease, involving variably small and large bowel. Disease control based only on clinical observation fails to reach adequate levels of long-term favourable disease course. During past years, several studies confirmed diagnostic and prognostic relevance of endoscopic features: when most severe endoscopic features are outlighted, adverse outcomes are more likely; conversely if mild endoscopic pattern or endoscopic healing are observed, long term outcomes are more favourable. However endoscopic examination is hampered on one side by its intrinsic invasivity, and on another side by a not so infrequent need of information on small bowel morphology (which is little accessible to direct endoscopical examination). Therefore there is a growing interest for alternative and minimal- or non-invasive techniques such as ultrasound scan or NMR or CT scans. There are still issues concerning diagnostic and prognostic reliability of such indirect imaging techniques, when compared to the body of evidence available for endoscopical-clinical correlations.

Introduzione

La malattia di Crohn (MC) è stata segnalata per la prima volta nella sua forma attuale nel 1931, riferendo una casistica di enteriti regionali granulomatose, e quindi caratteristicamente localizzate al tenue, come nella maggior parte dei casi si verifica anche attualmente nella MC.

A partire dalla prima metà del secolo scorso si è assistito a un progressivo incremento di incidenza e prevalenza delle malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD), sia con riferimento alla MC, sia alla colite ulcerosa (UC), con un gradiente di circa 10 volte per la MC, cresciuta da circa 1 a circa 10 nuovi casi/100.000 abitanti/anno, ed una analogo gradiente per l'UC, cresciuta da circa 2-4 a circa 10-15 nuovi casi/100.000 abitanti/anno^(1,2).

Peraltro le IBD sono diventate nel tempo un focus sempre più essenziale della Letteratura scientifica (le pubblicazioni su Pubmed con IBD, MC o UC nel titolo sono passate da meno di 200/anno sino alla metà degli anni '70 a oltre 1.500 pubblicazioni/anno negli ultimi 3 anni)⁽³⁾, ed il principale congresso tematico nel campo, quello della Società scientifica ECCO (European Crohn's and Colitis Organization) è cresciuto dai 350 iscritti della sua prima edizione nel 2006 a oltre 6.250 iscritti nel 2016⁽⁴⁾, diventando rapidamente il terzo congresso mondiale nel campo della Gastroenterologia.

Negli anni, pur rappresentando le IBD un classico esempio di patologie croniche ad etiologia ignota, si è affermato un modello patogenetico che le interpreta come una patologia che si sviluppa per un'anomala risposta immunitaria a fattori ambientali non del tutto noti in individui geneticamente predisposti. All'interno delle IBD così determinate, poi ulteriori fattori genetici più 'sottili' ed ulteriori fattori ambientali di minor peso interagiscono a focalizzare il fenotipo verso la malattia di Crohn o la colite ulcerosa e all'interno della singola patologia favoriscono la polarizzazione verso diversi e specifici fenotipi di malattia (localizzazione, andamento clinico). In realtà anche questo concetto si sta evolvendo, perché le nuove tecnologie genetiche sono riuscite ad identificare nei genome wide scan GWAS, nelle loro meta-analisi e nella raffinazione con immuno-chip sino a 163 loci genetici di suscettibilità a IBD⁽⁵⁾ con significativo linkage alle IBD in generale, o in particolare alla focalizzazione a Crohn o a colite ulcerosa. E più recentemente sono state sviluppate analisi delle mappe di suscettibilità genetica che accomunano le IBD ad alcune altre patologie dis-immuni croniche di ambito Reumatologico o Dermatologico, identificando dei pattern di tipo immunologico che attraversano le usuali barriere tassonomiche delle diverse discipline⁽⁶⁾.

Dal punto di vista terapeutico il panorama delle possibilità si è ampiamente evoluto negli ultimi 20-30 anni: da un lato vi sono le terapie tradizionali, con

lo sviluppo di steroidi a bassa biodisponibilità (in particolare la budesonide per la MC), la più vasta adozione degli immunomodulatori classici (tiopurine e metotrexate), e l'utilizzo degli antibiotici come supporto alle terapie in grado di interferire sulla storia naturale di malattia. Dall'altro sono entrate nella pratica clinica alcune terapie biotecnologiche, in particolare i farmaci anti-TNF-alfa (dal 1999 con dapprima infliximab, e poi con adalimumab per la MC) e del tutto recentemente gli Ab anti-integrine (con il capostipite vedolizumab, approvato proprio nel 2016 anche in Italia)⁽⁷⁾. Inoltre anche in ambito Gastroenterologico negli ultimi anni si è prestata maggiore attenzione all'evoluzione invalidante delle IBD, che determinano una progressione del danno a livello intestinale e più in generale di invalidità, generando anche in questo ambito una nuova attenzione all'utilizzo tempestivo delle terapie in accordo a nuovi paradigmi terapeutici che possano consentire la massimizzazione degli effetti terapeutici attraverso il loro utilizzo all'interno di una finestra di opportunità terapeutica che attualmente viene attivamente ricercata⁽⁹⁾, e con lo sviluppo di modelli di terapia cosiddetta 'treat-to-target', in analogia ad altre branche mediche⁽⁹⁾.

Problemi aperti nell'ambito della diagnostica e dell'imaging della malattia di Crohn

La malattia di Crohn non riconosce ad oggi uno standard diagnostico univoco, ma richiede l'integrazione di caratteristiche cliniche ed anamnestiche, parametri bioumorali, aspetto endoscopico, caratteristiche istologiche, che consentano di raggiungere un elevato grado di probabilità della diagnosi stessa. Le vigenti linee guida europee sottolineano infatti che da un lato l'esame 'cardine' per la diagnosi della MC è rappresentato dall'ileocolonscopia, con il mappaggio istologico dell'ileo terminale e dei diversi segmenti colici⁽¹⁰⁾. Il pattern endoscopico permette assai spesso un'affidabile diagnosi di IBD e la differenziazione tra MC e UC, anche se in caso di colite acuta grave possono esserci più errori diagnostici. Viceversa, affidandosi ai principali elementi diagnostici endoscopici (discontinuità vs continuità delle lesioni endoscopiche, per esempio, oppure aspetto ad acciottolato fortemente più indicativo per malattia di Crohn) è possibile procedere ad una diagnosi differenziale affidabile con un'accuratezza prossima al 90% dei casi ed errori diagnostici che in assenza di acuzie grave si limitano al 4% dei casi⁽¹¹⁾. Inoltre l'utilizzo della tecnica endoscopica permette di procedere al corretto campionamento istologico, che permette al Patologo di supportare correttamente la diagnosi di malattia di Crohn o di colite ulcerosa⁽¹²⁾.

Qual è il rispettivo ruolo dell'endoscopia e dell'imaging nella diagnosi di malattia di Crohn?

La scelta della metodica diagnostica più utile ed opportuna dovrebbe prendere in considerazione il rischio a priori di malattia: a fronte di un elevato rischio a priori di malattia (es. diarrea cronica, calo ponderale, incremento indici flogosi e alterazioni bioumorali, dolore anche notturno), una tecnica diagnostica di conferma si rileva necessaria⁽¹³⁾. All'opposto in caso di basso rischio a priori (es. dolori non notturni, diarrea, non calo ponderale, non o solo minime alterazioni bioumorali), occorre ricorrere a tecniche con elevata specificità per garantire in caso di negatività un adeguato livello di affidabilità della diagnosi negativa.

La valutazione sistematica dei pazienti alla diagnosi con tecniche di imaging per approfondire la localizzazione ed il 'mappaggio' della malattia di Crohn nel tenue viene suggerita, e le tecniche panoramiche (EnteroTC ed EnteroRMN) sarebbero preferibili per il loro approccio attraverso i diversi piani nello spazio, con una preferenza da dedicare alle metodiche prive di radiazioni ionizzanti (e quindi alla RMN). Parallelamente le linee guida suggeriscono l'utilità dell'ecografia delle anse intestinali, anche se il ruolo alla prima diagnosi di questa metodica più diffusamente disponibile sembrerebbe secondario per la minore multiplanarità e la minore sensibilità su alcune determinate sedi (es. digiuno prossimale o comunque in generale il tratto digestivo superiore)⁽¹⁰⁾. Tutte e 3 le tecniche possono essere validi elementi diagnostici per la valutazione di complicanze extraintestinali come ascessi, fistole o stenosi clinicamente rilevanti.

I percorsi diagnostico-terapeutici integrati proposti a livello italiano⁽¹⁴⁾ suggeriscono il ricorso a ecografia delle anse intestinali e a enterorisonanza a complemento della diagnostica endoscopica per la "stadiazione" delle localizzazioni di malattia al suo inizio. La scelta andrebbe operata in base alla disponibilità locali di strumentazione e di operatori esperti in una o l'altra delle tecniche, per cui sarebbe lasciato spazio agli operatori ed alle strutture per la scelta della metodica migliore.

Qual è il rispettivo ruolo dell'endoscopia e delle tecniche di imaging rispetto alla prognosi della malattia di Crohn?

I dati della letteratura hanno consistentemente confermato che la presenza di lesioni endoscopiche gravi (in particolare di ulcere profonde) ed estese identificate con l'endoscopia a livello dell'ileo terminale e del colon rappresentano un fattore di rischio per un decorso maggiormente aggressivo di malattia, gravato da maggiori eventi clinici ed anche da maggiore rischio di colectomia e di insorgenza di patologia fistolizzante perianale 'de novo'⁽¹⁵⁾.

Inoltre è ben riconosciuto, anche dalle linee guida, che in presenza di malattia con localizzazione rettale attiva, soprattutto se con ulcere profonde, il rischio di sviluppare successivamente malattia fistolizzante e di poter incorrere nel seguito della malattia nella necessità di proctectomia con ileostomia definitiva sia significativamente incrementato⁽¹⁰⁾.

Parallelamente esiste un'ampia serie di studi che supportano l'evidenza che per contro alla regressione delle lesioni mucosali osservabili endoscopicamente corrisponda un decorso di malattia più benigno, con minor rischio di recidive⁽¹⁶⁾, minor fabbisogno di farmaci/di loro ottimizzazione soprattutto nelle categorie di soggetti con maggiore aggressività di malattia e pertanto già in terapia con anti-TNF⁽¹⁷⁾, anche perché soprattutto con questa categoria di farmaci è stata dimostrata una significativa maggiore probabilità di raggiungere la guarigione mucosale^(16,17,18,19), con annessi benefici clinici sul medio periodo anche in termini di minori rischi di ospedalizzazione o maggiore probabilità di remissione sostenuta nel tempo in caso di interruzione del trattamento. Ciò detto, persiste una sostanziale difficoltà nell'extrapolare il significato prognostico della presenza di tali lesioni gravi (ovvero della loro risoluzione) a livello colico valutate come sono attraverso la rilevazione endoscopica, rispetto alla possibilità che analoghe osservazioni con analogo valore prognostico possano essere possibili rispetto alle localizzazioni di malattia al tenue, valutate con altre tecniche d'immagine, come l'enteroRMN o l'ecografia intestinale. O ancora semplicemente che le osservazioni delle stesse variabili prognosticamente rilevanti, anche solo considerandole nei segmenti ileocolici, possano avere la stessa rilevanza prognostica anche quando ottenute con tecniche alternative alla più invasiva ileocolonscopia.

Qual è il rispettivo ruolo dell'endoscopia e delle tecniche di imaging nella valutazione e nella prognosi della malattia di Crohn nell'ambito specifico della recidiva post-chirurgica?

Per quanto riguarda il setting della recidiva post-chirurgica della malattia di Crohn, un sistema classificativo correntemente utilizzato nella pratica clinica, indicativo per il suo valore prognostico quando applicato sulla regione anastomotica e preanastomotica in esiti di resezione ileocecale o ileo-colica destra e quando l'esame viene effettuato entro i 6-12 mesi dopo un intervento chirurgico, è rappresentato dallo score di Rutgeerts⁽²⁰⁾. I livelli di recidiva minimi o assenti (gradi i0 ed i1) hanno minimi o quasi nulli rischi che la malattia possa progredire a recidiva anche clinica nei 5 anni successivi (rischio 6% a 5 anni); la categoria i2 presenta un rischio intermedio (27% a 5 anni), mentre rispettivamente il 63% ed il 100% dei pazienti con recidiva di

grado rispettivamente i3 ed i4 hanno probabilità di una recidiva clinica entro il quinto anno dopo l'intervento chirurgico. La principale limitazione dello score di Rutgeerts risiede nell'assenza di una sua formale validazione clinimetrica, ma d'altro canto è diventato uno standard riconosciuto nel campo della valutazione delle terapie per la prevenzione della recidiva post-chirurgica ed è anche un supporto operativo per le decisioni terapeutiche nel paziente standard nella pratica clinica, dopo l'intervento chirurgico. Inoltre è stato dimostrato che il suo utilizzo è discretamente riproducibile anche quando in mano a osservatori relativamente poco esperti⁽²¹⁾.

Dati sperimentali prodotti dal gruppo di studio italiano sulle IBD (IG-IBD) hanno confermato che l'anticipazione dell'osservazione endoscopica ha uguale valore prognostico se anticipata ai 6 mesi post-operatori⁽²²⁾, e questo dato è stato incorporato tanto nelle linee guida europee per la gestione della MC⁽²³⁾, sia nei principali studi clinici, in particolare nello studio POCER, recentemente pubblicato, in cui è stata dimostrata la superiorità di una strategia terapeutica basata sull'osservazione e la variazione attiva del regime terapeutico basato sui rilievi dell'esame endoscopico effettuato a 6 mesi (e classificato in accordo con lo score di Rutgeerts) dall'intervento rispetto a una strategia clinica basata sull'azione terapeutica solo legata al presentarsi di sintomi a livello clinico⁽²⁴⁾.

D'altro canto esiste un'ampia letteratura che dimostrerebbe sostanzialmente pari affidabilità diagnostica delle metodiche mini-/non-invasive per la diagnostica della recidiva post-chirurgica (ecografia intestinale, enteroscopia con videocapsula ed anche enterRMN)⁽²⁵⁾. La domanda clinica che rimane aperta è: è stata dimostrata anche analoga rilevanza prognostica per i rilievi ottenuti con le metodiche di imaging rispetto al rischio della recidiva clinica e chirurgica successiva, o il 'gold-standard' rimane in questo ambito la valutazione endoscopica, come attualmente prescritto dalle linee guida⁽¹⁰⁾?

Qual è il ruolo delle tecniche di imaging nella valutazione del paziente affetto da Crohn durante il follow-up, in presenza di sintomi atipici?

Caratteristicamente i pazienti affetti da MC vengono seguiti prevalentemente su base clinica, con il supporto eventualmente degli esami di laboratorio. Tuttavia da un lato è emersa recentemente la tendenza a trattare approfonditamente i pazienti al di là solo dei sintomi, in quanto vi è un'evidenza crescente che il mero controllo dei sintomi non sia sufficiente ad evitare la progressione di malattia a stadi più complicati e meno trattabili dal punto di vista medico successivamente, e le principali discordanze sono state evidenziate analizzando la presenza di lesioni endoscopiche in soggetti

apparentemente in remissione clinica e osservandone un decorso più aggressivo^(9,13).

Dall'altro canto esistono situazioni cliniche caratteristiche, come la presenza di dolori addominali più o meno rilevanti in presenza di distensione addominale, meteorismo con o senza calo ponderale (dove è rilevante considerare una diagnostica differenziale tra sintomi riferibili a sindrome dell'intestino irritabile –IBS- rispetto alla presenza di stenosi clinicamente e dinamicamente rilevanti), oppure situazioni di flogosi subclinica più fortemente sospetta (per esempio con febbricola non chiaramente imputabile a infezioni intercorrenti, variabilmente associati a dolori addominali soprattutto se atipici e a variabili gradi di incremento dei valori di proteina C reattiva –PCR-, in cui un supporto dell'imaging si rende necessario per verificare le diagnostiche differenziali tra malattia complicata con ascesso endoaddomiale rispetto a pura attività di malattia ovvero a fatti intercorrenti non da riferire alla MC), o ancora più classicamente nella gestione della malattia di Crohn perianale (dove il semplice esame clinico si è manifestato ampiamente inferiore alle tecniche di imaging ed all'esplorazione chirurgica sotto anestesia per la valutazione della complessità dei tramiti, della presenza/assenza di raccolte ascessuali, e per la valutazione dell'attività residua dopo terapia con farmaci biologici).

In tutti questi scenari il clinico tende ad affidarsi ai dati derivanti dalle metodiche di imaging, ma la domanda pertinente in questo ambito potrebbe essere: abbiamo dati sufficienti per basare scelte terapeutiche direttamente sui risultati delle valutazioni dell'imaging? Qual è il valore prognostico dei rilievi ottenuti con l'ecografia intestinale e con le tecniche di RMN? Esiste una relazione di alcuni di questi rilievi con i quadri endoscopici osservati e dimostratamente associati a conseguenze prognosticamente rilevanti?

Conclusioni

L'endoscopia rappresenta un completamento dell'armamentario diagnostico e uno strumento di valutazione prognostica diffusamente utilizzato dal Gastroenterologo. Tuttavia il tentativo di spostare le valutazioni che possono essere ottenute solo con un esame invasivo e con accesso relativamente difficile come l'ileocolonscopia a metodiche di imaging è sempre più diffuso ed auspicato soprattutto dai Gastroenterologi, in particolare per il distretto della malattia di Crohn del tenue, che non è comunque facilmente raggiungibile ed osservabile con l'endoscopia standard. Esistono al riguardo anche specifiche linee guida europee⁽²⁵⁾, ma quanto queste possano essere calate nella pratica reale è un dato da esplorare.

La ricerca clinica degli ultimi 30 anni ha apportato una messe di dati sul

valore diagnostico e prognostico di determinati quadri endoscopici ed anatomico-clinici, e i dati ottenuti con le metodiche di imaging non hanno prodotto in tutti gli ambiti gli stessi risultati: in alcuni ambiti sono risultate assolutamente superiori alle metodiche in uso, in altri hanno dimostrato pari affidabilità ed in altri ancora devono ancora dimostrare un solido ruolo prognostico. Nelle prossime pagine sarà possibile valutare il rilievo ed i dati a supporto dell'utilizzo di queste metodiche da parte di due grandi esperti sul campo.

BIBLIOGRAFIA

1. Timmer A. *Environmental influences on inflammatory bowel disease manifestations. Lessons from epidemiology*. Dig Dis. 2003;21:91-104.
2. Loftus EVJ. *Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences*. Gastroenterology. 2004;126:1504-1517.
3. Pubmed, US National Library of Medicine National Institutes of Health. (Accessed 31/05/2016, 2016, at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/))
4. ECCO congress statistics. (Accessed 02/05/2016, 2016, at <http://www.ecco-ibd.eu/index.php/congresses-events/past-congresses.html>.)
5. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, Lee JC, Schumm LP, Sharma Y, Anderson CA, Essers J, Mitrovic M, Ning K, Cleyne I, Theatre E, Spain SL, Raychaudhuri S, Goyette P, Wei Z, Abraham C, Achkar JP, Ahmad T, Amininejad L, Ananthakrishnan AN, Andersen V, Andrews JM, Baidoo L, Balschun T, Bampton PA, Bittou A, Boucher G, Brand S, Buning C, Cohain A, Cichon S, D'Amato M, De Jong D, Devaney KL, Dubinsky M, Edwards C, Ellinghaus D, Ferguson LR, Franchimont D, Franssen K, Gearry R, Georges M, Gieger C, Glas J, Haritunians T, Hart A, Hawkey C, Hedl M, Hu X, Karlsson TH, Kupcinskas L, Kugathasan S, Latiano A, Laukens D, Lawrance IC, Lees CW, Louis E, Mahy G, Mansfield J, Morgan AR, Mowat C, Newman W, Palmieri O, Ponsioen CY, Potocnik U, Prescott NJ, Regueiro M, Rotter JI, Russell RK, Sanderson JD, Sans M, Satsangi J, Schreiber S, Simms LA, Sventoraityte J, Targan SR, Taylor KD, Tremelling M, Verspaget HW, De Vos M, Wijmenga C, Wilson DC, Winkelmann J, Xavier RJ, Zeissig S, Zhang B, Zhang CK, Zhao H, Silverberg MS, Annesse V, Hakonarson H, Brant SR, Radford-Smith G, Mathew CG, Rioux JD, Schadt EE, Daly MJ, Franke A, Parkes M, Vermeire S, Barrett JC, Cho JH. *Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease*. Nature. 2012;491:119-124.
6. Ellinghaus D, Jostins L, Spain SL, Cortes A, Bethune J, Han B, Park YR, Raychaudhuri S, Pouget JG, Hubenthal M, Folseraas T, Wang Y, Esko T, Metspalu A, Westra HJ, Franke L, Pers TH, Weersma RK, Collip V, D'Amato M, Halfvarson J, Jensen AB, Lieb W, Degenhardt F, Forstner AJ, Hofmann A, Schreiber S, Mrowietz U, Juran BD, Lazaridis KN, Brunak S, Dale AM, Trembath RC, Weidinger S, Weichenthal M, Ellinghaus E, Elder JT, Barker JN, Andreassen OA, McGovern DP, Karlsson TH, Barrett JC, Parkes M, Brown MA, Franke A. *Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci*. Nat Genet. 2016;48:510-518.
7. Danese S, Panes J. *Development of drugs to target interactions between leukocytes and endothelial cells and treatment algorithms for inflammatory bowel diseases*. Gastroenterology. 2014;147:981-9.
8. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, Chowers Y, D'Haens G, Feagan BG, Hibi T, Hommes DW, Irvine EJ, Kamm MA, Loftus EV, Jr., Louis E, Michetti P, Munkholm P, Oresland T, Panes J, Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Sands BE, Schoelmerich J, Schreiber S, Tilg H, Travis S, van Assche G, Vecchi M, Mary JY, Colombel JF, Lemann M. *Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lemann score*. Inflamm Bowel Dis. 2011;17:1415-1422.
9. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, D'Haens G, Dotan I, Dubinsky M, Feagan B, Fiorino G, Gearry R, Krishnareddy S, Lakatos PL, Loftus EV, Jr., Marteau P, Munkholm P, Murdoch TB, Ordas I, Panaccione R, Riddell RH, Ruel J, Rubin DT, Samaan M, Siegel CA, Silverberg MS, Stoker J, Schreiber S, Travis S, Van Assche G, Danese S, Panes J, Bouguen G, O'Donnell S, Pariente B, Winer S, Hanauer S, Colombel JF. *Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target*. Am J Gastroenterol. 2015;110:1324-1338.

10. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, Oechsenkuhn T, Orchard T, Rogler G, Louis E, Kupcinskis L, Mantzaris G, Travis S, Stange E. *The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis*. J Crohns Colitis. 2010;4:7-27.
11. Pera A, Bellando P, Caldera D, Ponti V, Astegiano M, Barletti C, David E, Arrigoni A, Rocca G, Verme G. *Colonoscopy in inflammatory bowel disease. Diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score*. Gastroenterology. 1987;92:181-185.
12. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, Villanacci V, Becheanu G, Borralho Nunes P, Cathomas G, Fries W, Jouret-Mourin A, Mescoli C, de Petris G, Rubio CA, Shepherd NA, Vieth M, Eliakim R. *European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease*. J Crohns Colitis. 2013;7:827-851.
13. Danese S, Fiorino G, Mary JY, Lakatos PL, D'Haens G, Moja L, D'Hoore A, Panes J, Reinisch W, Sandborn WJ, Travis SP, Vermeire S, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. *Development of Red Flags Index for Early Referral of Adults with Symptoms and Signs Suggestive of Crohn's Disease: An IOIBD Initiative*. J Crohns Colitis. 2015;9:601-606.
14. PDTA Nazionali IG-IBD-AMICI. (Accessed 30/05/2016, 2016, at <http://www.ig-ibd.com/medias/168-rapporto-pdta-mici-2014.pdf>.)
15. Allez M, Lemann M, Bonnet J, Cattan P, Jian R, Modigliani R. *Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy*. Am J Gastroenterol. 2002;97:947-953.
16. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, Stokkers P, Hommes D, Rutgeerts P, Vermeire S, D'Haens G. *Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease*. Gastroenterology. 2010;138:463-468.
17. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, Van Assche G, Hoffman I, Van Steen K, Vermeire S, Rutgeerts P. *Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease*. Inflamm Bowel Dis. 2009;15:1295-1301.
18. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P. *Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease*. N Engl J Med. 2010;362:1383-1395.
19. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, Dupas JL, Pillant H, Picon L, Veyrac M, Flamant M, Savoye G, Jian R, Devos M, Porcher R, Paintaud G, Piver E, Colombel JF, Lemann M. *Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped*. Gastroenterology. 2012;142:63-70.
20. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. *Predictability of the postoperative course of Crohn's disease*. Gastroenterology. 1990;99:956-963.
21. Daperno M, Comberlato M, Bossa F, Biancone L, Bonanomi AG, Cassinotti A, Cosentino R, Lombardi G, Mangiarotti R, Papa A, Pica R, Rizzello F, D'Inca R, Orlando A. *Inter-observer agreement in endoscopic scoring systems: preliminary report of an ongoing study from the Italian Group for Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD)*. Dig Liver Dis. 2014;46:969-973.
22. Orlando A, Mocciano F, Renna S, Scimeca D, Rispo A, Lia Scribano M, Testa A, Aratari A, Bossa F, Tambasco R, Angelucci E, Onali S, Cappello M, Fries W, D'Inca R, Martinato M, Castiglione F, Papi C, Annese V, Gionchetti P, Rizzello F, Vernia P, Biancone L, Kohn A, Cottone M. *Early post-operative endoscopic recurrence in Crohn's disease patients: data from an Italian Group for the study of inflammatory bowel disease (IG-IBD) study on a large prospective multicenter cohort*. J Crohns Colitis. 2014;8:1217-1221.
23. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, Guslandi M,

- Oldenburg B, Dotan I, Marteau P, Ardizzone A, Baumgart DC, D'Haens G, Gionchetti P, Portela F, Vucelic B, Soderholm J, Escher J, Koletzko S, Kolho KL, Lukas M, Mottet C, Tilg H, Vermeire S, Carbonnel F, Cole A, Novacek G, Reinshagen M, Tsianos E, Herrlinger K, Bouhnik Y, Kiesslich R, Stange E, Travis S, Lindsay J. *The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations*. J Crohns Colitis. 2010;4:63-101.
24. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, Gorelik A, Liew D, Prideaux L, Lawrance IC, Andrews JM, Bampton PA, Gibson PR, Sparrow M, Leong RW, Florin TH, Geary RB, Radford-Smith G, Macrae FA, Debinski H, Selby W, Kronborg I, Johnston MJ, Woods R, Elliott PR, Bell SJ, Brown SJ, Connell WR, Desmond PV. *Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial*. Lancet. 2015;385:1406-1417.
25. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, Baumgart DC, Danese S, Halligan S, Marincek B, Matos C, Peyrin-Biroulet L, Rimola J, Rogler G, van Assche G, Ardizzone S, Ba-Ssalamah A, Bali MA, Bellini D, Biancone L, Castiglione F, Ehehalt R, Grassi R, Kucharzik T, Maccioni F, Maconi G, Magro F, Martin-Comin J, Morana G, Pendse D, Sebastian S, Signore A, Tolan D, Tielbeek JA, Weishaupt D, Wiarda B, Laghi A. *Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines*. J Crohns Colitis. 2013;7:556-585.

MALATTIA DI CROHN: CLINICA E IMAGING ECOGRAFIA

Teresa Cammarota

Primario Emerito di Radiologia della Città della Salute e della Scienza di Torino
Corso G. Salvemini, 65 – 10095 Grugliasco (TO)
Mail: tcammarota48@hotmail.com

Parole chiave: *Malattia di Crohn*
Ecografia

Key words: *Crohn disease*
Ultrasound

Riassunto

L'Ecografia (EG) occupa attualmente un ruolo ben definito nel protocollo diagnostico delle malattie intestinali, affiancandosi alle indagini endoscopiche e alle altre metodiche di imaging (RM e TC). La EG è l'unica metodica di imaging che associa la possibilità di esaminare la parete intestinale a tutto spessore (non solo il versante mucoso) ed anche gli spazi peri-viscerali e permette l'associazione dei dati morfologici con rilievi di tipo funzionale, cioè la valutazione della motilità peristaltica, della comprimibilità e della spostabilità dei diversi segmenti intestinali. Il segno ecografico principale nella malattia di Crohn è l'ispessimento della parete da 4-5 mm fino a oltre 20 mm, con conservazione della struttura stratificata e prevalente aumento di spessore dello strato iperecogeno sottomucoso (immagine di "target o bersaglio" in scansione trasversa dell'ansa e di "sandwich" in scansione longitudinale) o con struttura ipoecogena e/o disomogenea della parete. Nella malattia di Crohn le indicazioni dell'ecografia si collocano nelle diverse fasi della storia naturale della malattia; le principali sono costituite da: -indagine strumentale di prima istanza nei soggetti con dolore addominale e diarrea, per selezionare i casi sottoporre ad indagini più invasive;- follow-up di pazienti con malattia accertata, per seguirne l'evoluzione, identificare le eventuali complicanze e monitorare la risposta alla terapia; -follow-up dei pazienti operati per la diagnosi precoce delle recidive. In queste diverse

applicazioni l'Ecografia utilizza routinariamente il Color e il Power Doppler per la visualizzazione del macrocircolo della parete intestinali; in casi selezionati l'utilizzo del mezzo di contrasto ecografico (SonoVue) permette la valutazione del microcircolo allo scopo di definire il grado di attività della malattia.

ABSTRACT

Ultrasound currently occupies a well defined role in the diagnostic protocol of intestinal diseases complementing the endoscopic investigations and other imaging modalities (CT and MR). Ultrasound is the only imaging modality that combines the ability to examine the intestinal wall-thickness (not only the mucosal side) and perivisceral spaces and allows the association of morphological data with functional findings like peristaltic motility, the compression and mobility of different intestinal segments. The main US sign in Crohn's disease is the thickening of the wall by 4-5 mm to over 20 mm, with preservation of layered structure and prevailing increase of the echogenic submucosal layer (image of the target in the transverse scanning and image of sandwich in the longitudinal scanning) or structure with hypoechoic and /or inhomogeneity of the wall. In Crohn's disease the indications of ultrasound are placed in the different phases of the natural history of the disease; the main are the following: first instance images in patients with abdominal pain and diarrhea, selection of the cases to be subjected to more invasive investigations; follow-up of patients with established disease, to follow its evolution, possible complications evaluation and monitoring of the response to therapy; follow-up of patients underwent surgery for early detection of relapses. In these different applications, US routinely uses the color and power Doppler for the visualization of the macrocirculation of the intestinal wall; in selected cases the use of contrast medium (SonoVue) allows the assessment of the macrocirculation in order to define the degree of disease activity.

La Ecografia (EG), ritenuta per molti anni metodica non idonea allo studio del tubo digerente a causa del contenuto gassoso che provoca dispersione del fascio ultrasonico, occupa attualmente un ruolo ben definito nel protocollo diagnostico delle malattie intestinali, affiancandosi alle indagini endoscopiche e alle altre metodiche di imaging (RM e TC).

La EG è l'unica metodica di imaging che associa le due seguenti caratteristiche:

1. la possibilità di esaminare la parete intestinale a tutto spessore (non solo il versante mucoso) ed anche gli spazi peri-viscerali;
2. l'associazione dei dati morfologici con rilievi di tipo funzionale, cioè la valutazione della motilità peristaltica, della comprimibilità e della spostabilità dei diversi segmenti intestinali.

La condizione più favorevole alla esplorazione ecografica è la presenza di contenuto liquido nell'ansa intestinale: è possibile infatti identificare con chiarezza, anche in condizioni normali, i 5 strati anatomici della parete, che dalla mucosa alla sierosa si presentano alternativamente iperecogeni ed ipoecogeni. Lo spessore parietale viene considerato normale fino a 3-4 mm: tale limite si sposta a 5-6 mm per le pareti del retto, a livello delle quali si possono identificare, con sonda endocavitaria, 7 strati per lo sdoppiamento dello strato muscolare ipoecogeno (fibre circolari e longitudinali).

La malattia di Crohn (MC) interessa, nella maggior parte dei casi, l'ileo terminale (85%) e/o il colon (25%); più rare (5%) sono le localizzazioni duodenali, mentre del tutto eccezionali sono le localizzazioni gastriche. Il processo flogistico è caratterizzato da infiltrazione granulomatosa transmurale, con formazioni di ulcere, stenosi e fistole e con possibile evoluzione verso l'estensione extramurale, che porta alla formazione di raccolte ascessuali e all'interessamento di strutture contigue, in particolare della vescica; frequente è il coinvolgimento del mesentere e la presenza di adenopatie.

Il reperto ecografico principale nella MC è rappresentato dall'ispessimento della parete >3-4 mm fino a oltre 20 mm, con prevalente aumento di spessore dello strato iperecogeno sottomucoso, che configura l'immagine di "target o bersaglio" in scansione trasversa dell'ansa e di "sandwich" in scansione longitudinale^(1,2,3). Nella MC le indicazioni dell'ecografia si collocano nelle diverse fasi della storia naturale della malattia; le principali sono costituite da⁽⁴⁾:

- indagine strumentale di prima istanza nei soggetti con dolore addominale e diarrea, per selezionare i casi sottoporre ad indagini più invasive;

- follow-up di pazienti con malattia accertata, per seguirne l'evoluzione, identificare le eventuali complicanze e monitorare la risposta alla terapia;
- follow-up dei pazienti operati per la diagnosi precoce delle recidive.

In queste diverse applicazioni la Ecografia utilizza routinariamente il Color e il Power Doppler per la visualizzazione del macrocircolo della parete intestinale^(5,6,7); in casi selezionati l'utilizzo del mezzo di contrasto ecografico (SonoVue) permette la valutazione del microcircolo allo scopo di definire il grado di attività della malattia^(8,9,10).

Dall'inizio degli anni 2000 l'accuratezza diagnostica della EG nella diagnosi, stadiazione e follow-up della MC ed il controllo dei pazienti operati è correlata nella letteratura mondiale con quella della RM, rispetto alla quale presenta valori quasi sovrapponibili e piuttosto elevati; solo nella definizione della sede e dell'estensione del segmento intestinale interessato dalla patologia e nella diagnostica delle localizzazioni all'ileo prossimale o al retto la RM risulta più accurata della EG^(11,12,13,14).

Il ruolo della TC è ormai quasi esclusivamente limitato alla diagnostica delle complicanze della MC (fistole, ascessi, stenosi) con quadro clinico di addome acuto o sub-acuto. Nella MC è attualmente ben definito il ruolo della EG nelle diverse fasi dell'iter clinico.

Diagnosi – In presenza di sintomi addominali, più o meno suggestivi di IBD, è indicata come prima metodica di imaging la EG, che, oltre all'esame standard dell'addome superiore e inferiore, deve focalizzarsi sull'intestino, secondo una metodologia ormai consolidata, che per una corretta esecuzione, richiede un adeguato training dell'operatore.

Dalla fine degli anni '70, quando sono comparsi i primi studi in letteratura, ad oggi sono numerosissimi gli articoli che hanno valutato l'accuratezza dell'EG nella diagnosi della MC^(1,2,3,4) e che da un decennio all'altro hanno visto la metodica di base arricchirsi di nuovi avanzamenti tecnologici, dal Color-Power Doppler ai Mezzi di contrasto^(7,8,9) fino alla più recente Elastografia^(15,16). Una buona parte della letteratura, soprattutto dell'ultimo decennio, riguarda studi di correlazione tra la EG e le altre metodiche diagnostiche (TC, RM, Endoscopia)^(11,12,13,14) e fra tutte queste ed i dati clinici e laboratoristici.

In questi lavori la EG dimostra accuratezza equivalente alla RM, che risulta più precisa solo nella definizione dell'estensione della MC e nella valutazione delle localizzazioni digiunali e ileali prossimali; la TC non è più praticamente utilizzata in fase diagnostica, se non in assenza di un Servizio di EG e/o di RM con adeguata esperienza.

In fase diagnostica, la EG permette di valutare la sede della malattia, l'estensione del segmento interessato, lo spessore e l'ecostruttura della parete intestinale, la presenza e l'entità della vascolarizzazione intraparietale, la eventuale estensione extraparietale della flogosi, con interessamento del mesentere e con presenza di adenopatie, di raccolte e di versamento libero.

Già al momento della prima diagnosi di MC, può essere importante definire il grado di attività della malattia, che si basa in primo luogo sui dati clinico-laboratoristici, schematizzati in score come il CDAI, ma che ormai non può prescindere dal supporto delle metodiche di imaging, in particolare della EG e della RM.

La EG ha utilizzato a questo scopo negli anni diversi parametri: spessore e struttura della parete, Ecodoppler dell'arteria mesenterica superiore (valutazione dell'indice di resistenza – IR)⁽⁵⁾, Color Power Doppler per la valutazione della vascolarizzazione intraparietale^(6,7), utilizzo dei mezzi di contrasto per la valutazione del microcircolo della parete^(8,9,10). Attualmente il Color Power Doppler rientra nell'esame ecografico di routine dell'intestino, mentre l'impiego del mezzo di contrasto ecografico (SonoVue) è limitato a casi selezionati, in particolare nelle situazioni di discrepanza tra i dati clinici ed i dati laboratoristici.

Follow up – la EG è senz'altro l'indagine più adeguata nel follow-up della malattia, in quanto associa la non invasività ad elevata accuratezza e rappresenta un valido sostegno allo Specialista, che la associa ai dati clinici e laboratoristici per modulare nella maniera più corretta il management, soprattutto terapeutico⁽¹⁷⁾. Non esiste in letteratura un protocollo di frequenza dei controlli ecografici, che lo Specialista richiede in base ai dati in suo possesso.

La EG di follow up rivaluta, rispetto all'esame di riferimento, l'estensione della malattia, lo spessore e l'ecostruttura della parete, con l'utilizzo del Color Power Doppler, e l'eventuale coinvolgimento dei tessuti periviscerali, con la dimostrazione dell'ispessimento del meso, della presenza di adenopatie, di raccolte, di versamento libero e dell'interessamento di organi limitrofi, in particolare della vescica. Anche nella diagnosi di tali complicanze la EG presenta nella letteratura elevata accuratezza^(18,19,20,21); la TC trova indicazione nei casi più complessi, ove il bilancio spaziale più preciso sia necessario al Chirurgo.

Molto importante la diagnosi di stenosi e la differenziazione tra le forme flogistiche e le forme fibrotiche per l'orientamento terapeutico.^(7,8,9,22)

Nel follow-up post-chirurgico la EG ha trovato recentemente un ulteriore ruolo di tipo prognostico sulla eventuale recidiva in base allo spessore ed alle

caratteristiche di vascolarizzazione della parete intestinale^(23,24,25,26): si tratta di studi ancora preliminari, ma certo meritevoli di convalida in casistiche più numerose, eventualmente in trial clinici: il dato prognostico ha infatti una importante ricaduta sul management del paziente, per quanto riguarda la frequenza dei controlli clinici ed ecografici e la terapia.

BIBLIOGRAFIA

1. Sonnenberg A, Erckenbrecht J, Peter P, Niederau C. *Detection of Crohn's disease by ultrasound*. Gastroenterology. 1982;83:430-434.
2. Cammarota T, Pera A, Bellando P, Astegiano M, Comino E. *Echotomography in the diagnosis of Crohn's disease*. Radiol Med. 1985;71:597-601.
3. Cammarota T, Sarno A, Robotti D, Bonenti G, Debani P, Versace K, Astegiano M, Pera A. *US evaluation of patients affected by IBD: how to do it, methods and findings*. Eur J Radiol. 2009; 69:429-437.
4. Astegiano M, Bresso F, Cammarota T, Sarno A, Robotti D, Demarchi B, Sostegni R, Macchiarella V, Pera A, Rizzetto M. *Abdominal pain and bowel dysfunction: diagnostic role of intestinal ultrasound*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001;13:927-931.
5. Maconi G, Parente F, Bollani S, Imbesi V, Ardizzone S, Russo A, Bianchi Porro G. *Factors affecting splanchnic hemodynamics in Crohn's disease: a prospective controlled study using Doppler ultrasound*. Gut. 1998;43:645-650.
6. Cammarota T, Sarno A, Robotti D, Olivieri G, Debani P. *Intestino: Malattia di Crohn*. In "Eco-color Doppler vascolare", 2006: 1007 – 1013, Ed.Minerva Medica, Torino.
7. Spalinger J, Patriquin H, Miron MC, Marx G, Herzog D, Dubois J, Dubinsky M, Seidman EG. *Doppler US in patients with Crohn disease: vessel density in the diseased bowel reflects disease activity*. Radiology. 2000;217:787-791.
8. Robotti D, Cammarota T, Debani P, Sarno A, Astegiano M. *Activity of Crohn disease: value of Color-Power-Doppler and contrast-enhanced ultrasonography*. Abdom Imaging. 2004;29:648-652.
9. Serra C, Menozzi G, Labate AM, Giangregorio F, Gionchetti P, Beltrami M, Robotti D, Fornari F, Cammarota T. *Ultrasound assessment of vascularization of the thickened terminal ileum wall in Crohn's disease patients using a low-mechanical index real-time scanning technique with a second generation ultrasound contrast agent*. Eur J Radiol. 2007;62:114-121.
10. Girlich C, Jung EM, Huber E, Ott C, Iesalnieks I, Schreyer A, Schacherer D. *Comparison between preoperative quantitative assessment of bowel wall vascularization by contrast-enhanced ultrasound and operative macroscopic findings and results of histopathological scoring in Crohn's disease*. Ultraschall Med. 2011;32:154-159.
11. Ziech ML, Hummel TZ, Smets AM, Nievelstein RA, Lavini C, Caan MW, Nederveen AJ, Roelofs JJ, Bipat S, Benninga MA, Kindermann A, Stoker J. *Accuracy of abdominal ultrasound and MRI for detection of Crohn disease and ulcerative colitis in children*. Pediatr Radiol. 2014;44:1370-1378.
12. Schreyer AG, Menzel C, Friedrich C, Poschenrieder F, Egger L, Dornia C, Schill G, Dendl LM, Schacherer D, Girlich C, Jung EM. *Comparison of high-resolution ultrasound and MR-enterography in patients with inflammatory bowel disease*. World J Gastroenterol. 2011;17:1018-1025.
13. Castiglione F, Mainenti PP, De Palma GD, Testa A, Bucci L, Pesce G, Camera L, Diaferia M, Rea M, Caporaso N, Salvatore M, Rispo A. *Noninvasive diagnosis of small bowel Crohn's disease: direct comparison of bowel sonography and magnetic resonance enterography*. Inflamm Bowel Dis. 2013;19:991-998.

14. Malagò R, D'Onofrio M, Mantovani W, D'Alpaos G, Foti G, Pezzato A, Caliari G, Cusumano D, Benini L, Pozzi Mucelli R. *Contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) vs. MRI of the small bowel in the evaluation of Crohn's disease activity*. Radiol Med. 2012;117:268-281.
15. Dillman JR, Stidham RW, Higgins PD, Moons DS, Johnson LA, Keshavarzi NR, Rubin JM. *Ultrasound shear wave elastography helps discriminate low-grade from high-grade bowel wall fibrosis in ex vivo human intestinal specimens*. J Ultrasound Med. 2014;33:2115-2123.
16. Baumgart DC, Müller HP, Grittner U, Metzke D, Fischer A, Guckelberger O, Pascher A, Sack I, Vieth M, Rudolph B. *US-based Real-time Elastography for the Detection of Fibrotic Gut Tissue in Patients with Strictureing Crohn Disease*. Radiology. 2015;275:889-899.
17. Moreno N, Ripollés T, Paredes JM, Ortiz I, Martínez MJ, López A, Delgado F, Moreno-Osset E. *Usefulness of abdominal ultrasonography in the analysis of endoscopic activity in patients with Crohn's disease: changes following treatment with immunomodulators and/or anti-TNF antibodies*. J Crohns Colitis. 2014;8:1079-1087.
18. Gasche C, Moser G, Turetschek K, Schober E, Moeschl P, Oberhuber G. *Transabdominal bowel sonography for the detection of intestinal complications in Crohn's disease*. Gut. 1999;44:112-117.
19. Kohn A, Cerro P, Milite G, De Angelis E, Prantera C. *Prospective evaluation of transabdominal bowel sonography in the diagnosis of intestinal obstruction in Crohn's disease: comparison with plain abdominal film and small bowel enteroclysis*. Inflamm Bowel Dis. 1999;5:153-157.
20. Maconi G, Sampietro GM, Parente F, Pompili G, Russo A, Cristaldi M, Arborio G, Ardizzone S, Matacena G, Taschieri AM, Bianchi Porro G. *Contrast radiology, computed tomography and ultrasonography in detecting internal fistulas and intra-abdominal abscesses in Crohn's disease: a prospective comparative study*. Am J Gastroenterol. 2003;98:1545-1555.
21. Neye H, Ensberg D, Rauh P, Peitz U, Mönkemüller K, Treiber G, Klauck S, Malfertheiner P, Rickes S. *Impact of high-resolution transabdominal ultrasound in the diagnosis of complications of Crohn's disease*. Scand J Gastroenterol. 2010;45:690-695.
22. Lenze F, Wessling J, Bremer J, Ullerich H, Spieker T, Weckesser M, Gonschorrek S, Kannengiesser K, Rijcken E, Heidemann J, Luegering A, Schober O, Domschke W, Kucharzik T, Maaser C. *Detection and differentiation of inflammatory versus fibromatous Crohn's disease strictures: prospective comparison of 18F-FDG-PET/CT, MR-enteroclysis, and transabdominal ultrasound versus endoscopic/histologic evaluation*. Inflamm Bowel Dis. 2012;18:2252-2260.
23. Cammarota T, Ribaldone DG, Resegotti A, Repici A, Danese S, Fiorino G, Sarno A, Robotti D, Deboni P, Bonenti G, Pellicano R, Andrealli A, Sapone N, Simondi D, Bresso F, Astegiano M. *Role of bowel ultrasound as a predictor of surgical recurrence of Crohn's disease*. Scand J Gastroenterol. 2013;48:552-555.
24. Ercole E, Rigazio C. *Role of bowel ultrasound in the management of postoperative Crohn's disease*. World J Gastrointest Pathophysiol. 2014;5:457-461.

25. Ribaldone DG, Cammarota T, Resegotti A, Sarno A, Robotti D, Deboni P, Bonenti G, Bresso F, Pellicano R, Adriani A, Sguazzini C, Reggiani S, Astegiano M. *Power Doppler sonography to predict the risk of surgical recurrence of Crohn's disease*. J Ultrasound. 2014;18:51-55.
26. Ribaldone DG, Cammarota T, Resegotti A, Astegiano M. *A preserved stratified pattern of the bowel wall 1 year after major surgery does not influence the surgical recurrence of Crohn's disease*. Ir J Med Sci. 2016;185:269-270.

ENTEROGRAFIA-RM NEL MORBO DI CROHN

Stefano Cirillo, Antonio Tribunella

Dipartimento Strutturale Diagnostica e Servizi, A.O. Ordine Mauriziano di Torino,
Ospedale Umberto I° di Torino
Mail: scirillo@mauriziano.it

Parole chiave: *Morbo di Crohn*
Intestino tenue
Enterografia-RM
Stenosi ileali

Key words: *Crohn disease*
Small bowel
MR Enterography
Ileal stenosis

Riassunto

Tradizionalmente, lo studio dell'intestino tenue veniva eseguito con tecniche contrastografiche di radiologia tradizionale quali il transito ed il clisma del tenue. Questi metodi sono stati successivamente sostituiti da tecniche di imaging che consentono valutazioni relative non soltanto al versante mucoso ma anche all'estensione in profondità della malattia. Attualmente, la risonanza magnetica (RM) rappresenta la metodica di imaging primaria nella valutazione della malattia di Crohn sia per la stadiazione, sia per il follow-up. Essa fornisce informazioni importanti circa la presenza di infiammazione e di complicanze intestinali, di manifestazioni correlate alla malattia extra-intestinale ed ha un ruolo fondamentale nella pianificazione del trattamento medico o chirurgico. La risonanza magnetica mirata allo studio del piccolo intestino può essere eseguita mediante enterografia o enteroclisi, preferendo la prima in quanto tecnica meno invasiva. Eseguendo l'enterografia-RM è possibile ottenere risultati paragonabili a quelli ottenuti con l'endoscopia in termini di identificazione e di valutazione dell'attività della malattia. Il vantaggio di questa tecnica è quello di non essere invasiva, di presentare una elevata risoluzione di contrasto dei tessuti e di non utilizzare radiazioni ionizzanti. La tecnica

entero-RM comprende la distensione del piccolo intestino mediante utilizzo di mezzi di contrasto per via orale. L'enterografia-RM permette, inoltre, di valutare l'ispessimento della parete intestinale (identificando tutti gli strati parietali) e l'estensione del processo patologico in profondità. Si può valutare la presenza di ulcere transmurali, l'ipertrofia fibro-adiposa del mesentere, l'eventuale presenza di raccolte addominali e di linfonodi. L'obiettivo è stabilire la reale portata della malattia ed il suo stadio di attività, valutare la risposta al trattamento medico e caratterizzare le complicanze correlate alla malattia stessa. Il ruolo della TC è riservato alla valutazione delle complicanze acute quali perforazioni, occlusioni ed ascessi. La RM dell'addome inferiore è utile per la valutazione di eventuali fistole peri-anali.

Abstract

Traditionally, small intestine study was performed with traditional contrastographic radiological techniques. These methods have been replaced by the transverse imaging techniques that allow evaluations not only of the mucosal side but also of the extension of extraluminal disease. Currently, MR imaging has become the primary imaging modality in the assessment of Crohn's disease (CD) both at staging and follow-up. This diagnostic test, which can provide valuable information regarding the presence of intestinal inflammation and complications and extra-intestinal disease related manifestations, has the potential to impact directly both medical and surgical decision making. MR imaging of the small bowel may be performed with enterography or enteroclysis. There is a general preference among radiologists for performing enterography over enteroclysis because this is a less invasive technique. By performing MR enterography (MRE), it is possible to obtain results comparable to those obtained with endoscopy in terms of disease activity's identification and assessment. The advantage of this technique is to be non-invasive, superior soft tissue contrast and lack of ionizing radiation. MRE technique includes distention of the small bowel with oral contrast media. MRE allows to evaluate the thickening of the bowel wall (identifying all of the parietal layers) and the extension of the pathological process in depth. It can also assess the presence of transmural ulcers, the fibro-adipose hypertrophy of the mesentery, abdominal collections and lymph nodes. The aim is to establish the true extent of disease involvement, subjectively and objectively assessing response to medical treatment and accurately characterizing disease-related complications. MRE is increasingly utilized to evaluate disease activity and response to therapy as an imaging complement to clinical indices or endoscopy. The role of the CT is to evaluate the acute complications such as perforations, occlusions, abscesses. The lower abdomen MR is useful for evaluating the peri-anal fistula.

Nel morbo di Crohn il piccolo intestino è sempre stato un segmento difficile da esplorare a causa della sua lunghezza, della tortuosità e della mobilità delle anse. Fino a circa quindici anni fa lo studio dell'intestino tenue è stato eseguito con metodiche contrastografiche di radiologia tradizionale quali: il transito ed il clisma del tenue.

Per la RM e la TC il piccolo intestino è stato un campo di applicazione inesplorato per molti anni. Il miglioramento tecnologico di tali apparecchiature (soprattutto per quanto riguarda la risonanza magnetica con l'introduzione delle sequenze dedicate) e l'utilizzo di mezzi di contrasto per os hanno permesso lo sviluppo delle tecniche RM e TC finalizzate allo studio dell'intestino nei pazienti con morbo di Crohn, al punto tale da sostituire pressoché totalmente gli esami contrastografici tradizionali.

Se in passato gli esami contrastografici tradizionali consentivano la visualizzazione della patologia dal versante mucoso, il grande vantaggio delle tecniche TC ed RM è stato quello di consentire l'identificazione degli strati della parete e la visualizzazione del processo patologico in profondità e di valutare, inoltre, l'estensione extra-parietale, permettendo la visualizzazione del mesentere, degli organi limitrofi e dei linfonodi. Pertanto, tali metodiche consentono, nel paziente con morbo di Crohn, un preciso bilancio di estensione della malattia⁽¹⁾.

Al fine di eseguire correttamente l'esame, l'elemento essenziale è una buona distensione delle anse intestinali, in quanto la presenza di anse non distese può impedire l'identificazione di lesioni focali o mimare la presenza di ispessimenti patologici ove questi non siano presenti. La corretta distensione può essere ottenuta mediante somministrazione di mezzo di contrasto attraverso sondino naso-digiunale (Enteroclisi) o per via orale (Enterografia).

Un mezzo di contrasto valido dovrebbe avere le seguenti caratteristiche: determinare una distensione uniforme del tratto gastro-intestinale sino a livello dell'ilo terminale; mantenere invariate le caratteristiche di contrasto durante il transito nel lume intestinale; non subire nessun assorbimento intestinale; essere totalmente escreto dal tratto gastro-intestinale; essere sicuro ed avere una buona compliance con il paziente. Ad oggi, in commercio, non esistono mezzi di contrasto in grado di rispondere a tutte le caratteristiche sopra descritte; tra quelli presenti, i mezzi di contrasto con le caratteristiche migliori sono quelli bifasici (iso-osmolari o iper-osmolari). Tra questi rientrerebbe anche l'acqua che non viene utilizzata in quanto va in contro ad assorbimento intestinale e non consente una ottimale distensione delle anse.

Nella valutazione del confronto tra enteroclisi ed enterografia i dati

riportati in letteratura dimostrano che non esiste una differenza significativa in termini di sensibilità tra le due metodiche, pertanto, in considerazione della non invasività e della sostanziale sovrapposizione di accuratezza diagnostica, è preferita l'enterografia (sia essa TC o RM)^(2,3).

Nello studio del morbo di Crohn, l'obiettivo principale dell'esame enterografico è di identificare gli ispessimenti parietali, i tratti stenotici o sovradistesi, l'aspetto pseudo-nodulare della mucosa, la presenza di ulcere trans-murali, l'ipertrofia fibro-adiposa e l'ipervascolarità del mesentere, la presenza di raccolte e di adenopatie.

In base ai dati riportati in letteratura, tra le due metodiche enterografiche non esistono importanti differenze in termini di accuratezza diagnostica nell'identificazione dei segni sopra descritti; si ritiene più indicato utilizzare l'entero-RM per motivi protezionistici, essendo soggetti prevalentemente giovani e sottoposti a follow-up periodici⁽⁴⁾. Confrontando l'entero-TC con l'entero-RM, occorre precisare che quelli che potrebbero essere intesi come "limiti" della entero-RM, rappresentati da una ridotta risoluzione spaziale e temporale e da uno ridotto spessore di strato, in realtà non si traducono in un aumento della sensibilità e specificità dell'entero-TC e di conseguenza non rappresentano un motivo valido per il quale propendere verso l'esame TC.

L'enterografia-RM, oltre a non utilizzare radiazioni ionizzanti, grazie alla sua superiore risoluzione di contrasto, permette differenziare i tratti di ileo stenotici su prevalente base fibrotica da quelli edematoso-infiammatori, consentendo di selezionare i pazienti candidati alla terapia medica rispetto a quelli da inviare alla chirurgia. Le indicazioni all'entero-RM, ad oggi, sono fondamentalmente legate alla stadiazione di malattia e al follow-up.

Per quanto riguarda la stadiazione è necessario precisare che la sensibilità della metodica è estremamente variabile a seconda della sede della localizzazione di malattia. Infatti, l'entero-RM presenta una sensibilità del 97% nel riconoscimento di localizzazioni a livello dell'ileo distale ed ileo-colico, mentre la sensibilità della metodica si riduce in modo evidente a livello dell'ileo prossimale e del digiuno (58%). L'utilizzo dell'entero-RM nel follow-up, si basa fondamentalmente nella differenziazione di malattia in fase attiva/cronica, nella valutazione del grado di attività e nella identificazione delle recidive post-chirurgiche in particolare a livello dell'anastomosi^(5,6). Nel caso di presenza di malattia in fase attiva l'entità di enhancement parietale risulta essere uno dei segni più significativi, così come il pattern dell'enhancement stesso (ad esempio, quello transmurale è indicativo di malattia in fase attiva)⁽⁷⁻¹⁰⁾. L'entero-RM non riveste un ruolo significativo nella diagnosi del morbo di Crohn come nella valutazione della risposta al trattamento terapeutico delle lesioni mucosali.

Nello studio delle complicanze la scelta della metodica da utilizzare è strettamente dipendente dalla sintomatologia del paziente e dal sospetto clinico; di fronte ad un processo acuto (ascesso, occlusione o eventuale perforazione) l'indagine di prima istanza rimane l'esame TC condotto in modo tradizionale. Per la diagnosi delle fistole, l'entero-RM presenta una buona sensibilità nella identificazione di fistole entero-cutanee, enterovesicali e con muscolo ileopsoas. Maggiori problematiche si presentano nella diagnosi di fistole entero-enteriche ed entero-coliche.

Per lo studio delle complicanze perianali (fistole, ascessi) l'indagine RM, grazie alla sua elevata risoluzione di contrasto, rappresenta la metodica di prima istanza; per tale indicazione l'indagine deve essere eseguita con tecnica tradizionale (RM morfologica), mirata allo studio dello scavo pelvico e del piano perineale, senza sovradistensione delle anse ileali con mezzo di contrasto per os. La presenza di complicanze (fistole, stenosi, flemmoni e ascessi) è stato dimostrato avere implicazioni rilevanti nella scelta delle opzioni terapeutiche ed è pertanto fondamentale riconoscerle. In conclusione, l'enterografia-RM, nell'iter diagnostico del paziente con morbo di Crohn, ha sostituito completamente gli esami contrastografici di radiologia tradizionale, svolgendo un ruolo fondamentale nel bilancio di estensione di malattia, in particolare in previsione di un intervento chirurgico⁽¹⁴⁾. Essa appare, inoltre, indispensabile nel monitoraggio dei pazienti con sintomatologia sub-acuta per la valutazione dello stato di attività di malattia o per l'identificazione di eventuali complicanze.

L'esame TC rimane, invece, la metodica di prima istanza nel paziente con sintomatologia acuta e sospette complicanze quali ascessi e occlusioni. e documentarle^(11,12,13).

BIBLIOGRAFIA

1. Schreyer A.G, Seitz J, Feuerbach S, Rogler S, Herfarth H. *Modern imaging using computer tomography and magnetic resonance imaging for inflammatory bowel disease (IBD)*. Inflamm Bowel Disease 2004; 10: 45-54.
2. Wold PB, Fletcher JG, Johnson CD, Sandborn WJ. *Assessment of small bowel Crohn's disease: non invasive peroral CT-enterography compared with other imaging methods and endoscopy—feasibility study*. Radiology 2003; 229: 275-281.
3. Negaard A Paulsen V, Sandvik L, Berstad AE, Borthne A, Try K, Lygren I Storaas T, Klow NE. *A prospective randomized comparison between two MRI studies of the small bowel in Crohn's disease, the oral contrast method and MRI enteroclysis*. Eur. Radiol 2007; 17: 2294-2301.
4. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, Stoker J. *Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy and CT: Meta-analysis of prospective studies*. Radiology 2008; 247: 64-79.
5. Yuksel ES, Ipek S, Topal F, Koç G, Akpınar Z, Slaughter JC, Oyar O, Unsal B. *Assessment of presence and grade of activity in ileal Crohn's disease*. Turk J Gastroenterol 2014; 25: 264-270.
6. Rimola J, Rodriguez S, Garcia-Bosch O, Ordas I, Ayala E, Aceituno M, Pellise M, Ayuso C, Ricart E, Donoso L, Panés J. *Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease*. Gut 2009; 58: 1113-1120.
7. Malagò R, D'Onofrio M, Mantovani W, D'alpaos G, Foti G, Pezzato A, Caliarì G, Cusumano D, Benini L, Pozzi Mucelli R. *Contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) vs. MRI of the small bowel in the evaluation of Crohn's disease activity*. Radiol Med. 2012; 117: 268-281.
8. Amzallag-Bellenger E, Oudjit A, Ruiz A, Cadiot G, Soyer PA, Hoeffel CC. *Effectiveness of MR Enterography for the Assessment of Small-Bowel Disease beyond Crohn Disease*. Radiographics 2012; 32: 1423-1444.
9. Sinha R, Rajiah P, Murphy P, Hawker P, Sanders S. *Utility of high-resolution MR imaging in demonstrating transmural pathologic changes in Crohn disease*. Radiographics. 2009; 29: 1847-1867.
10. Tolan DJ, Greenhalgh R, Zealley IA, Halligan S, Taylor SA. *MR enterographic manifestations of small bowel Crohn disease*. Radiographics. 2010; 30: 367-384.
11. Vilela EG, Torres HO, Martins FP, Ferrari Mde L, Andrade MM, Cunha AS. *Evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease and ulcerative colitis*. World J Gastroenterol. 2012; 18: 872-881.
12. Gee MS, Harisinghani MG. *MRI in patients with Inflammatory Bowel Disease*. J Magn Reson Imaging. 2011; 33: 527-534.
13. Mentzel HJ, Reinsch S, Kurzai M, Stenzel M. *Magnetic Resonance Imaging in children and adolescents with chronic Inflammatory Bowel Disease*. World J Gastroenterol. 2014; 20: 1180-1191.
14. Spinelli A, Fiorino G, Bazzi P, Sacchi M, Bonifacio C, De Bastiani S, Malesci A, Balzarini L, Peyrin-Biroulet L, Montorsi M, Danese S. *Preoperative magnetic resonance enterography in predicting findings and optimizing surgical approach in Crohn's disease*. J Gastrointest Surg 2014; 18: 83-90.

NEW STRATEGIES IN THE FIGHT AGAINST DOPING

Paolo Borrione

Università degli Studi di Roma "Foro Italico", Piazza Lauro de Bosis 15,
00135 Roma
Centro Regionale Antidoping "A. Bertinaria", Regione Gonzole 10/1,
10043 Orbassano (TO)
Mail: paolo.borrione@uniroma4.it

Parole chiave: *Doping*
Passaporto biologico
Atleti

Key words: *Doping*
Biological passport
Athletes

Riassunto

I progressi della biotecnologia portano le aziende farmaceutiche a commercializzare continuamente nuovi farmaci ed un numero significativo di queste nuove molecole sono proteine ricombinanti o peptidi simili nella struttura, ed in alcuni casi anche identici, a quelli di produzione endogena. L'identificazione di tali sostanze nei fluidi biologici può essere difficile o addirittura impossibile in alcuni casi. Inoltre, la rilevazione dell'abuso di tali sostanze è ulteriormente complicata dal controllo medico degli atleti nonché dalla continua sofisticazione dei protocolli di doping. Pertanto, i test antidoping durante la competizione rivestono un ruolo progressivamente sempre più marginale. La strategia ottimale per ottenere un test delle urine positivo richiede da una parte di poter essere effettuato nel periodo di "potenziamento", dall'altra devono essere prese in considerazione strategie antidoping alternative. Con queste premesse, sono stati studiati vari metodi indiretti. All'inizio del 1990 alcuni autori hanno proposto un modello basato sull'analisi dei macrociti e degli eritrociti ipocromici, altri autori hanno proposto il rapporto recettore solubile della transferrina/ferritina. La mancanza di sensibilità e/o di specificità di questi test hanno condotto i ricercatori a studiare modelli matematici multiparametrici e numerosi

algoritmi sono stati sviluppati con l'obiettivo di individuare gli atleti che attualmente utilizzano eritropoietina ricombinante (ON-model) e coloro che avevano preso la molecola in passato (OFF-model). Tutte le esperienze e le conoscenze acquisite negli ultimi decenni con l'adozione di biomarcatori come parte della lotta contro il doping sono state recentemente formalizzate nel programma denominato Passaporto Biologico dell'atleta (ABP). Il principio alla base di questo nuovo approccio è il monitoraggio di selezionati parametri biologici nel corso del tempo che potrebbe indirettamente rivelare gli effetti delle sostanze dopanti sugli atleti.

Abstract

As a result of advances in biotechnology, pharmaceutical companies continues to market new drugs and a significant number of these new molecules are recombinant proteins or peptides similar in structure, and in some cases even identical, to those endogenously produced. The identification of these substances in biological fluids can be difficult or even impossible in some cases. In addition, the detection of these misused substances is further complicated by the medical supervision of the athletes as well as the continuously sophistication of doping protocols. Therefore, anti-doping testing during competition is becoming of little or no value. The optimum strategy to obtain a positive urine test in users requires out of competition testing during the "boosting" period as well as considering alternative anti-doping strategies. With these premises, several indirect methods have been studied. At the beginning of 1990s some authors proposed a model based on the analysis of macrocytic, hypochromatic erythrocytes, while other authors proposed the soluble transferrin receptor/ferritin ratio. The lack of sensitivity and/or specificity of these tests lead investigators to look for multiparametric mathematical models. Different algorithms were developed aimed to identify athletes currently using Recombinant Erythropoietin (ON-model) and those who had taken the molecule in the past (OFF-model). All of the experiences and knowledges acquired in the last decades with the adoption of doping biomarkers as part of the fight against doping have recently been formalized in the Athlete Biological Passport (ABP) program. The principle behind this new approach is the monitoring of selected biological parameters over time that may indirectly reveal the effects of doping substances on the athletes body.

Hemoglobin (Hb), contained in red blood cells (RBCs), is uniquely adapted to take up and release oxygen (O₂) in a relatively narrow range of O₂ pressure (pO₂). This is the result of a subunit-to-subunit interaction in which an alteration in the spatial relationships between the different portions of the molecule facilitates the uptake or the release of O₂. Endurance performance can be defined as the product of the following three physiological parameters: maximal O₂ consumption (VO₂max), lactate threshold and efficiency⁽¹⁾. VO₂max, is determined by cardiac output, muscular blood flow, O₂ carrying blood capacity and mitochondrial volume density^(2,3,4). With this regard, it is well known that VO₂max is directly related to the total body haemoglobin but not to the haematocrit value⁽⁵⁾. With these premises, it is clear how in many sport disciplines the delivery of oxygen to muscles plays a critical role. Indeed, muscle performance declines during prolonged and intense activity as a consequence of the shift from the aerobic to the anaerobic metabolism with a coupled increase of lactate⁽⁶⁾. In late 1980s recombinant Erythropoietin (rHuEPO) became available for the treatment of anaemia and the first studies, conducted on end stage renal disease patients, showed that this hormone was able to induce an increase in the total body haemoglobin with a coupled profound effect on exercise tolerance⁽⁷⁾. Ten years later it became clear that rHuEPO was the drug of choice for those athletes seeking to artificially enhance their endurance performances. Indeed, physiological factors usually associated to exercise performance such as the heart maximum pumping capacity, O₂ extraction and utilization, exercise economy as well as sub-maximal lactate levels are much more difficult to manipulate with when compared to the blood O₂ transport capacity, which is easily incremented by means of blood transfusions or injections with rHuEPO. With this regard, it has to be underlined that, under a practical point of view, rHuEPO had several advantages when compared to blood transfusions, including no need for blood withdrawal, storage, transport and re-infusion. These are the reasons why, during the last 30 years, the use of Erythropoiesis stimulating agents (ESAs) significantly modified the level of performance in all endurance sport disciplines and the huge number of doping scandals have shown the extent of this problem.

The only direct method currently accepted by the World Anti-Doping Agency (WADA) to detect rHuEPO abuse is the "double-blotting" technique⁽⁸⁾. Unfortunately, this method has met serious criticism with regard to its low detection power. Moreover, the short half-life of rHuEpo makes it difficult to detect this substance even 3 days after its last injection. Finally, case reports have shown that detection maybe impossible 12-18 hours

following the last injection in particular when considering the use of maintenance microdoses of this drug⁽⁹⁾. Additional criticism involves cases of false-positive testing in an experimental setting⁽¹⁰⁾ linked to post-exercise proteinuria where proteins with structural homology to erythropoietin have been described to be able to cross-react with the anti-EPO antibodies^(11,12,13). The practical implication of these observations is that urine testing during competition is of little or no value. The optimum strategy to obtain a positive urine test in users requires out of competition testing during the “boosting” period. All of these speculations lead to the need of considering alternative anti-doping strategies.

When considering blood transfusion, it has to be underlined that, while for the detection of homologous transfusions it is currently adopted an analytical protocol based on erythrocyte phenotyping by flow cytometry, there is no valid method for the detection of autologous blood transfusions. With this regards, several alternative methods have been considered and extensively studied. A proteomic approach seems feasible^(14,15) but still has many variables to be deeply studied and clarified (e.g. the influence of different training modalities, altitude exposure, the window of detection etc). As for autologous blood transfusions, the CO re-breathing method has been proposed in order to determine potential ESAs induced increases in haemoglobin mass. Unfortunately, this method seems not to be suitable due to biological and analytical variations⁽¹⁶⁾. Another promising approach to detect rhEpo misuse seems to be the membrane-assisted isoform immunoassays (MAIIA)⁽¹⁷⁾. This analytical method seems to be able to distinguish recombinant proteins and peptide hormones from their endogenous counterparts identifying the differences in the protein carbohydrate structure. Even hepcidin, the hormone produced in the liver which plays a key role in the regulation of total iron balance, has been studied as a potential marker of blood doping since it has been described a urinary hepcidin suppression in healthy volunteers treated with low-dose rhEpo⁽¹⁸⁾. However, its use as a marker of blood doping seems to be limited by the fact that inflammation as well as iron loading increases hepcidin expression⁽¹⁹⁾ and these two conditions are extremely common in elite sports engagement.

With regard to doping strategies, it has to be remembered that, as a result of advances in biotechnology, pharmaceutical companies continues to market new drugs and a significant number of these new molecules are recombinant proteins or peptides similar in structure, and in some cases even identical, to those endogenously produced. The identification of these substances in biological fluids can be difficult or even impossible in some cases. In addition, the detection of these misused substances is further complicated by

the medical supervision of the athletes as well as the continuously sophistication of doping protocols. Indeed, contemporary protocols are using long cycles of small microdoses, which are difficult to be detected using conventional analytical tests.

When considering all of the described limitations of direct methods in detecting the misuse of doping substances as well as the continuous sophistication of both new molecules and doping protocols, it has to be underlined that, generally, the effect of the drug remains detectable in the body for a longer period when compared to the substance itself, which can be quickly excreted and therefore be undetectable by anti-doping tests. The use of biomarkers of doping is not a new approach. For example, the testosterone/epitestosterone concentration ratio (T/E) was introduced by several sports organizations in the 1970s to contrast the administration of anabolic steroids.

With these premises, several indirect methods for the detection of ESAs misuse have been published. At the beginning of 1990s some authors proposed a model based on the analysis of macrocytic, hypochromatic erythrocytes⁽²⁰⁾, while other authors proposed the soluble transferrin receptor/ferritin ratio⁽²¹⁾. The lack of sensitivity and/or specificity of these tests lead investigators to look for multiparametric mathematical models. Different algorithms were developed aimed to identify athletes currently using rHuEPO (ON-model) and those who had taken rHuEPO in the past (OFF-model)^(22,23,24). An additional third generation model has been proposed suggesting the adoption of an haematological passports⁽²⁵⁾. Moreover, several sport federations excluded athletes from competition if a blood check performed immediately before the beginning of the competition reveals abnormal hematocrit values (no start).

All of the experiences and knowledges acquired in the last decades with the adoption of doping biomarkers as part of the fight against doping have recently been formalized in the Athlete Biological Passport (ABP) program. The principle behind this new approach is the monitoring of selected biological parameters over time that may indirectly reveal the effects of doping substances on the athletes' body. Indeed, the term passport was proposed in the early 2000s when the tracking of a longitudinal record of selected hematological values were planned in order to be used to define an individual's hematological profile.

Actually, the ABP statistical software system was developed by Pierre-Edouard Sottas⁽²⁶⁾ and is based on an individualized longitudinal monitoring of biomarkers indicative of doping. For this reason is not a direct testing program for a given substance. The overall idea of the haematological model

is that if an athlete is using a prohibited substance or method with the aim of increasing his/her red blood cell mass, this treatment will obviously lead to changes in a variety of haematological parameters such as reticulocyte count and hemoglobin level.

The first part of the ABP program is performed using a software system. When this system highlights a profile as abnormal than a panel of experts evaluate the athlete's profile. If all the experts agree and conclude that it is highly probable that a doping substance and/or method has been used, excluding all other potential causes, a disciplinary procedure is opened. The prosecuted athlete may, of course, question the experts panel conclusion by enrolling his/her own experts. The actually used platform for the ABP contains much more than a simple series of analytical values. Indeed, heterogeneous variables, such as age, sex, and genotype, as well as many confounding factors, such as exposure to higher altitudes and some information regarding the conditions of sample collection, transport, and analysis are also available. All of these information are useful for improving the decision of the experts becoming a platform for a complete evaluation of multiple scientific evidences.

In 2009 the WADA published the first ABP Operating Guidelines⁽²⁷⁾ to be used as a reference for any anti-doping organizations interested in developing a biological monitoring program. There are three distinct modules in the ABP program: the hematological, steroidal, and endocrinological module respectively. The hematological module of the ABP, aimed to detect any form of blood doping⁽²⁸⁾ measures the following hematological biomarkers: hemoglobin, hematocrit, red blood cell count, reticulocyte number, reticulocyte percentage, mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin, mean corpuscular hemoglobin concentration and the OFF-score. This module is currently in use and several athletes have been prosecuted and sanctioned on the sole basis of their abnormal hematological profiles. Moreover, this module is currently used in order to address target tests. The steroidal module of the ABP, aimed to detect forms of doping with anabolic agents⁽²⁹⁾, is presently being finalized and implemented. The urinary steroid profile monitors the urinary concentrations of Testosterone, Epitestosterone, Androsterone, Etiocholanolone, 5 α -androstane-3 α ,17 β -diol and 5 β -androstane-3 α ,17 β -diol. The endocrinological module of the ABP aims to detect doping with growth factors (e.g. growth hormone, insulin growth factor-1). This module still requires further validation before its implementation in order to fulfill all the required forensic standards.

When considering the longitudinal monitoring of biological values, it is important to underline the fact that any deviation in a biomarker value from

what is expected in an healthy physiological condition can be attributable only to doping or a medical condition. This means that when an athlete present his/her biological passport before taking part in a competition the passport itself indicates that he/she is in an healthy and unaltered physical condition. With this regard, the ABP program cannot be considered only as a tool in a kit of intelligent anti-doping practices aimed to deter and detect the use of prohibited substances and/or methods in sport, but also an important program for the preservation of the athletes' health and physical integrity.

REFERENCES

1. Bassett DR Jr, Howley ET. *Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance*. Med Sci Sports Exer. 2000; 32: 70-84.
2. Andersen P, Saltin B. Maximal perfusion of skeletal muscle in man. J Physiol. 1985; 366: 233-249.
3. Kanstrup IL, Ekblom B. *Blood volume and hemoglobin concentration as determinants of maximal aerobic power*. Med Sci Sports Exer. 1984; 16: 256-262.
4. Levine BD. *VO₂max: what do we know, and what do we still need to know?* J Physiol. 2008; 586: 25-34.
5. Ekblom B, Hermansen L. *Cardiac output in athletes*. J Appl Physiol. 1968; 25: 619-625.
6. Robinson S, Edwards HT, Dill DB. *New records in human power*. Science. 1937; 23: 409-410.
7. Kanstrup I, Ekblom B. *Blood volume and haemoglobin concentration as determinants of maximal aerobic power*. Med Sci Sport Exer. 1984; 16: 256-262.
8. Breidbach A, Catlin DH, Green GA, Tregub I, Truong H, Gorzek J. *Detection of Recombinant Human Erythropoietin in Urine by Isoelectric Focusing*. Clin Chem. 2003; 49: 901-907.
9. Asheden MJ, Varlet-Marie E, Lasne F, Audran M. *The effects of microdose recombinant erythropoietin regimens in athletes*. Haematologica. 2006; 91: 1143-1144.
10. Beullens M, Delanghe JR, Bollen M. *False-positive detection of recombinant human erythropoietin in urine following strenuous physical exercise*. Blood. 2006;107: 4711-4713.
11. Lasne F. *No doubt about the validity of the urine test for detection of recombinant human erythropoietin*. Blood. 2006; 108: 1778-1779.
12. Catlin D, Green G, Sekera M, Scott P, Starcevic B. *False-positive Epo test concerns unfounded*. Blood. 2006; 108: 1778.
13. Beullens M, Delanghe JR, Bollen M. *False positive detection of rHuEPO remains a real concern*. Blood. 2006; 108: 1779-1780.
14. Christensen B, Sackmann-Sala L, Cruz-Topete D, Jørgensen JOL, Jessen N, Lundby C, Kopchick JJ. *Novel serum biomarkers for erythropoietin use in humans: a proteomic approach*. J Appl Physiol. 2011; 110: 149-156.
15. Fania C, Vasso M, Torretta E, Robach P, Cairo G, Lundby C, Gelfi G. *Setup for human sera MALDI profiling: the case of rhEPO treatment*. Electrophoresis. 2011; 32: 1715-1727.
16. Lundby C, Robach P. *Assessment of total haemoglobin mass: can it detect erythropoietin-induced blood manipulations?* Eur J Appl Physiol. 2010; 108: 197-200.
17. Lönnberg M, Andrén M, Birgegård G, Drevin M, Garle M, Carlsson J. *Rapid detection of erythropoiesis-stimulating agents in urine and serum*. Annal Biochem. 2012; 420: 101-114.
18. Robach P, Recalcati S, Girelli D, Gelfi C, Aachmann-Andersen NJ, Thomsen JJ, Norgaard AM, Alberghini A, Campostrini N, Castagna A, Viganò A, Santambrogio P, Kempf T, Wollert KC, Moutereau S, Lundby C, Cairo G. *Alterations of systemic and muscle iron metabolism in human subjects treated with low-dose recombinant erythropoietin*. Blood. 2009; 113: 6707-6715.

19. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, Beaumont C, Kahn A, Vaulont S. *The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation.* J Clin Invest. 2002; 110: 1037–1044.
20. Casoni I, Ricci G, Ballarin E, Borsetto C, Grazi G, Guglielmini C, Manfredini F, Mazzoni G, Patracchini M, De Paoli Vitali E, Rigolin F, Bartalotta S, Franzè GP, Masotti M, Conconi F. *Hematological indices of erythropoietin administration in athletes.* Int J Sports Med. 1993; 14: 307-311.
21. Gareau R, Audran M, Baynes RD, Flowers CH, Duvallat A, Senécal L, Brisson GR. *Erythropoietin abuse in athletes.* Nature. 1996; 380:113.
22. Parisotto R, Gore CJ, Emslie KR, Ashenden MJ, Brugnara C, Howe C, Martin DT, Trout GJ, Hahn AG. *A novel method utilising markers of altered erythropoiesis for the detection of recombinant human erythropoietin abuse in athletes.* Haematologica. 2000; 85: 564-572.
23. Parisotto R, Wu M, Ashenden MJ, Emslie KR, Gore CJ, Howe C, Kazlauskas R, Sharpe K, Trout GJ, Xie M. *Detection of recombinant human erythropoietin abuse in athletes utilizing markers of altered erythropoiesis.* Haematologica. 2001; 86: 128-137.
24. Gore CJ, Parisotto R, Ashenden MJ, Stray-Gundersen J, Sharpe K, Hopkins W, Emslie KR, Howe C, Trout GJ, Kazlauskas R, Hahn AG. *Second-generation blood tests to detect erythropoietin abuse by athletes.* Haematologica. 2003; 88: 333-344.
25. Sharpe K, Ashenden MJ, Schumacher YO. *A third generation approach to detect erythropoietin abuse in athletes.* Haematologica. 2006; 91: 356-363.
26. Sottas P-E, Robinson N, Rabin O, Saugy M. *The Athlete Biological Passport.* Clin Chem. 2011 57: 969–976.
27. WADA. *Athlete Biological Passport operating guidelines and compilation of required elements.* Montreal: WADA; 2009.
28. Sottas PE, Robinson N, Saugy M. *The athlete's biological passport and indirect markers of blood doping.* Handb Exp Pharmacol. 2010; 195: 305–326.
29. Sottas PE, Saugy M, Saudan C. *Endogenous steroid profiling in the Athlete Biological Passport.* Endocrinol Metab Clin North Amer. 2010; 39: 59 –73.

IL DOPING NELLO SPORT MODERNO E LE NUOVE STRATEGIE ANTIDOPING

Marco Vincenti^{1,2}, Eleonora Amante², Eugenio Alladio^{1,2}, Alberto Salomone¹

¹Centro Regionale Antidoping e di Tossicologia "A. Bertinaria", Regione Gonzole 10/1, 10043 Orbassano, Torino.

²Dipartimento di Chimica, Università degli Studi di Torino, via P. Giuria 7, 10123 Torino.

Parole chiave: *Passaporto Biologico dell'Atleta*
Steroidi Endogeni Anabolizzanti Androgeni (EAAS)
Statistica Multivariata
GC-MS
Profilo Steroideo

Key words: *Athlete Biological Passport*
Endogenous Anabolic Androgenic Steroids (EAAS)
Multivariate Statistics
GC-MS
Steroid Profile

Riassunto

Il sistema dei controlli anti-doping è progredito con continuità negli anni, ma ha mostrato limiti di applicazione soprattutto nel contrasto dei trattamenti farmacologici che avvengono con largo anticipo rispetto al periodo agonistico, quando i controlli si infittiscono, come nel caso degli steroidi anabolizzanti androgeni (AAS), che pur rappresentano la maggior parte dei casi di positività riscontrati dall'Agenzia Mondiale Anti-Doping (World Anti-Doping Agency, WADA). L'accertamento dell'assunzione illecita di AAS endogeni (EAAS) è ancor più complessa, poiché la variabilità inter-individuale della produzione endogena sposta verso l'alto i valori soglia utili per classificare un campione come anomalo. Per superare queste limitazioni, nel 2014 è stato attivato il modulo steroideo del passaporto biologico dell'atleta (ABP), con il quale si effettua periodicamente un monitoraggio del profilo steroidurico degli atleti, i cui risultati si interpretano tenendo conto dei

pregressi referti per il singolo atleta, secondo un approccio longitudinale adattivo che supera in senso restrittivo i valori di riferimento generali basati su ampie popolazioni. La nostra ricerca attuale mira al miglioramento ulteriore dell'ABP, sia attraverso l'ampliamento dello spettro degli EAAS ivi determinati, sia mediante l'interpretazione dei risultati mediante tecniche di statistica multivariata. Su 6 giovani volontari è stato svolto un monitoraggio periodico del profilo steroidurico, che è stato posto a confronto con quello di altri 96 soggetti di età confrontabile. Sui risultati ottenuti, sono stati sviluppati e messi a confronto il modello longitudinale adattivo attualmente adottato dalla WADA e, contestualmente, un nuovo modello interpretativo basato sulla statistica multivariata, che utilizza una combinazione di analisi delle componenti principali (PCA) e test T2 di Hotelling. Il nuovo modello multivariato è risultato considerevolmente superiore rispetto all'approccio previsto dalla WADA sia rispetto alla capacità di identificare con alta significatività statistica le anomalie individuali del profilo steroideo, sia nell'opportunità offerta dal nuovo modello di ABP di evidenziare con certezza qualunque possibile sostituzione di un singolo campione urinario, entro una serie longitudinale di un atleta, con quello di un soggetto diverso. Poiché costruito in uno spazio multidimensionale, il nuovo modello di ABP proposto amplifica le differenze e le anomalie, ed individua le inter-relazioni che esistono fra i singoli biomarcatori. Un ulteriore studio preliminare ha sviluppato un profilo steroidurico basato su un ampio spettro di 18 EAAS, allo scopo di confrontare gli approcci univariato e multivariato nell'evidenziare le anomalie correlate all'assunzione terapeutica di farmaci che incidono sul profilo steroideo. Anche in questo studio si è riscontrato il notevole potenziale dell'applicazione della statistica multivariata ai profili steroidei, che apre la strada ad ulteriori promettenti sviluppi nel campo della diagnosi clinica

Abstract

Consistent improvements have been achieved in the anti-doping control system, but residual lack of efficiency still exists, especially with regard to the pharmacological treatments administered early before the competition season, when the controls intensify, as in the case of anabolic androgenic steroids (AAS). These represent the majority of anti-doping rule violations. The assessment of illicit administration is even more complex for endogenous AAS (EAAS), since the inter-individual variability of the endogenous production raises the cut-off values usable to classify a sample as anomalous. To overcome these limitations, World Anti-Doping Agency (WADA) implemented the steroidal module of the Athlete Biological Passport (ABP), that periodically monitors the urinary steroid profile of the athletes. The new

results are interpreted taking into account the outcome of the preceding analyses for the same subject, according to an iterative and adaptive approach that restricts the general reference limits formerly based on wide populations. Our recent research aims to further improve the current ABP model, by both extending the range of EAAS included in the steroidal module and interpreting the analytical results by means of multivariate statistics methods. Six young volunteers accepted to undergo a periodical monitoring of their urinary steroid profile, which was compared with those obtained from 96 subjects of comparable age. On the results, the traditional adaptive WADA approach was compared with a novel interpretation model based on multivariate statistics that combines Principal Component Analysis (PCA) and Hotelling's T² testing. This model proved substantially more efficient than the current ABP approach in both the ability to identify with high statistical significance the individual anomalies of the steroid profile and the opportunity, offered by the new model only, to even recognize the substitution of a single urine sample with that of a different athlete within an individual series. Being based on a multidimensional space, the new model amplifies the differences and anomalies, and highlights the relationships occurring among the single biomarkers. A further preliminary study accomplished an extension of the analytical method in order to determine up to 18 EAAS. This extended steroid profile has been exploited to compare the univariate and multivariate approaches in the recognition of modifications induced by the therapeutic administration of steroidal drugs. Furthermore, the considerable potential of multivariate statistics applied to steroid profiling has been demonstrated, opening up the route to promising developments in the field of clinical diagnostics.

Dall'approccio antidoping tradizionale al Passaporto Biologico dell'Atleta

Nell'ultimo ventennio, le analisi antidoping di screening e di conferma sono notevolmente progredite, parallelamente allo straordinario e continuo progresso tecnologico della strumentazione scientifica che ha reso le indagini analitiche sempre più sensibili e specifiche. Tuttavia, i limiti connessi all'uso delle sole matrici tradizionali (soprattutto urina), la rapida escrezione di molte sostanze illecite e dei loro metaboliti, che comporta tempi ristretti di rilevazione, nonché l'affermarsi di tecniche sempre più sofisticate di induzione indiretta di modificazione del normale metabolismo, hanno reso parzialmente inefficace la strategia antidoping tradizionale, in quanto fondata sulla rilevazione degli specifici farmaci di uso illecito e/o dei loro metaboliti nei fluidi biologici prelevati. Lo screening sistematico di più di 300 sostanze illecite, pur avendo eradicato le forme più estreme di doping sportivo, non appare comunque sufficiente a garantire la totale correttezza degli atleti in gara, soprattutto nei contesti in cui il presunto trattamento illecito venga tipicamente somministrato con largo anticipo rispetto al periodo agonistico, durante il quale i controlli si infittiscono. E' questo il caso tipico dei trattamenti a scopo anabolizzante. Pertanto, l'Agenzia Mondiale Anti-Doping (World Anti-Doping Agency, WADA) ha messo a punto ulteriori strategie investigative, che possano rilevare indirettamente la sussistenza di alcune pregresse pratiche dopanti, a prescindere dalla specifica sostanza assunta, in base alla variazione di alcuni biomarcatori endogeni rispetto alla normale fisiologia dell'atleta.

Il passaporto biologico dell'atleta (Athlete Biological Passport, ABP), istituito dalla WADA, ha come obiettivo fondamentale il monitoraggio longitudinale (nel corso del tempo) di parametri biologici selezionati, i quali rivelino indirettamente gli effetti biochimici del doping, superando l'approccio tradizionale, con il quale si intendono determinare le specifiche sostanze dopanti o l'utilizzo di metodi proibiti⁽¹⁾. L'ABP si articola in vari moduli: dopo l'iniziale "modulo ematologico", è entrato recentemente in uso il cosiddetto "modulo steroideo", oggetto della ricerca presentata in questa sede.

L'assunzione di sostanze a struttura steroidea androgena, sia esogene (AAS) sia endogene (EAAS), è vietata dalla WADA e, in particolare, le sostanze di assunzione illecite sono elencate nella sezione S1 della lista delle sostanze proibite sia durante le competizioni che al di fuori di esse⁽²⁾. Le statistiche riportate annualmente dall'ADAMS (Anti-Doping Administration and Management System), organo interno alla WADA, rivelano che le molecole incluse nella classe S1 sono quelle in assoluto maggiormente

rilevate nei campioni biologici prelevati in fase di controllo anti-doping, dove ricoprono il 68% dei casi di “campioni anomali”. Un campione viene definito anomalo (ATypical Finding, ATF)⁽³⁾ rispetto all'assunzione di steroidi, (a) se vengono rilevate sostanze steroidee di esclusiva produzione esogena, ma anche (b) se - per gli steroidi di produzione endogena (EAAS) - non vengono rispettati i criteri di normalità stabiliti con il documento tecnico del 2004⁽⁴⁾. In entrambi i casi, si rende necessario il ricorso ad analisi di conferma. Nel caso in cui si sospetti l'assunzione di EAAS, tali analisi richiedono l'utilizzo della spettrometria di massa a rapporto isotopico (Isotopic Ratio Mass Spectrometry, IRMS), utile a comprendere se la molecola che si sta determinando sia endogena o esogena. Molti studi hanno infatti dimostrato che la diversa origine produttiva (normale alimentazione vs. assunzione di farmaci) determina una differenza nel rapporto $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ ⁽⁵⁻⁷⁾. Tuttavia, la discriminazione è difficile quando i due contributi, endogeno ed esogeno, vengano a sommarsi nel fluido biologico esaminato. Il modulo steroideo dell'ABP opera secondo una logica differente.

L'introduzione per via farmacologica di steroidi (per esempio, il testosterone) all'interno dell'organismo determina tipicamente l'inibizione della produzione endogena degli steroidi androgeni e l'innalzamento dei livelli urinari degli steroidi assunti. Da molto tempo è però risultato chiaro che la sola valutazione della concentrazione urinaria di testosterone non costituisca un strumento efficace per accertare eventuali assunzioni illecite, in quanto la stessa produzione endogena è soggetta a numerosi fattori di variabilità inter- e intra-individuale⁽⁸⁾. Questo prima difficoltà è stata superata andando a valutare non sola concentrazione urinaria di testosterone, ma piuttosto il suo rapporto con l'epimero epitestosterone; tale epimero viene prodotto a partire dallo stesso precursore del testosterone, ovvero il deidroepiandrosterone (DHEA). Nonostante si osservi, per ogni individuo, una grande variabilità in termini di produzione di steroidi, il rapporto Testosterone/Epitestosterone (T/E) rimane pressoché costante, e quindi questo rapporto di concentrazioni è stato utilizzato tradizionalmente nelle analisi di screening come unico criterio per sospettare la presenza di doping legato a EAAS^(3,4,9,10). Anche questo marcatore presenta però delle criticità legate alla variabilità inter-individuale: come si può osservare nella Figura 1, una popolazione standard di atleti presenta infatti una distribuzione di valori del rapporto T/E particolarmente ampia, che varia classicamente da 0 a 6. Si può osservare una distribuzione bimodale che presenta due picchi di frequenza, il primo intorno a 0.5 e il secondo posizionato in corrispondenza di 1.

Data la grande eterogeneità di valori, è stato particolarmente difficile per la

WADA stabilire quale fosse il corretto valore di T/E (cut-off) da utilizzare per poter definire un campione anomalo, e quindi sottoporlo ad analisi di conferma. Per molti anni si è scelto il valore di cut-off pari a 6, conseguentemente abbassato a 4, con lo scopo di aumentare la sensibilità dello screening^(4,8). Nonostante questa correzione, le criticità del metodo sono rimaste parzialmente irrisolte, in quanto campioni di soggetti con valori di T/E naturalmente al di sopra di 4 sono stati sottoposti inutilmente a complesse e costose analisi di conferma, mentre i soggetti con valori di T/E naturalmente molto bassi non superano il cut-off nemmeno dopo l'assunzione di EAAS, dando luogo a referti di falsa negatività.

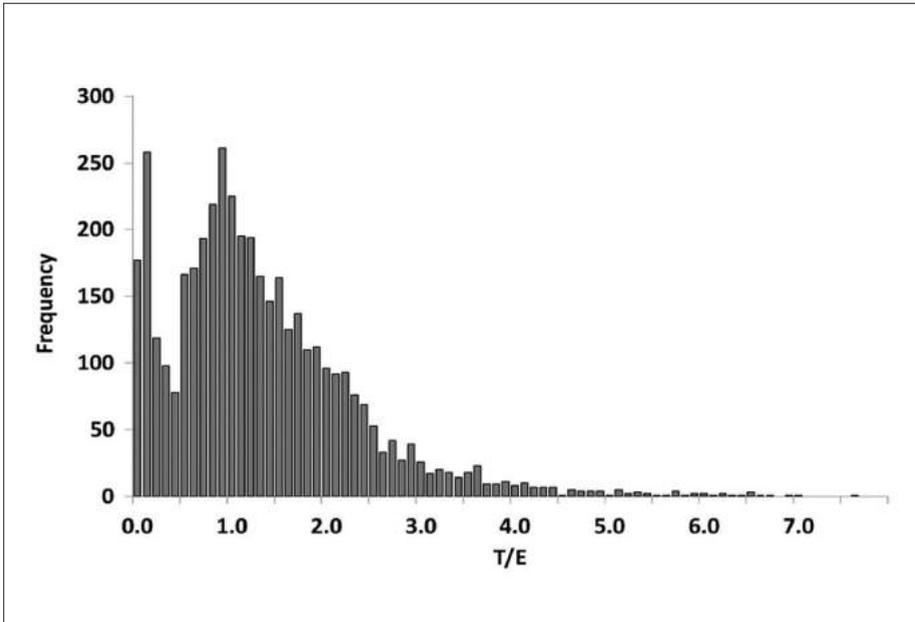


Figura 1. Distribuzione dei valori urinari del rapporto T/E valutato per una popolazione multi-etnica standard di atleti(11).

Il Passaporto Biologico dell'Atleta

Il primo documento ufficiale della WADA in merito alle linee guida per il passaporto biologico dell'atleta risale a dicembre del 2009, e prevede l'attivazione del modulo ematico^(12,13). Negli anni seguenti, l'agenzia ha attuato numerose modifiche in merito all'ABP e, tra queste, la più importante è la versione che include l'attivazione del modulo steroideo⁽¹⁴⁾, resa operativa a partire da gennaio 2014. Con il modulo steroideo dell'ABP si prevede un ampliamento nel numero degli EAAS monitorati rispetto all'approccio tradizionale. Infatti, a testosterone e epitestosterone sono state aggiunte quattro molecole, le quali costituiscono i principali metaboliti del testosterone: androsterone (A), etiocholanolone (Etio), 5-androsten-3,17-diolo (5-Adiol) e 5-androsten-3,17-diolo (5-Adiol). Il rapporto T/E rimane un elemento di valutazione imprescindibile, insieme ad altri rapporti di abbondanza fra i suddetti EAAS. La WADA considera inoltre la possibilità di aggiungere all'ABP ulteriori steroidi urinari (come ad esempio il DHT e il DHEA) e/o loro rapporti, quali elementi utili nel completare il profilo steroideo.

Il vero elemento di novità rispetto al passato è però costituito dal fatto che con il modulo steroideo viene utilizzato un modello longitudinale adattivo

basato sull'inferenza di Bayes per l'interpretazione dei risultati. In particolare, il teorema di Bayes sostiene che l'oggetto generico x viene assegnato alla generica classe g se la sua probabilità a posteriori (p_g) di trovarsi in quella classe è superiore rispetto a quella di trovarsi in qualunque altra classe. Tale probabilità a posteriori viene calcolata sulla base della densità di probabilità $f(x|g)$ per la classe g e sulla probabilità a priori (P_g) che l'oggetto si trovi effettivamente nella classe g ⁽¹⁵⁾:

Traducendo per il contesto in esame, un campione urinario è classificato come anomalo se la concentrazione riscontrata dei biomarcatori si colloca al di fuori dell'intervallo di variabilità atteso per lo specifico atleta esaminato, i cui limiti si restringono man mano che tale intervallo di variabilità possa essere meglio “personalizzato” sulla normale fisiologia dell'atleta, rispetto ad una generica popolazione di riferimento. Tale “personalizzazione” avviene su base statistica, considerando le precedenti analisi svolte sul medesimo atleta. L'ovvio vantaggio di questo approccio è che la definizione del campo di normalità dei valori attesi evolve progressivamente dal contesto della variabilità inter-individuale a quello della variabilità intra-individuale, regolarizzando quei soggetti che abbiano valori fisiologicamente estremi dei biomarcatori (per esempio, T/E) e nel contempo, segnalando come anomali profili che, pur rimanendo all'interno dei valori normali per la popolazione di riferimento, si discostano dai valori fisiologici del profilo individuale.

Per quanto intrinsecamente migliore rispetto al tradizionale approccio univariato, l'ABP presenta tuttora alcune criticità, il cui superamento costituisce l'obiettivo della ricerca scientifica che gli autori di questa pubblicazione cercano di sviluppare. Tali criticità riscontrate per l'ABP sono:

- L'approccio adattativo di logica bayesiana viene applicato ai singoli EAAS e ai singoli rapporti delle loro concentrazioni, mancando quindi di cogliere, nella descrizione fisiologica di “normalità”, le loro interrelazioni biochimiche;
- L'impianto attuale dell'ABP non è in grado di offrire garanzie riguardo all'autenticità dei campioni urinari in esame, rispetto alla loro possibile sostituzione con urine di profilo steroideo simile e/o alla loro manipolazione.

Modelli multivariati del Passaporto Biologico dell'Atleta

Il primo studio svolto presso il nostro laboratorio ha avuto come scopo preliminare lo sviluppo e la validazione (secondo le norme ISO/IEC 17025⁽¹⁶⁾ e i criteri della WADA⁽¹⁾) di un metodo analitico basato su strumentazione di gascromatografia-spettrometria di massa (GC-MS) che consentisse di misurare i livelli urinari di otto steroidi, ovvero i sei previsti dalla WADA nel

suo documento tecnico, a cui sono stati aggiunti anche DHT e DHEA. Un volta completato, il metodo è stato applicato per analizzare campioni provenienti da:

1. una popolazione di riferimento, costituita da 96 individui (80 di sesso maschile e 16 femminile) sani di età compresa tra i 18 e i 40 anni;
2. una popolazione costituita da sei soggetti volontari (5 maschi e una femmina) sani di età compresa tra i 23 e i 29 anni che si sono sottoposti ad un monitoraggio longitudinale. I campioni di ogni individuo sono stati raccolti nell'arco di quaranta giorni, con intervalli di minimo tre giorni tra due campionamenti successivi;
3. un individuo affetto da squilibrio ormonale e che per tale ragione assume Androderm®, farmaco contenente testosterone sintetico.

Per ogni campione si sono anche calcolati il rapporto T/E ed altri tre rapporti urinari citati nel documento tecnico della WADA come potenziali marcatori: 5-Adiol/5-Adiol, 5-Adiol/E, A/Etio. Una volta raccolti tutti i dati, si è verificato che per ogni campione i valori di tutti i marcatori rientrassero all'interno dei limiti di riferimento stabiliti dalla WADA per una popolazione normale di atleti.

La seconda fase della ricerca ha messo a punto un modello statistico multivariato che consentisse di valutare le inter-relazioni fra i diversi biomarcatori presi in esame ed estrarre quindi un maggior contenuto informativo rispetto all'applicazione del modello adattivo della WADA attualmente in uso. La prima esplorazione dei dati su base multivariata è stata svolta mediante l'analisi delle componenti principali (PCA) utilizzando i risultati relativi alla nostra popolazione di riferimento⁽¹⁾. La PCA è una tecnica esplorativa che consente di visualizzare gli oggetti (nel nostro caso, i campioni di urina) nello spazio definito da nuove variabili (ovvero le componenti principali, PC), ottenute combinando linearmente le variabili di partenza (i livelli steroidei misurati per ogni campione). Le PC sono gerarchizzate, ovvero la PC1 presenta un maggiore contenuto informativo (varianza spiegata) rispetto alla PC2, e così via. Dall'applicazione della PCA vengono prodotti due grafici differenti: il grafico degli scores rappresenta il modo in cui si distribuiscono gli oggetti all'interno del nuovo spazio, mentre il grafico dei loadings consente di individuare quale sia il peso delle singole variabili di partenza (gli EAAS e i loro rapporti) nella costruzione delle componenti principali. Variabili (marcatori) ad elevato coefficiente nella costruzione delle prime componenti principali saranno quindi considerate ad alto contenuto informativo, mentre quelle che contribuiscono largamente alla descrizione delle ultime PC (ovvero quelle che spiegano la più bassa

percentuale di varianza complessiva) contribuiscono molto debolmente alla descrizione del sistema e possono quindi essere trascurate^(15,17). Nel caso specifico, la WADA stessa – selezionando soltanto 6 EAAS e alcuni loro rapporti – aveva già preso in esame la significatività dei marcatori, e conseguentemente anche nel nostro modello si è scelto di non eliminare alcuna variabile.

La popolazione di riferimento ha fornito la base di dati su cui si è costruito un primo modello di PCA, nel cui spazio sono stati aggiunti i 60 campioni⁽²⁾ appartenenti ai sei soggetti sottoposti allo studio longitudinale. Nella Figura 2, che rappresenta lo spazio delle prime due PC, si può osservare come per ogni singolo soggetto i relativi scores siano raggruppati in una zona specifica del grafico e il loro centroide (punto dello spazio identificato dalle coordinate medie del gruppo) è disposto in mezzo o in prossimità degli scores della popolazione di riferimento (Figura 2).

Un approccio quantitativo nell'interpretazione dei risultati ottenuti è stato messo a punto utilizzando il test T2 di Hotelling, ovvero un test per ipotesi che rappresenta un'estensione su base multivariata del test t di Student, nel quale l'ipotesi nulla H0 è che le differenze fra i campioni non abbiano tra loro alcuna significatività statistica, mentre l'ipotesi opposta H1 è che esista una differenza statisticamente significativa fra i campioni. L'ipotesi H0 si ritiene accettata se il valore p calcolato (p-value) risulta superiore a 0.05. Poiché per tutti i campioni dei soggetti della popolazione⁽²⁾ considerati, il confronto interno produce valori di p compresi nell'intervallo tra 0.439 e 0.847, si può concludere che non esistano differenze significative tra i diversi campioni provenienti dallo stesso soggetto.

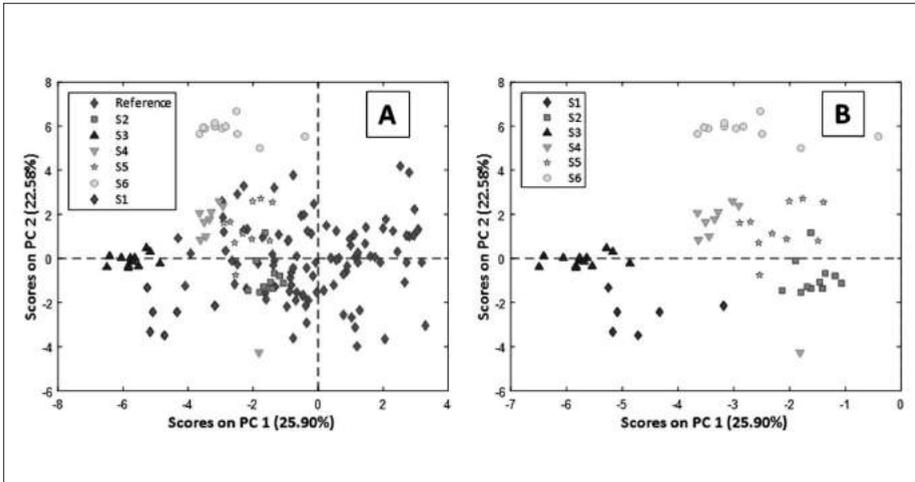


Figura 2. (A) Grafico degli scores calcolato sui dati della popolazione di riferimento nello spazio delle PC1 e PC2, sul quale sono riportati i punti relativi alle sequenze campionarie effettuate sui sei volontari. (B) Stesso grafico privato della popolazione di riferimento.

Nel corso dello studio, si è volutamente attribuito al soggetto 4 un campione non suo (campione S4.5, indicato in Figura 3), in maniera da simulare uno scambio di campione e così verificare le prestazioni di entrambi i modelli (multivariato e monovariato WADA) nel rilevare l'anomalia. Per quanto riguarda il modello multivariato (Figura 3A) si può osservare come tale campione si discosti in maniera evidente rispetto agli altri campioni del soggetto (sarebbe assai più evidente se si potesse rappresentare uno spazio tri- o quadri-dimensionale), pur rimanendo all'interno dello spazio individuato dalla popolazione di riferimento. Questa osservazione trova conferma nel calcolo del p-value, il quale presenta un valore di 7.20×10^{-7} ; ciò porta di conseguenza a rigettare l'ipotesi H_0 e a classificare il risultato come anomalo. Al contrario, l'applicazione del modello adattivo WADA avrebbe individuato lo stesso campione come normale (Figura 3B), in quanto il valore riscontrato per tutti i marcatori ricade all'interno dei limiti personalizzati (ABP threshold, in Figura 3B), per cui la sostituzione del campione sarebbe passata inosservata. In maniera del tutto analoga, è stato possibile dimostrare che qualunque, dei 60 campioni della popolazione⁽²⁾, fosse stato erroneamente attribuito ad un soggetto diverso da quello corretto, sarebbe stato riconosciuto come anomalo dal modello multivariato, con significatività statistica, mediante il test T2 di Hotelling. Anche in questo caso la distanza fra i gruppi sarebbe assai più evidente se si potessero rappresentare uno spazio tri- o quadri-dimensionale, anziché nello spazio bidimensionale di Figura 2B.

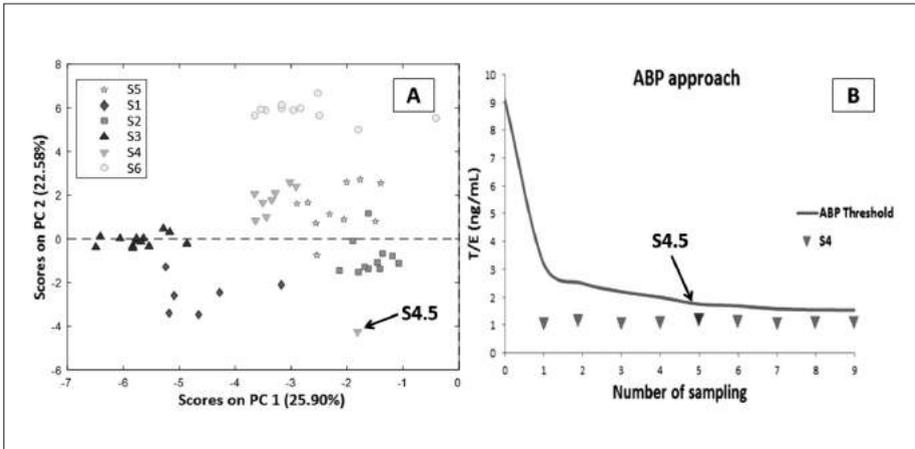


Figura 3. Confronto fra il modello multivariato rappresentato sulle PC1 e PC2 (A) e il modello adattivo dell'ABP calcolato sul rapporto T/E come biomarcatore (B) nella capacità di evidenziare l'introduzione di un campione urinario estraneo S4.5 nella serie del soggetto 4.

L'elaborazione dei due campioni provenienti dal soggetto assuntore di Androderm® (T intake, in Figura 4) ha manifestato invece un risultato atipico sia utilizzando il modello multivariato (Figura 4A) sia con il modello adattivo applicato dalla WADA, in quanto il punto rappresentativo di un campione anomalo si colloca al di sopra della "ABP Threshold" del modello adattivo del soggetto 5, scelto come esempio.

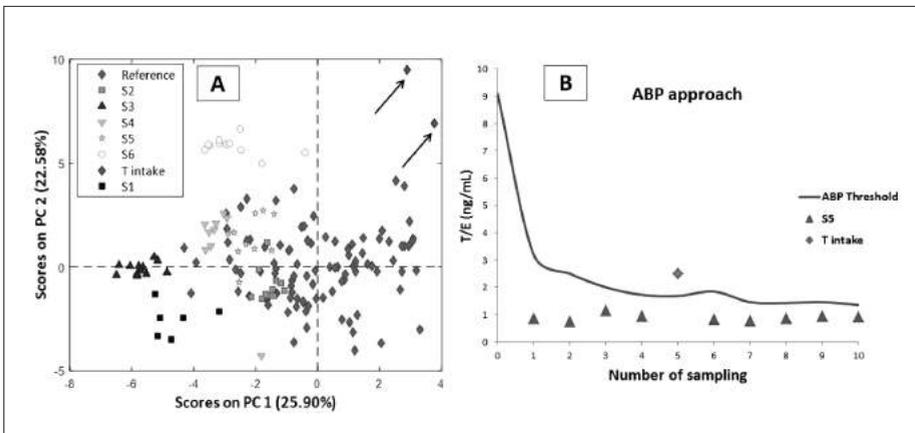


Figura 4. Grafico degli scores cui sono stati aggiunti i 2 campioni appartenenti al soggetto assuntore di Androderm® (A) e grafico del modello adattivo calcolato sul rapporto T/E per il modello adattivo del soggetto S4 (B). Le frecce evidenziano i campioni anomali.

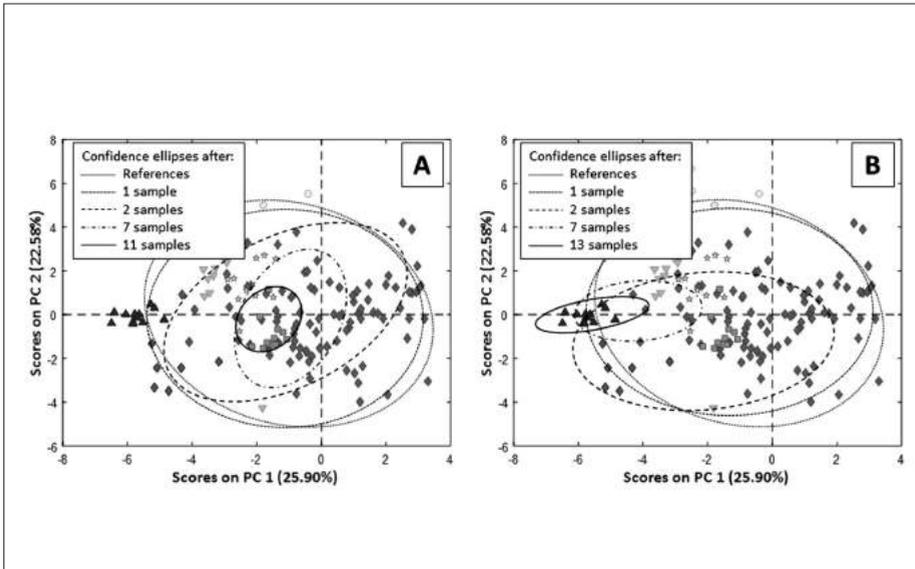


Figura 5. Proiezione su PC1 e PC2 del nuovo modello adattativo multivariato. Le ellissi di dimensioni decrescenti rappresentano lo spazio-limite entro il quale i successivi campioni di una serie dovrebbero trovarsi via via che tali limiti si definiscono evolutivamente dalla popolazione di riferimento a quella individuale. (A) modello per il soggetto 2; (B) modello per il soggetto 3.

Anche dall'analisi multivariata svolta attraverso la PCA è possibile trarre un modello adattativo, analogo a quello proposto dalla WADA, in cui gli intervalli di variabilità accettati sono rappresentati sulle prime 3-4 PC a maggior contenuto informativo e assumono la forma di ellissoidi tri- o tetra-dimensionali, le cui dimensioni tendono a contrarsi man mano che l'aggiunta di nuove analisi sul singolo soggetto sposti la variabilità da inter-individuale a intra-individuale e "personale". Una proiezione bidimensionale di tali ellissoidi per i soggetti 2 e 3 (uno soggetto di sesso femminile preso in esame) è rappresentata in Figura 5A e 5B, rispettivamente.

Si può concludere che l'analisi multivariata dei dati costituisca un miglioramento sostanziale rispetto all'approccio ufficiale attuale dell'ABP, in quanto la rappresentazione multidimensionale gerarchizzata dei biomarcatori, che ne fornisce, enfatizza le differenze statisticamente significative e coglie le interrelazioni fra di essi. Ciò esprime un'opportunità straordinaria per riconoscere campioni anomali in funzione delle determinazioni longitudinali del profilo steroideo, le cui modificazioni possono essere indotte sia da abuso farmacologico, di diversa natura, sia semplicemente da uno scambio di urine.

In particolare, la combinazione di tecniche multivariate e modelli adattivi Bayesiani sui profili steroidei longitudinali rafforza il processo decisionale, aumentando la sensibilità e la specificità del giudizio. Un ulteriore rafforzamento dei modelli di ABP multivariati potrà derivare dalla determinazione analitica di ulteriori EAAS quali biomarcatori addizionali, ivi compresi i metaboliti di fase II (glucuronati e solfati) degli EAAS.

Ulteriori potenziali applicazioni dell'interpretazione multivariata dei profili steroidei

Le analisi del profilo ormonale, sia su siero sia su urina, sono frequentemente richieste nella clinica medica, in particolare nella diagnostica di soggetti affetti da disturbi del sistema endocrino e/o riproduttivo, nonché di patologie di vari organi, anche di natura tumorale. Tipicamente, gli ormoni ricercati (testosterone, estradiolo, progesterone, cortisolo, ormone luteinizzante (LH), ormone follicolo stimolante (FSH), ormone della crescita, ormoni tiroidei, ed insulina) vengono determinati mediante analizzatori automatici di tipo immunometrico, che richiedono l'impiego di kit monouso dedicati per ogni singolo ormone, con costi elevati quando le determinazioni richieste sono molteplici. Ultimamente, si osserva la tendenza a sostituire molte di queste determinazioni immunochimiche con metodiche basate sulla cromatografia (GC, LC) abbinata alla spettrometria di massa (MS).

Il protocollo analitico messo a punto per l'ABP è stato successivamente ampliato per includere uno spettro assai più ampio di sostanze di natura steroidea, da utilizzare sia in ambito sportivo sia in ambito clinico. Nel primo caso, lo scopo principale è ancora quello di individuare l'assunzione di farmaci di potenziale uso illecito, attraverso il riscontro di anomalie nel profilo steroidurico in grado di modificarne l'assetto. In particolare, si sono voluti includere nella metodica analitica GC-MS i principali metaboliti di fase I del testosterone^(6,18-21), fra cui i seguenti 18 EAAS: androsterone, eticolanolone, 5-androstandiolo, 5-androstandiolo, epitestosterone, testosterone, DHEA, DHT, 4,6-androstendione, 6-testosterone, formestano, 4-OH-testosterone, 16-OH-androstendione, 7-OH-testosterone, 7-DHEA, 4-androstendione, 5-androstandiolo e 5-androstandione (quest'ultimo utilizzato unicamente come marcatore di attività microbatterica). In Figura 6 si può osservare il gascromatogramma relativo alla corsa di tutti gli analiti e gli standard inclusi nel metodo.

Il metodo, validato secondo le norme ISO/IEC 17025⁽¹⁶⁾, è stato quindi applicato a 108 campioni reali di urina, sui quali si sono quantificati i 18 EAAS; inoltre, sono stati calcolati gli stessi rapporti steroidei urinari già considerati nel precedente studio. In particolare, di questi 108 campioni, 12

sono stati prelevati da soggetti sottoposti a terapie con farmaci contenenti EAAS. L'obiettivo più semplice di questo ampliamento metodologico è stato quello di confrontare, su una base molto ampia di dati, la capacità di discriminazione delle anomalie nei profili steroidei utilizzando un approccio statistico multivariato al posto della classica interpretazione monovariata, in cui la sintesi dei risultati chimico-clinici avviene nella valutazione complessiva del clinico.

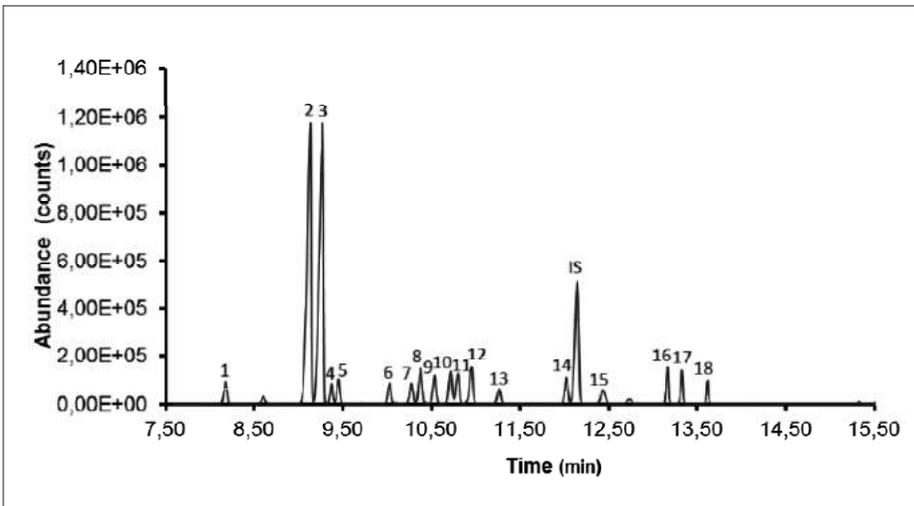


Figura 6. Cromatogramma relativo all'analisi di una miscela contenente tutti i 18 analiti: (1) 5-alfa-Androstan-3,17-dione, (2) Androsterone, (3) Etiocolanone, (4) 3-alfa-Androstandiolo, (5) 5-alfa-Androstandiolo, (6) DHEA, (7) 5-Androstendiolo, (8) Epitestosterone, (9) DHT, (10) 4-Androsten-3,17-dione, (11) 4,6-Androstadien-3,17-dione, (12) alfa-6-Testosterone, (13) Testosterone, (14) 7-alfa-OH-Testosterone, (15) 7beta-OH-DHEA, (16) Formestano, (17) 4-OH-Testosterone, (18) 1-alfa-OH-Androsten-3,17-dione, (IS) Metil-Testosterone.

Come nel precedente studio, sui dati ottenuti per i 108 campioni è stata svolta una PCA, al fine di esplorarne la struttura informativa su base multivariata. Nella rappresentazione grafica degli scores sono rappresentati i singoli campioni nello spazio delle PC, mentre nei grafici dei loadings sono rappresentate le variabili originali (gli EAAS), sempre nello spazio di coordinate delle PC.

Per i 96 campioni relativi ai soggetti non trattati con EAAS, che costituiscono la popolazione di riferimento, si sono valutati, per ogni variabile, le distribuzioni di frequenza, i valori medi ed estremi, la deviazione standard e l'intervallo di "normalità", secondo la logica tradizionale

monovariata. Entro tali distribuzioni sono stati quindi collocati i valori ottenuti dai 12 campioni che dovrebbero presentare un profilo anomalo a causa della terapia in corso. Al contrario, la gran parte dei livelli steroidei riscontrati per questi soggetti sono risultati del tutto normali, salvo che per alcuni steroidi, i cui valori si discostavano dalla media ma all'interno dell'intervallo accettabile di normalità. Fra questi ultimi, caso tipico è ovviamente rappresentato dal testosterone, riportato in Figura 7. E' dunque evidente che la semplice osservazione delle singole variabili non è in grado di dimostrare con sufficiente certezza l'assunzione di farmaci di natura steroidea.

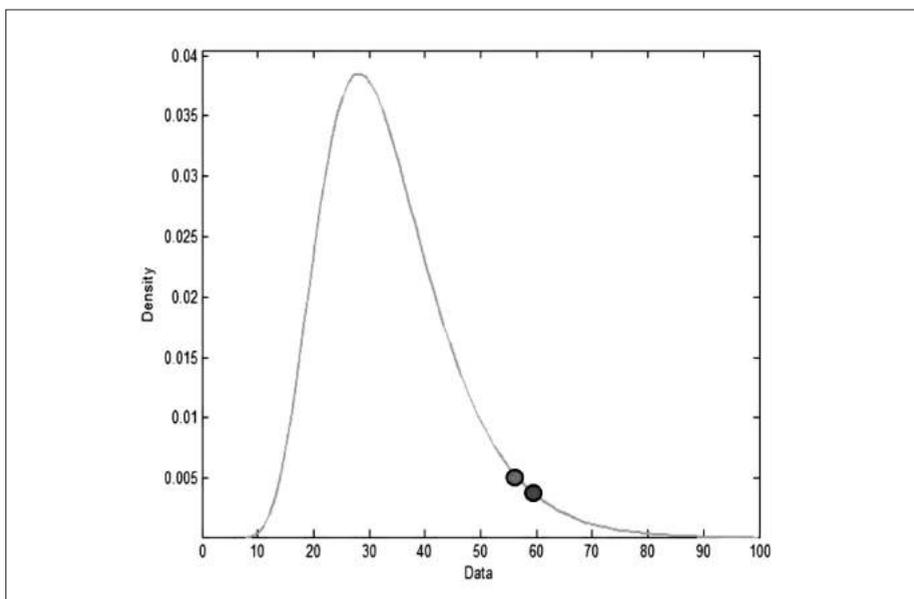


Figura 7. Distribuzione statistica dei valori di testosterone per i 108 individui. I punti evidenziano la collocazione di due campioni anomali rispetto a questa distribuzione generale.

Nella Figura 8A è riportato il grafico degli scores sulle prime due PC. Si osserva una separazione molto netta (orientata lungo la coordinata PC1) tra i campioni dei soggetti che non hanno assunto farmaci a base di EAAS e i 12 campioni “anomali”. Inoltre, la lettura affiancata del grafico degli scores e dei loadings (Figura 8B) ci consente di individuare quali siano le variabili che maggiormente incidono nella descrizione dei campioni anomali, consentendone il riconoscimento che invece mancava osservando una singola variabile per volta: sono gli steroidi che hanno i più alti valori della coordinata PC1.

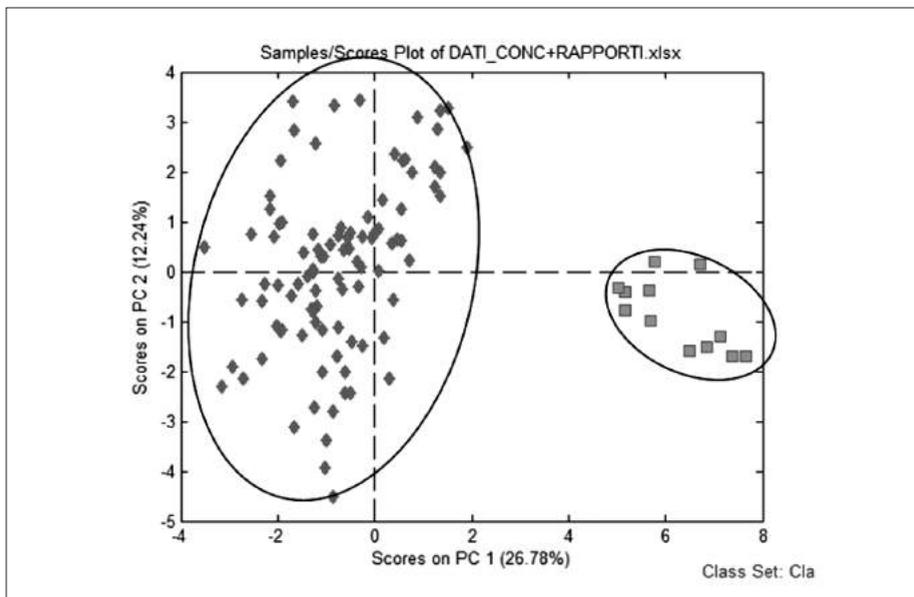


Figura 8. Grafico degli scores (A) e dei loadings (B) ottenuti dall'elaborazione, mediante PCA, di un dataset costituito da 96 soggetti sani e 12 soggetti con profilo anomalo.

Alla luce dei promettenti risultati ottenuti con la PCA, si è quindi costruito un modello di classificazione, basato sull'analisi discriminante con regressione ai minimi quadrati (PLS-DA). Questa tecnica sfrutta la regressione ai minimi quadrati parziali, e viene utilizzata come metodo di classificazione al fine di visualizzare la formazione di gruppi ben distinti di oggetti aventi alta similarità fra di loro. In aggiunta, la PLS-DA può essere utilizzata in chiave predittiva, per stabilire la classe di appartenenza di oggetti (nel nostro caso, di campioni) di classificazione a priori incognita. Come si può osservare nella Figura 9, il modello è in grado di discriminare in maniera ottimale i soggetti che hanno assunto farmaci di natura steroidea (quadrati verdi) da coloro che non hanno assunto farmaci (rombi rossi).

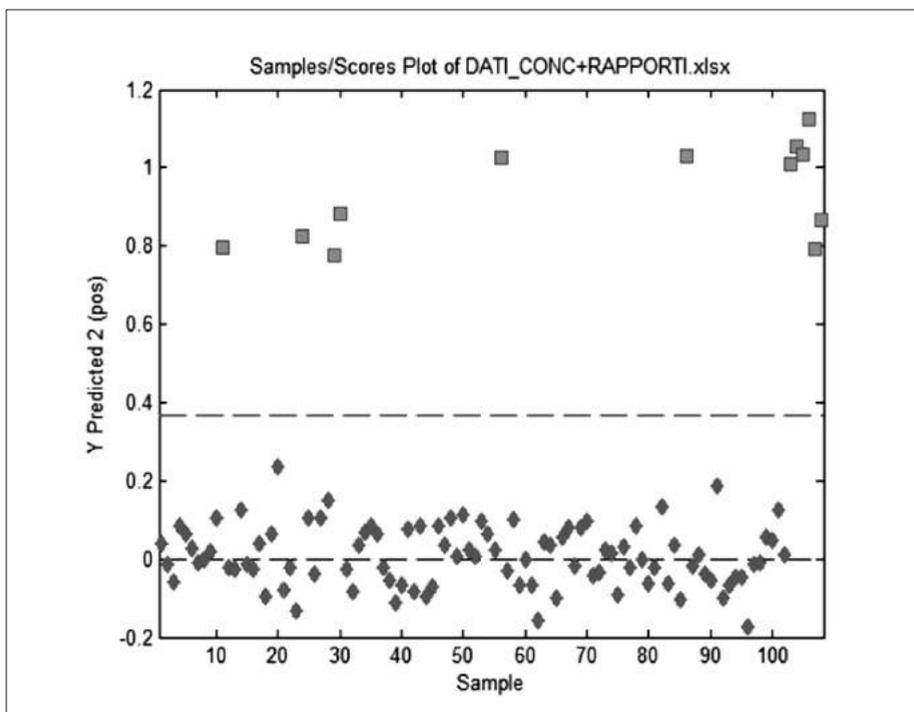


Figura 9. Grafico rappresentante il potere discriminante del modello costruito mediante PLS-DA. La linea tratteggiata rappresenta il confine tra le due classi.

Conclusioni

Le analisi antidoping, che da sempre privilegiano le tecniche analitiche basate sull'accoppiamento fra cromatografia e spettrometria di massa (oggi, GC-MS e UHPLC-MS/MS), le quali forniscono lo screening di un ampio spettro di sostanze illecite con un'unica analisi, si sono recentemente evolute attraverso l'applicazione dell'ABP, che si propone di individuare la sussistenza di condizioni anomale (soprattutto l'assunzione di farmaci illeciti) attraverso gli effetti e le modificazioni che esse manifestano sul normale assetto biochimico e fisiologico, specifico per ogni atleta. Tuttavia, la grande potenzialità del modulo steroideo dell'ABP è sviluppata solo parzialmente, sia perché la medesima singola analisi GC-MS è in grado di produrre un profilo steroideo ben più ampio di quello prescritto dalla WADA, sia perché i risultati vengono interpretati soltanto in chiave monovariata, mentre il presente studio dimostra che l'esplorazione multivariata delle medesime risultanze analitiche è in grado di fornire un'informazione più completa e certa. In particolare, una semplice PCA

riconosce inequivocabilmente sia l'assunzione di farmaci a base di testosterone, sia la sostituzione di un campione urinario con quello di altro soggetto. Generalizzando, si può affermare che qualunque farmaco o trattamento che sia in grado di indurre una modificazione del profilo steroideo individuale possa essere ragionevolmente evidenziato attraverso l'interpretazione statistica multivariata del medesimo profilo steroideo, soprattutto se quest'ultima viene sviluppata su uno spettro ampio di biomarcatori. E' presumibile che questa duplice miglioria sia gradualmente fatta propria dalla WADA, per rendere più efficaci le analisi di screening.

In termini di prospettiva, una strategia analoga, su matrici urinarie e/o ematica, potrà essere impiegata in campo analitico-clinico, ove patologie di diversa natura e gravità siano in grado di modificare il quadro complessivo del profilo steroideo. La statistica multivariata potrebbe essere di conseguenza impiegata sia per riconoscere lo stato patologico e la sua evoluzione sia, auspicabilmente, per effettuare diagnosi differenziali in funzione delle diverse alterazioni indotte, entro il quadro di inter-relazioni biochimiche tipiche della fisio-patologia umana.

BIBLIOGRAFIA

1. World Anti-Doping Agency. WADA Technical Document – TD2014EAAS Endogenous Anabolic Androgenic Steroids - Measurement and Reporting. 2016; 1-16.
2. World Anti-Doping Agency. World Anti-Doping Code International Standard – Prohibited List. 2016; 1-9.3. World Anti-Doping Agency. 2014 Anti-Doping Testing Figures Report. 2014; 1-202.
4. World Anti-Doping Agency. WADA Technical Document – TD2004EAAS Reporting and evaluation guidance for Testosterone, Epitestosterone, T/E ratio and other endogenous steroids. 2004; 1-11.
5. Baume N, Saudan C, Desmarchelier A, Strahm E, Sottas PE, Bagutti C, Cauderay M, Schumacher YO, Mangin P, Saugy M. *Use of isotope ratio mass spectrometry to detect doping with oral testosterone undecanoate: Inter-individual variability of $^{13}C/^{12}C$ ratio.* Steroids. 2006; 71: 364-370.
6. Shackleton CH, Roitman E, Phillips A, Chang T. *Androstanediol and 5-androstenediol profiling for detecting exogenously administered dihydrotestosterone, epitestosterone, and dehydroepiandrosterone: potential use in gas chromatography isotope ratio mass spectrometry.* Steroids. 1997; 62: 665-673.
7. Shackleton CH, Phillips A, Chang T, Li Y. *Confirming testosterone administration by isotope ratio mass spectrometric analysis of urinary androstanediols.* Steroids. 1997; 62: 379-387.
8. Saudan C, Baume N, Robinson N, Avois L, Mangin P, Saugy M. *Testosterone and doping control.* Br J Sports Med. 2006; 40: i21-i24.
9. Pozo OJ, Van Eenoo P, Deventer K, Delbeke FT. *Detection and characterization of anabolic steroids in doping analysis by LC-MS.* TrAC-Trend Anal Chem. 2008; 27: 657-671.
10. Venturelli E, Cavalleri A, Secreto G. *Methods for urinary testosterone analysis.* J Chromatogr B. 1995; 671: 363-380.
11. Thieme D, Hemmersbach P (eds). *Doping in Sports (1st edn).* Springer-Verlag 2010: Berlin.
12. Verneq AR. *The Athlete Biological Passport: an integral element of innovative strategies in antidoping.* Brit J Sport Med. 2014; 48: 817-819.
13. World Anti-Doping Agency. WADA Technical Document – TD2010BAR Blood Analytical Requirements for the Athlete Biological Passport. 2009; 1-3.
14. World Anti-Doping Agency. WADA Technical Document – TD2014EAAS Endogenous Anabolic Androgenic Steroids - Measurement and Reporting. 2016; 1-8.
15. Massart DL, Vandeginste BGM, Buydens LMC, De Jong S, Lewi PJ, Smeyers-Verbeke J. *Handbook of Chemometrics and Qualimetrics - Part A (1st edn).* Elsevier Science Inc. 1997: New York.
16. UNI Ente Nazionale Italiano di Unificazione. *Norma Italiana UNI CEI EN ISO/IEC 17025 Requisiti generali per la competenza dei laboratori di prova e di taratura:* Novembre 2000. 2000: 1-36.
17. Todeschini R. *Introduzione alla Chemiometria (1st edn).* Edises 1998: Napoli.
18. Van Renterghem P, Van Eenoo P, Sottas PE, Saugy M, Delbeke F. *A pilot study on subject-based comprehensive steroid profiling: Novel biomarkers to detect testosterone misuse in sports.* Clin Endocrinol. 2011; 75: 134-140.

19. Van Renterghem P, Van Eenoo P, Van Thuyne W, Geyer H, Schänzer W, Delbeke FT. *Validation of an extended method for the detection of the misuse of endogenous steroids in sports, including new hydroxylated metabolites.* J Chromatogr B. 2008; 876: 225-235.
20. Van Eenoo P, Van Gansbeke W, De Brabanter N, Deventer K, Delbeke FT. *A fast, comprehensive screening method for doping agents in urine by gas chromatography-triple quadrupole mass spectrometry.* J Chromatogr A. 2011; 1218: 3306-3316.
21. Van Eenoo P, Delbeke FT. *Metabolism and excretion of anabolic steroids in doping control — New steroids and new insights.* J Steroid Biochem Mol Biol. 2006; 101: 161-178.

LA MORTALITÀ MATERNA NELLA STORIA DELLA MEDICINA

Marco Massobrio

Professore Emerito - Università di Torino, Corso Dante 126, 10126 Torino

Mail: marco.massobrio@unito.it

Parole chiave: *Mortalità materna*
Storia dell'ostetricia
Levatrici
Storia del taglio cesareo
Storia del forcipe
Scuole di ostetricia
Progressi in ostetricia

Key words: *Maternal mortality*
History of obstetrics
Midwives
History of caesarean section
History of forceps
Schools of obstetrics
Progress in obstetrics

Riassunto

L'evoluzione storica della mortalità materna è suddivisibile in 4 periodi. Nel 1° periodo, che comprende antichità e medioevo, il parto è gestito da donne prive di cultura teorica, levatrici o mammane, che si tramandano tra di loro l'empirica conoscenza dell'arte ostetrica (*fase empirica*). I greci praticano già il rivolgimento podalico e l'embriotomi e con la conquista della Grecia nel I secolo d.C. i romani vengono a conoscenza dell'ostetricia greca. Nel 2° periodo, che va dal rinascimento all'inizio del XIX secolo, *fase anatomo-chirurgica*, l'ostetricia si fonda sempre di più su criteri scientifici; regredisce lentamente il monopolio delle levatrici, compare il forcipe, si fanno i primi tagli cesarei su donna viva (XVI secolo). Il rischio di morte materna da taglio cesareo è altissimo, dal 60 al 100%. Nel XVIII secolo inizia, con molte contestazioni, l'uso del forcipe, inventato un secolo prima

da Peter Chamberlen e impiegato in segreto da 4 generazioni di ostetriche della sua famiglia. Tra il XVI e il XIX secolo la scuola ostetrica dell'Hotel Dieu di Parigi ha un ruolo guida in Europa. Massimo rappresentante è Mauriceau, che si oppone al taglio cesareo e al forcipe. In Italia il primo insegnamento di ostetricia minore nasce nel 1728 a Torino, dove nel 1755 viene istituita la prima cattedra di ostetricia teorico-pratica. In Europa tra il 1600 e il 1850 la mortalità materna si aggira intorno al 20‰ nascite, scendendo tra 5 e 10‰ a metà del XIX secolo. Il 3° periodo, corrispondente al XIX secolo è la *fase biologico funzionale*. Nel 1847 la scoperta, da parte di Semmelweis, del ruolo della sepsi nell'alta mortalità materna in ospedale, suggerisce l'impiego di semplici misure di asepsi, che riducono le morti materne per sepsi in ospedale. Il 4° periodo, corrispondente al XX secolo è la *fase dello straordinario progresso scientifico*, con la scoperta di gruppi sanguigni, sulfamidici, antibiotici e farmaci che controllano la contrattilità uterina. Con il perfezionamento dell'anestesia si diffonde il taglio cesareo e tramonta il forcipe. Ne consegue dopo il 1940 un rapido calo della mortalità materna. Dal 5‰ si passa in Italia allo 0,1‰ nel 1975 e allo 0,03‰ nel 2000.

Abstract

The historical evolution of maternal mortality can be divided into 4 periods. In the 1st period, including Antiquity and Middle Ages, childbirth is run by women without any theoretical culture, who pass down from generation to generation the empirical knowledge of the obstetrical art (*empirical phase*). Greeks already practice the version of the fetus and embryotomy. After the conquest of Greece in the I century AD the Romans acquire Greek midwifery knowledges. For the duration of the Middle Ages in Europe obstetrics does not progress. The 2nd period, ranging from the Renaissance to the end of XVIII century, can be defined as *anatomical-surgical phase*. Obstetrics is based more and more on scientific criteria and the monopoly of midwives slowly regresses. Surgeons make the first sections on living women (XVI century) with high risk of maternal death, from 60 to 100%. In the XVIII century starts the disputed use of forceps, invented a century earlier by Peter Chamberlen and used in secret by obstetricians of 4 generations of his family. Between the XVI and XIX century the midwifery school of Paris has a leading role in Europe. The maximum exponent is Mauriceau, opposed to caesarean section and forceps. In Italy the first teaching for midwives starts in 1728 in Turin, where the first chair of theoretical and practical obstetrics is founded in 1838. In Europe between 1600 and 1850 maternal mortality rate was around 20‰ births, falling between 5 and 10‰, in the mid XIX century. The 3rd period, corresponding to the XIX century is the *functional phase*. The discovery in 1847 by Semmelweis of the sepsis role in maternal mortality in hospital, suggested the use of simple aseptic measures, which resulted in a significant reduction of maternal deaths from sepsis. The 4th period,

corresponding to the XX century, is characterized by the extraordinary scientific progress, the discovery of blood groups, sulphamidic drugs, antibiotics, and drugs controlling uterine contractility, and the improvement in caesarean section and anesthetic techniques. This caused a rapid fall in maternal mortality, especially after 1940. From 5‰ births it fell in Italy to 0.1‰ in 1975 and 0.03‰ in 2000.

Secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2014 ogni giorno circa 800 donne sono morte nel mondo per cause legate alla gravidanza o al parto. Il 99% di queste morti si sono verificate nei paesi più poveri in via di sviluppo. In effetti, se nei paesi industrializzati muoiono 12 donne ogni 100.000 parti, nell'Africa Subsahariana ne muoiono 500, ossia 42 volte di più, e se si valuta il "*lifetime risk*", ossia il rischio di morte per cause legate alla gravidanza o al parto, che tiene conto anche dei valori dell'indice di natalità delle diverse aree geografiche, la differenza è addirittura di 120 volte (1 morte:4.700 donne in Europa e Nord America, rispetto a 1:39 in Africa). In Italia, dove l'indice di natalità è molto basso (1,4 per donna), il "*lifetime risk*" di morte per cause legate alla gravidanza o al parto è anche più basso (1:20.000) rispetto a quello medio in Europa. Oggi quindi nei paesi caratterizzati da un elevato sviluppo sociale economico e sanitario, dove la qualità dell'assistenza medica in generale, e ostetrica in particolare, è complessivamente buona, la morte per parto è diventata un evento eccezionale. Infatti nei rari casi in cui si verifica, il tragico evento è quasi sempre oggetto di cronaca ed è *a priori* attribuito a inadeguatezza dell'assistenza ostetrica, risultando quasi sempre motivo di rivendicazioni penali e contenziosi civili nei confronti dell'*equipe* medica che è stata coinvolta.

Anche in Europa, prima della rapida e straordinaria riduzione avvenuta dopo il 1940, soprattutto grazie all'introduzione dell'uso degli antibiotici e delle emotrasfusioni e ai progressi dell'anestesia, che hanno cancellato il rischio di sepsi, ridotto quello emorragico e reso molto più sicuro il taglio cesareo, la mortalità materna era rimasta per secoli molto elevata.

L'evoluzione storica della mortalità materna si identifica con la storia dell'ostetricia, e può essere suddivisa in modo arbitrario in 4 periodi:

1° periodo: *antichità e medioevo*, fase empirica;

2° periodo: *rinascimento (2° metà del XV e tutto il XVI secolo), XVII e XVIII secolo*, fase anatomo-chirurgica;

3° periodo: *XIX secolo*, fase biologico-funzionale;

4° periodo: *XX secolo*, fase dell'accelerato sviluppo scientifico e tecnologico

Il 1° periodo, che comprende *antichità e medioevo*, è caratterizzato dall'assoluto empirismo dell'assistenza ostetrica⁽¹⁾. Il parto è gestito da donne - *matrone, mammane o obstetrices* per i romani - prive di cultura teorica, che si tramandano tra di loro di generazione in generazione l'empirica conoscenza dell'arte ostetrica; l'attenzione dei medici per il parto è solo teorica, mentre i chirurghi, privi di mezzi tecnici e senza competenze, sono chiamati a intervenire solo in caso di gravi complicazioni.

Il primo grande medico della storia fu Ippocrate di Kos o Coo (460-377 a.C.), una piccola isola dell'Egeo al largo della costa turca. Apparteneva ad una famiglia aristocratica, che pretendeva di discendere da Asclepio, dio della medicina. Il padre medico indirizzò Ippocrate all'arte medica che egli esercitò a Kos, ad Atene e in Tessaglia. Fu il padre della medicina clinica, che con lui diventò una professione, sganciata dalla teurgia e dalla filosofia. Fondò la scuola di medicina di Kos. A lui e alla sua scuola si tende ad attribuire la summa delle conoscenze mediche delle scuole precedenti in un complesso di opere, raccolte in 70 libri, il "*Corpus Hippocraticum*", che però più verosimilmente è di epoca successiva, inizio III° secolo a.C., corrispondente alla costituzione della biblioteca di Alessandria. Parte di quest'opera è dedicata alle malattie delle donne e in particolare all'ostetricia ("*De morbis muliebribus*"). Vi si trovano intuizioni importanti, come la nutrizione del feto attraverso il cordone ombelicale, il passaggio del feto al 7° mese dalla presentazione podalica a quella cefalica, e l'effetto della carente nutrizione fetale sull'insorgenza del travaglio di parto.

Anche i grandi filosofi della Grecia classica si occuparono del parto. Nei suoi dialoghi Platone (428-347 a.C.) fa dire a Socrate (470-399 a.C.), figlio della levatrice Fenarete, che solo alle donne che hanno partorito e hanno superato l'età feconda, è concesso da Artemide, (o Diana, per i romani Licina o Giunone), che come Ilizia è protettrice delle gestanti e delle partorienti, di assistere i parti.

Aristotele (384-322 a.C.) invece affermò che il parto può avvenire solo se il feto è in presentazione cefalica, in quanto per la nascita sarebbe necessario che il feto si spinga all'esterno con i piedi (*nascita secondo Aristotele*). Questo e altri convincimenti errati, come la divaricazione delle ossa pelviche durante il passaggio del feto, si sono tramandati fino al rinascimento, altri ancora, come la minore vitalità dei feti di 8 mesi rispetto a quelli di 7, hanno avuto credito fino a tempi abbastanza recenti. In complesso però l'ostetricia greca era abbastanza progredita: si praticavano già il rivolgimento podalico in caso di situazione trasversa o di morte del feto e l'embriotomia con strumenti non molto diversi da quelli ancora in uso all'inizio del secolo scorso.

Il primo segno di attenzione per l'ostetricia nella storia di Roma risale all'epoca di Numa Pompilio (715-763 a.C.), 2° re di Roma, il quale, allo scopo di accrescere la popolazione della città, emanò la "*Lex Regia*", in base alla quale nessuna donna morta per parto poteva essere inumata prima dell'estrazione del feto. La legge, che implicava l'obbligo del taglio cesareo postmortem, fu mantenuta nella Magna Grecia e in Sicilia, dove risulta il

primo documento di nascita di feto vivo da taglio cesareo su donna morta nel 508 a.C., e fu codificata in epoca imperiale come "*Lex Caesarea*" (dal latino *caedere*, che significa *tagliare* e non da Caesar, come ritenuto da alcuni, dato che la madre di Giulio Cesare, Aurelia Cotta, morì nel 54 a.C., quando Cesare aveva 46 anni). Da taglio cesareo postmortem nel 235 a.C. nacque probabilmente Scipione l'Africano, che Plinio afferma essere nato da Aurelia "*De caeso matris utero*". A questo proposito va menzionato che la Lex Caesarea fu approvata e caldeggiata dalla Chiesa Cristiana, in quanto mezzo per salvare le anime dei figli delle donne che morivano per parto. Fu condannata invece dall'Islam, che considerava posseduti dal demone i neonati venuti al mondo con parto non naturale.

A Erofilo e a Erasistrato, vissuti intorno al 300 a.C. e fondatori della Scuola Medica Alessandrina, spetta il merito di aver segnalato l'importanza dell'esame autoptico per approfondire lo studio dell'anatomia. Essi inoltre descrissero le distocie meccaniche e dinamiche e le tecniche per l'embriotomia. Aulo Cornelio Celso (14 a.C.-37 d.C.), considerato l'*Ippocrate Romano*, è uno scrittore enciclopedico, probabilmente nativo della Gallia Narbonense. È autore di un vasto trattato "*Artes*", di cui resta intera la parte "*De Medicina*", un riassunto della medicina e della chirurgia secondo le norme ippocratiche. Vi si trova tra l'altro la descrizione del rivolgimento con estrazione podalica del feto morto.

Con la conquista della Grecia nel I secolo d.C., i romani vennero a conoscenza dell'ostetricia greca, grazie soprattutto all'apporto culturale di grandi medici dell'Asia Minore, attirati a Roma dal fascino della capitale dell'impero, come Sorano di Efeso e Galeno di Pergamo.

Sorano di Efeso (98-138 d.C.), medico greco che visse ad Alessandria e a Roma all'epoca di Traiano (prima metà del II° secolo d.C.), fu il maggiore rappresentante della scuola medica alessandrina della sua epoca. È considerato il fondatore della ginecologia e dell'ostetricia scientifiche. Scrisse un trattato di ginecologia e ostetricia, "*Sulle malattie delle donne*", rimasto fondamentale fino al Rinascimento e altre opere, come "*Sull'utero e sui genitali femminili*". Tra le osservazioni più rilevanti vanno segnalate il rivolgimento podalico su feto vivo, la descrizione dell'emorragia del postpartum e la critica della succussione della partoriente che all'epoca veniva attuata per favorire il parto. La sua definizione delle *qualità della brava ostetrica*, è ancora oggi pressochè ineccepibile: "*un'istruzione di base, un certo grado di intelligenza, memoria, amore per il lavoro, discrezione, una sensibilità viva, robustezza, dita lunghe e affusolate, unghie*

tagliate corte" e, soprattutto, la capacità di non perdere la calma e non scoraggiarsi nei momenti critici.

Claudio Galeno (130-200 d.C.), studiò filosofia e poi medicina a Smirne, Corinto e Alessandria. All'età di 33 anni si trasferì a Roma, dove ebbe grande successo come medico di corte presso l'imperatore Marco Aurelio, e in seguito anche con Lucio Vero, Commodo e Settimio Severo. Studiò l'anatomia facendo vivisezioni, soprattutto di scimmie. La sua concezione dell'anatomia rimase valida fino al 1500. Sostenne l'importanza per il medico di conoscere le tre branche della filosofia, etica, logica e fisica. In ossequio alla teoria ippocratica, secondo la quale in natura c'è il rimedio per ogni malattia, sfruttò l'effetto curativo delle piante. Con la somministrazione a scopo antalgico di una soluzione di alcool e oppio (Galenos) rese dipendente dall'oppio l'imperatore Marco Aurelio. Da lui prende il nome la medicina che impiega l'azione terapeutica delle piante (*medicina galenica*).

Per tutta la durata del medioevo in Europa l'ostetricia non fece particolari progressi. Vanno segnalati invece i progressi fatti intorno al 1000 dalla medicina araba, che rappresentò una rielaborazione della medicina ippocratica e della sua evoluzione nella Scuola Alessandrina. Massimi esponenti ne furono Albucasis e Avicenna.

Albucasis (936-1013) fu medico di corte presso il califfato omayade di Cordoba, dove studiò l'anatomia tramite la dissezione, acquisendo conoscenze essenziali per la pratica chirurgica. La sua opera maggiore "*Al Tasrif*" ("*La Pratica*"), tradotta in latino, rimase per cinque secoli il testo ufficiale di chirurgia della Scuola Medica Salernitana. Comprende in particolare la descrizione della gravidanza extrauterina, sempre mortale, del parto nelle presentazioni distociche e delle modalità di estrazione con uncini del feto morto.

Avicenna (980-1037) fu un medico, filosofo, matematico e fisico persiano. È considerato da molti come uno dei più grandi medici e scienziati di tutti i tempi". Fu autore del "*Canone della Medicina*", reso noto nel 1400 a Padova e a Ferrara da Michele Savonarola, nonno del più famoso Girolamo, padre domenicano. Fu il primo a proporre l'uso di un forcipe dentato per l'estrazione del feto morto e la rottura delle membrane (amnioressi) per accelerare il travaglio.

La medicina araba influenzò la nascita della Scuola Salernitana, primo Centro di Cultura non controllato dalla Chiesa, ritenuta essere stata la prima Facoltà Medica d'Europa. Vi emerse la figura controversa di Trotula de Ruggiero, vissuta nell'*XI secolo* e ricordata come la più famosa delle "Mulieres Salernitanae", e la prima dottoressa celebre della storia della medicina. A Trotula e a suo marito Giovanni Plateario pare sia attribuibile il

manuale “*Medicina Practica Brevis*”, nel quale sono enunciate idee innovative, come la prevenzione delle malattie, attuata attraverso l’igiene, l’alimentazione equilibrata e l’attività fisica, e nuovi metodi per ridurre il dolore del parto o per il controllo delle nascite. La sua opera più conosciuta, “*De passionibus mulierum curandarum ante in et post partum*”, noto anche sotto il nome di “*Trotula Major*”, tratta il problema dell’infertilità di origine non solo femminile, ma anche maschile e, per quanto riguarda il parto, raccomanda la sutura chirurgica delle lacerazioni.

Durante il medioevo la morte per parto era certamente un evento abbastanza comune. Non abbiamo dati precisi, ma si può immaginare che si verificasse in non meno di 30 casi su 1000 parti. Ciò che ci è stato tramandato invece sono i nomi di donne illustri morte per parto, come quelli di Ildegarda, la 3° moglie di Carlo Magno, morta nel 783 a 35 anni dopo il suo 9° parto, di Iolanda di Brienne, regina di Gerusalemme, e di Isabella di Inghilterra, 2° e 3° moglie dell’imperatore Federico II, lo “*Stupor Mundi*”, entrambe morte di parto rispettivamente nel 1228 e nel 1241.

Il 2° periodo, che comprende il *rinascimento* (2° metà del XV secolo) il XVII e il XVIII secolo, può essere definito come fase anatomo-chirurgica⁽¹⁾. L’ostetricia tende a fondarsi sempre maggiormente su criteri scientifici; regredisce molto lentamente il monopolio delle levatrici, che hanno l’ultimo apogeo nel XVII secolo, compare il forcipe, si fanno i primi tagli cesarei su donna viva e nascono le prime maternità e i primi insegnamenti di ostetricia^(1,2).

Per i suoi studi anatomici sul feto e sull’utero va ricordato innanzitutto Leonardo da Vinci (1452-1519), forse il più grande genio del rinascimento. Affascinato dai grandi misteri della vita e della riproduzione, studiò attentamente l’anatomia dell’utero e del feto, facendo autopsie soprattutto su animali. Anche se certamente fece almeno un’autopsia su una donna morta per parto, in tutti i suoi disegni dell’utero umano la placenta appare multipla, come aveva osservato sezionando una vacca gravida. Le sue osservazioni sull’anatomia fetale, sulle posizioni del feto in utero e sulla circolazione fetoplacentare furono peraltro del tutto innovative. Leonardo le descrisse in modo assolutamente mirabile con splendidi disegni, che sono conservati in gran parte nel castello di Windsor, in una raccolta che appunto prende il nome di *Codice Windsor*.

A cavallo tra il 1400 e il 1500 va ricordato un medico tedesco, Eucharius Rösslin (1470-1526), che operò a Francoforte e poi a Worms, al servizio di Caterina e di Enrico IV duca di Brunswick-Lüneburg. Noto anche con il nome di Rhodin, Rösslin, colpito dal basso livello di qualità dell’assistenza ostetrica e dall’alta mortalità infantile, dette alle stampe nel 1513 un libro sul

parto, “*Der Rosengarten*”, tradotto in latino dal figlio nel 1532 con il titolo “*De partu hominis*”, in cui critica l’operato delle levatrici, ne indica le regole corrette di comportamento, e illustra la sedia da parto. Il libro, corredato da belle incisioni di Martin Caldenbach, allievo di Dürer, rimase per secoli il testo standard per le ostetriche.

Nel *XVI secolo* la gestione del parto è ancora in prevalenza femminile. Nel 1522 ad *Amburgo* un medico di nome Veiss fu bruciato vivo per aver assistito ad un parto travestito da levatrice. I chirurghi sono chiamati ad intervenire solo in caso di complicazioni. Le scuole francesi, soprattutto quelle di Parigi e di Montpellier, sono quelle di maggior richiamo per i giovani chirurghi.

Tra questi fu famoso Ambroise Paré (1510-1590), che fece esperienza presso l’Hotel Dieu a Parigi e come medico militare al seguito dell’esercito francese, che nel 1536, comandato dal generale Philippe Chabot, occupò Torino. Fu poi chirurgo alla corte di *Enrico II*, che morì prematuramente a 40 anni, il 10 luglio 1559, 10 giorni dopo aver riportato durante una giostra una grave ferita ad un occhio, dal Paré premurosamente, ma inutilmente curata. Restò comunque al servizio della vedova *Caterina de Medici*, e dei suoi tre figli divenuti re, *Francesco II*, *Carlo IX* e *Enrico III*. Carlo IX in particolare salvò la vita di Paré, che era ugonotto, nascondendolo nella sua camera da letto, nella notte della strage di San Bartolomeo il 24 agosto 1572.

Paré è considerato il padre della chirurgia moderna. Come medico militare sostenne la necessità, durante le amputazioni di arti, di legare i vasi sanguigni, anzichè ricorrere alla cauterizzazione con olio o ferri roventi. In ambito ostetrico ripristinò e divulgò il rivolgimento podalico su feto vivo, per salvaguardare il nascituro oltre che la madre, e propose l’uso dell’uncino acuto per l’estrazione della testa isolata dal tronco, in caso di grave difficoltà del parto in presentazione podalica.

Jaques Guillemau (1549-1613) era figlio di un medico, amico e collega di Paré, del quale fu lui stesso allievo e ne tradusse in latino gli scritti (“*Opera Ambrosii Parei regis primarii et parisiensis chirugi*”). Divenne famoso dopo aver eseguito l’autopsia di *Carlo IX*, morto il 30 maggio 1574 di tubercolosi. Fu poi medico e chirurgo di successo a Parigi, alla corte di *Enrico III*, di *Enrico IV*, del quale anche eseguì l’autopsia dopo l’assassinio a Parigi da parte del fanatico cattolico Ravaillac il 14 maggio 1610, e anche alla corte di *Luigi XIII*, figlio di Enrico IV e Maria de Medici.

Oltre a diverse opere di chirurgia pubblicò nel 1609 “*De l’heureux accouchement des femmes*”, in cui, interrompendo una tensione perdurante da secoli, definisce le levatrici come “indispensabili collaboratrici” dei chirurghi, per i quali ritiene giustificato l’intervento solo nei parti complicati.

Sul piano operativo propose per primo il parto forzato con versione podalica seguita da estrazione del feto, in caso di emorragia da placenta previa.

Il *XVI secolo* è anche il secolo in cui esistono i primi riferimenti di tagli cesarei su donna viva, eseguiti per la verità con ben poche probabilità di sopravvivenza per la madre. Il primo a fare questo tentativo sembra sia stato, proprio intorno al *1500*, un castratore di porci, Giacomo Nufer, a Siegershausen in Svizzera. Costui l'avrebbe eseguito sulla propria moglie, dopo alcuni giorni di travaglio e l'inutile intervento di ben 13 levatrici, avendo ottenuto l'autorizzazione dal giudice locale. Madre e figlio sarebbero sopravvissuti e la donna avrebbe avuto in seguito addirittura cinque figli con parti vaginali. Questi particolari rendono molto poco verosimile tutta la vicenda, e alcuni ritengono che l'intervento sia stato eseguito per gravidanza extrauterina. Probabile è l'autenticità di un'altra testimonianza di taglio cesareo su donna viva eseguito a Mantova nel *1540* da Marcello Bainsi. Altri storiografi ritengono che il primo cesareo su donna viva sia stato invece effettuato nel *1600* da Geremia Trautman, a Wittenberg.

Il taglio cesareo terapeutico, eseguito nel tentativo di salvare la vita del feto e possibilmente, seppur eccezionalmente, anche quella della madre, è l'oggetto del "*Traité nouveau de l'hysterotomie ou enfantement césarien*", opera di François Rousset, pubblicata a Parigi nel *1581*, in cui sono riportate le condizioni di assoluta impossibilità del parto vaginale, che ne impongono l'esecuzione.

Anche Scipione Mercurio (*1545-1615*), allievo a Bologna di Aranzio, poi ordinato frate predicatore, e quindi, dopo aver lasciato il chiostro (*1570*), medico a Milano e lettore di medicina a Bologna (*1584*), si occupò di taglio cesareo. Nella sua opera fondamentale, "*Della commare o riccogliatrice*", unico manuale in volgare per levatrici fino al *1720*, pubblicata a Venezia nel *1596*, propone il taglio cesareo su donna viva nell'impossibilità del parto vaginale e suggerisce le posizioni più appropriate da far assumere alla donna durante l'intervento in rapporto alle sue condizioni di salute ("*debole o gagliarda*"). Per quanto concettualmente innovativa, "*La Commare*" risente di pregiudizi anatomici e fisiologici di origine aristotelica-tomistica e di credenze medioevali e rinascimentali, che ne limitano il valore scientifico.

Il rischio di morte materna da taglio cesareo fino al *XIX secolo* era ancora elevatissimo, dal 60 al 100 %. Ne conseguirono vivaci polemiche tra fautori, come Rousset, Mercurio, Burton, Tanaron e Baudeloque e detrattori del cesareo, soprattutto Mauriceau, che si accesero soprattutto nel *XVII e XVIII secolo*.

Nel *XVII secolo* sorgono le prime maternità o si ampliano le poche preesistenti, le levatrici hanno il loro ultimo apogeo e i chirurghi cominciano

ad essere chiamati per assistere ai parti, anche in assenza di gravi complicazioni. Si conferma il ruolo guida della scuola chirurgica e ostetrica di Parigi, iniziato nel '500 con Paré e Guillemeau^(1,2).

La prima maternità in Europa era stata molto probabilmente fondata a Parigi già nel XIII secolo dal re Luigi IX, il Santo (1215-1270), come “*Office des accouchées*” presso l’*Hotel Dieu* ⁽⁷⁾, nato nel 651. Nel XVII secolo la maternità fu ampliata e assunse anche la funzione di Scuola Ostetrica per levatrici. Le sue condizioni igieniche erano molto scadenti, se non addirittura deplorabili: persone sane e malate, affette da diverse malattie, persino di sesso diverso, anche 4 o 5 nello stesso letto. *Bailly* e *Lavoisier* nel 1789 lo definirono il più insano degli ospedali, vi moriva una donna su quattro.

Anche in Italia la prima maternità fu fondata nel XIII secolo dal papa Innocenzo III a Roma presso l’*Ospedale Santo Spirito in Saxia*. Accoglieva gestanti, partorienti e nutrici indigenti.

Successivamente nel 1580 Lucrezia d’Este, sorella del duca Alfonso II, fondò a Ferrara la “*Casa di Santa Maria del Soccorso*” per ‘donne illegittimamente incinte’ e nel 1680 sorse a Firenze un “*Ricovero per gravide occulte*”.

Louise Bourgeois pubblicò nel 1609 un *manuale di ostetricia*, il primo scritto da un’ostetrica per le ostetriche, nel quale, fra tanti preziosi suggerimenti, va segnalata la rottura del sacco amniotico per frenare l’emorragia da placenta previa.

Il XVII secolo però è anche quello in cui i chirurghi cominciarono ad essere coinvolti nell’assistenza al parto anche in assenza di complicazioni rilevanti. Ciò accadde soprattutto in Francia nelle famiglie altolocate. *Luigi XIV* incaricò il chirurgo Jules Clement di assistere il parto della favorita *Luise de La Vallière* nel 1663, poi i sette parti di un’altra grande favorita *Françoise Athénaïs de Montespan*, da alcuni indicata come “la vera regina di Francia”, tra il 1669 e il 1678, e poi ancora i tre parti della nuora, *Maria Anna di Baviera*, moglie di Luigi il Gran Delfino negli anni 1682, 1683 e 1685, dal secondo dei quali nacque il futuro re di Spagna Filippo V. Si diffuse così in Francia “*la mode de l’accoucheur*”.

Massimo esponente della scuola francese del XVII secolo fu François Mauriceau (1637 – 1709), che, dopo aver fatto esperienza all’*Hotel Dieu*, nel 1668 pubblicò il “*Traité des maladies des femmes grosses et accouchées*”, il primo testo di ostetricia che tratta l’assistenza in gravidanza e al parto in modo scientifico e descrive in particolare la gravidanza tubarica e l’eclampsia.

Mauriceau fu uno strenuo oppositore del taglio cesareo e del forcipe. Il suo nome è rimasto legato alla manovra, che ancora oggi, nei pochi casi di parto

in presentazione podalica che sfuggono al taglio cesareo, si usa per facilitare l'estrazione della testa del feto, introducendo il dito medio di una mano nella bocca e uncinandone il collo dal lato dorsale tra l'indice e il medio dell'altra mano.

Contemporaneo di Mauriceau, e suo oppositore, fu il medico inglese Ugo Chamberlen "*the elder*" (1634-1720), che nel 1670 andò a Parigi per presentare il forcipe, fino ad allora usato solo in segreto, e tentare di venderlo al governo francese.. In tale occasione fu messo alla prova da Mauriceau che gli propose di applicarlo su una partoriente, affetta da nanismo e grave viziatura pelvica. Dopo tre ore di inutili tentativi di estrarre il feto con il forcipe da parte di *Chamberlen*, la donna purtroppo morì per rottura dell'utero insieme al suo bambino.

Il forcipe era stato inventato probabilmente circa un secolo prima da un suo antenato, Peter Chamberlen "*senior*" (1560-1631), che era figlio di Guillaume, un medico ugonotto francese fuggito da Parigi in Inghilterra nel 1576 dopo la strage di San Bartolomeo del 1572. Peter fu l'*accoucheur* di due regine d'Inghilterra: *Anna di Danimarca* (1574-1619), moglie di Giacomo I d'Inghilterra e VI di Scozia, da lui assistita per la nascita di Carlo I Stuart nel 1600 e *Enrichetta Maria di Borbone* (1609-1669), ultima dei sei figli di Enrico IV e di Maria de Medici e moglie di Carlo I Stuart (e quindi nuora della precedente). *Peter* fu presente infatti anche al parto di quest'ultima quando nacque Carlo II nel 1630.

Il primo forcipe non aveva la curvatura pelvica e fu usato da Peter Chamberlen "*senior*", insieme con l'omonimo fratello minore Peter Chamberlen "*junior*" (1572-1626), anche lui ostetrico, sempre di nascosto. Alla madre erano bendati gli occhi e i parenti venivano allontanati dalla camera dove avveniva il parto. Il loro forcipe rimase nella loro casa nell'Essex, fino a quando, dopo la vendita della casa da parte dei loro discendenti, fu trovato sotto una botola della soffitta nel 1813 e fu quindi acquisito dalla Reale Società di Medicina.

Anche Peter Chamberlen "*the third*" (1601-1683), figlio di Peter Chamberlen "*Junior*", fu ostetrico di casa reale. Anche lui fu presente alla nascita di Carlo II, e ne curò la moglie, la regina *Caterina di Braganza* (1638-1705), figlia del re Giovanni IV di Portogallo, in occasione delle sue quattro gravidanze esitate in altrettanti aborti. Anch'egli continuò ad usare il forcipe in segreto.

Altrettanto fece il figlio primogenito di costui, Ugo Chamberlen "*the elder*" (1634-1720), che però, dopo il fallito tentativo a Parigi davanti a Mauriceau, vendette in Olanda a Roger Roonhuysen il segreto del forcipe, ma solo di una branca.

Suo figlio, Ugo Chamberlen “*the Younger*” (1664-1728), insieme a suo fratello John e a due cugini, furono la quarta e ultima generazione di *Chamberlen*, ad usare il forcipe in segreto. *Ugo* ebbe grande successo come medico e come ostetrico ed è ricordato nell’Abbazia di Westminster da un importante memoriale, fatto erigere dalla *duchessa di Buckingham* in ringraziamento per aver salvato la vita di suo figlio. Poco prima della sua morte l’uso del forcipe divenne di pubblico dominio.

Intorno al 1717 un altro famoso ostetrico, Jan Palfijn (1650-1730) fiammingo, che aveva fatto esperienza a Ypres, Parigi e Ghent, propose l’uso di una sorta di forcipe, “*mano di Palfijn*”, le cui due valve però non erano trattenute da una cerniera, per cui facilmente scivolavano perdendo la presa durante l’uso.

Nel *XVIII secolo* l’evoluzione dell’ostetricia fu caratterizzata da un crescente coinvolgimento dei chirurghi, con conseguente aumento degli interventi da un’ulteriore affermazione del ruolo guida della scuola di Parigi, dalla diffusione contestata del forcipe, dalla continua polemica sull’uso del taglio cesareo e dalla nascita delle prime Scuole di Ostetricia anche in Italia. All’inizio del *XVIII secolo* si discuteva ancora circa la liceità che gli uomini, e quindi i medici e i chirurghi, assistessero i parti. Per pudore gli ostetrici visitavano e operavano le partorienti sotto un lenzuolo legato intorno al collo. Nel 1712 Hecquet, un medico teologo, pubblicò “*De l’indecence aux hommes d’accoucher les femmes*” con bigotte argomentazioni, che furono però confutate dal grande ostetrico De La Motte (1655-1737), autore anche del *Traité des accouchements naturels, non naturels et contre nature* (1715), nel quale criticava aspramente l’uso del forcipe e del taglio cesareo.

Dopo i Chamberlen e Palfijn diversi altri ostetrici proposero alcune varianti di modelli di forcipe (*Levret, Smellie, Tarnier, Naegele, Johnson, Simpson, Kielland*). Levret ideò un forcipe con la curvatura pelvica e Johnson aggiunse quella perineale. Quelli di Tarnier e di Kielland sono adatti per l’applicazione allo stretto superiore, mentre quelli di Naegele e di Simpson, idonei per l’applicazione allo stretto medio e inferiore sono in uso ancora oggi, seppur raramente, anche nelle nostre sale da parto,

Il dibattito tra fautori e denigratori dello strumento si protrasse per tutto il *XVIII secolo*. Oltre a Mauriceau e a La Motte, anche van Deventer (1651-1724) ne criticò l’uso e i suoi seguaci in Inghilterra crearono l’associazione ‘*i nemici del forcipe*’. Secondo William Hunter (1718-1783) “*salva un bambino, ma ne uccide 20*”; e anche Thomas Denham (1733-1815) ne denunciò l’abuso. Alessandro Hamilton nel “*Trattato delle malattie delle donne e dei bambini*” (Edimburgo 1775) sintetizza la condanna

dell'eccessivo interventismo ostetrico con il celebre detto "Arte non vi".

Contro l'uso del forcipe *tra la fine del XVIII e l'inizio del XIX secolo* si espresse vivacemente anche una nota ostetrica di Parigi, Marie Louise Lachapelle (1769 - 1821). Era figlia di un'ostetrica e di un ufficiale di sanità, Louis Duget. Sotto la guida della madre e della nonna, anche lei ostetrica, a 15 anni era già in grado di assistere parti complicati ricorrendo a manovre complesse come il rivolgimento. A 23 anni sposò un chirurgo, soprannominato *Lachapelle*, che morì dopo solo tre anni. Marie Louise continuò a vivere all'Hotel Dieu e fu incaricata di organizzare una nuova istituzione per partorienti, l'*Hospice de Maternité* presso l'antica *Abbazia di Port Royal*. L'hospice era destinato al ricovero delle donne più povere o senza marito. L'87% di loro abbandonava il figlio dopo il parto.

Lachapelle concepì il *primo corso di formazione per ostetriche* presso l'Hospice de Maternité, che divenne così anche *Scuola Ostetrica*. Lei stessa ne fu la prima Maestra e tenne l'insegnamento con la collaborazione delle allieve più anziane. La formazione teorica fu affidata al suo amico medico *Jean-Louis Baudelocque*. Sul piano organizzativo assistenziale ella impose la separazione delle gravide dalle puerpere, fondamentale per contenere il rischio di diffusione della febbre puerperale.

La sua opera principale, la "*Pratique des accouchements*", che non ebbe il tempo di terminare, fu pubblicata nel 1825 da un suo nipote ostetrico, *Antoine Louis Dugè*. In essa Lachapelle raccomanda la sutura immediata delle lacerazioni perineali, suggerisce manovre, come la dilatazione della bocca uterina seguita da rivolgimento e estrazione del feto, per frenare l'emorragia da placenta previa e metodi, come il riposizionamento del braccio, per correggere presentazioni anomale. In ogni caso prediligeva i metodi naturali, rispetto a quelli strumentali, che ella definiva contro natura. Marie Louise Lachapelle fu collaboratrice di Jean-Louis Baudelocque (1745–1810), che fu insignito dall'Imperatore *Napoleone I* della prima cattedra in Francia di ostetricia e del ruolo di Medico Capo dell' *Hospice de Maternité*. Aveva studiato e praticato medicina e ostetricia a Parigi.

Lo stesso Napoleone lo incaricò di assistere i parti di sua moglie l'*imperatrice Maria Luisa*, da cui nacque il futuro Napoleone II, imperatore per due giorni (4-6 aprile 1814) all'età di tre anni, e di sua sorella *Carolina Bonaparte*, regina di Napoli come moglie di Giocchino Murat.

A Beaudelocque è attribuito il merito di aver fatto dell'ostetricia una disciplina scientifica. E' autore di un popolare testo di ostetricia, usato per tutto il XIX secolo per la preparazione delle ostetriche. Modificò il forcipe di André Levret (1703–1780) e propose un modello adatto all'applicazione allo stretto superiore. Non fu contrario al cesareo. Costruì un pelvimetro per la

misurazione dei diametri esterni del bacino. Il suo nome è rimasto legato alla coniugata esterna, definita appunto *diametro di Beaudelocque*

William Smellie (1697–1763) sviluppò invece il metodo per la misurazione dei diametri interni del bacino.

Nel *XVIII secolo* l'ingresso dei chirurghi in ostetricia e la disponibilità di nuovi strumenti, come forcipi, dilatatori e embriotomi comporta un sempre più vasto e talora ingiustificato interventismo con aumento significativo della mortalità fetoneonatale. In difesa dei bambini nel 1751 a Londra esce un libello "*Petizione dei bambini non ancora nati*", aspramente critico verso i medici del Royal College.

Per salvare la vita del feto in caso di impossibilità del parto per via vaginale, come si è visto, già nel '500 era stato proposto il taglio cesareo anche su donna viva. Questo però comportava con altissima frequenza la morte della madre. Nel '700 furono segnalati alcuni tagli cesarei su donna viva con esito favorevole anche per la madre. Primo tra questi, o uno dei primi, fu Pier Releau, che nel 1704 eseguì con esito favorevole un taglio cesareo su donna viva, opponendosi alle idee negativiste di Mauriceau.

Nello stesso secolo altri ostetrici posero le basi per l'impostazione scientifica del taglio cesareo. Nel 1751 John Burton ne definiva come indicazioni assolute la sproporzione cefalo-pelvica, la gravidanza addominale e la rottura d'utero e nel 1774 Pietro Paolo Tanaron di Pisa, convinto assertore del taglio cesareo, aggiungeva le dimensioni eccessive e le mostruosità del feto, le malconformazioni della pelvi e gli scirri dell'orificio uterino o della vagina. Infine Baudelocque nel 1790, includeva tra le indicazioni anche i tumori ostruenti il canale da parto.

Nel '700 buona parte della scuola di Parigi, e Mauriceau in particolare, si opponeva al taglio cesareo su donna viva. I nemici del taglio cesareo fondarono la rivista "*L'ecole anticèsarienne*", nella quale ostetrici illustri, come Dubois e Beaudelocque, erano accusati pubblicamente dell'omicidio di alcune donne di Parigi da loro sottoposte a taglio cesareo.

In alternativa al taglio cesareo nel 1777 Jean René Sigault propose la sinfisiotomia, accolta dapprima sfavorevolmente e poi accettata. Modificata all'inizio del '900 in pubotomia da Gigli (1906) e in sinfisietomia da Costa (1921), questa tecnica, a causa delle sue pesanti sequele, non si affermò mai in modo definitivo.

Il *XVIII secolo* è anche il secolo che vide nascere le prime scuole per ostetriche in Italia. Prima fra tutte fu quella istituita a Torino da Vittorio Amedeo II nel 1728 quasi contemporaneamente all'istituzione dell'*Opera di Maternità*. Quattro anni dopo, suo figlio il duca Carlo Emanuele III ne sancì

la nascita e ne approvò il regolamento. Inizialmente l'insegnamento era essenzialmente teorico. Nel 1755 lo stesso *Carlo Emanuele III* nomina Ambrogio Bertrandi, dopo un periodo di preparazione a Parigi e a Londra, professore di chirurgia pratica e nel 1760 lo incarica dell'insegnamento di *Ostetricia Minore* e della fondazione della *Scuola Pratica di Ostetricia*. Solo nel 1838 con l'istituzione della prima cattedra di *Ostetricia Teorico-Pratica* per gli studenti in medicina e chirurgia, affidata a Michele Alliprandi, si arriverà alla definitiva scissione dell'ostetricia dalla chirurgia.

Il 3° periodo della storia dell'ostetricia comprende essenzialmente il *XIX secolo*, fase che può essere definita come biologico-funzionale, in quanto caratterizzata soprattutto dai progressi nella lotta contro la sepsi puerperale, nella sua prevenzione e dall'introduzione dell'anestesia in ostetricia^(1,2,6). A questi progressi si accompagna una discreta riduzione della mortalità materna.

Non esistono ovviamente dati statistici precisi per riguardo la mortalità materna *prima del 1850*. E' certo comunque che in quel tempo per molte donne, anche delle classi più agiate, il parto, sovente ripetuto e ravvicinato, quando era complicato, significava la morte. Complessivamente si può affermare che *tra il 1600 e il 1850 morivano mediamente 20 donne ogni 1000 parti*, con cifre un po' più basse, *tra 5 e 10 ‰, nella prima metà del XIX secolo*. A Londra alla fine del 1500 la mortalità era 24 ‰, intorno alla metà del 1600 era 16 ‰, nella prima metà del 1700 era calata al 12 ‰ e a metà del 1800 era scesa ulteriormente al 4‰. Valori simili si rilevavano a Berlino⁽⁷⁾. Cifre simili sono state segnalate negli Stati Uniti. Nel suo diario Martha Ballard, levatrice di Hallowell nel Maine *tra il 1777 e il 1812* su 998 parti ha registrato 5 decessi della madre, pari al 5‰ delle nascite⁽⁹⁾.

Le cifre registrate *in ospedale* rimasero *fino al 1870* circa 10 volte più alte (50 ‰) rispetto a quelle rilevate a domicilio, a causa soprattutto della sepsi puerperale, responsabile del 30-40 % di tutte le morti. Nella clinica ostetrica dell'Università di Torino negli anni 1865-1867 moriva *una donna ogni 17 parti*. Intorno alla *metà del XIX secolo* la mortalità materna in ospedale iniziò a calare più rapidamente grazie alla scoperta dell'importanza dell'*asepsi* da parte di Ignazio Filippo Semmelweis (1818-1865), un giovane medico di *Budapest*, assistente presso la clinica ostetrica di *Vienna*. *Semmelweis* rimase colpito dal fatto che la mortalità materna era più elevata (30%) nel reparto di ostetricia frequentato dagli studenti, che andavano anche in sala settoria, rispetto a quello frequentato dalle levatrici, nonché dalla morte per infezione cadaverica dell'anatomopatologo della clinica, il cui reperto autoptico era simile a quello delle donne morte in puerperio. Ne

dedusse la possibilità che le morti in puerperio fossero dovute a agenti infettivi di origine cadaverica trasportati dagli studenti. Pertanto dal 1847 obbligò gli studenti a lavarsi le mani con cloruro di calce prima di ogni esplorazione vaginale e in breve tempo la mortalità materna calò dal 30% all'1%.

Una ventina di anni dopo Semmelweis, Louis Pasteur (1822-1895) scoprì il ruolo dei microorganismi nel determinare le infezioni e dimostrò che la sepsi puerperale era causata da uno *streptococco*. Nel 1873 lo stesso Pasteur consigliava l'uso del calore a secco per la disinfezione degli strumenti chirurgici, mentre poco dopo Robert Koch (1843-1910), il padre della moderna batteriologia, dimostrava i vantaggi del vapore fluente.

Contemporaneo di Pasteur, Joseph Lister (1827-1912), docente di chirurgia a Glasgow, a Edimburgo e a Londra e fondatore della *medicina antisettica*, dimostrò l'importanza del trattamento antisettico delle ferite. Medicando le ferite da amputazione con fenolo riuscì in pochi anni a ridurre la mortalità dal 45-50% al 15%. Poco dopo proponeva l'impiego di polverizzazioni con acido fenico per la disinfezione degli ambienti.

Grazie a queste fondamentali scoperte la *mortalità in ospedale per sepsi puerperale* nel settantennio tra il 1870 e il 1940, prima dell'avvento degli antibiotici, crollò dal 30 allo 0,7‰, diventando simile a quella per sepsi a domicilio. La *mortalità materna complessiva* fu poco influenzata dalla riduzione di quella ospedaliera, perché allora le nascite in ospedale erano una piccola parte del totale delle nascite. In effetti nel 1920 la *mortalità materna* in Italia era tra le più basse in Europa, pari a 3,7‰ nati, non sostanzialmente diversa dal 4‰ rilevato 80 anni prima a Londra e a Berlino (Tab1 e Tab 2)

Un altro importante progresso realizzato verso la *metà del XIX secolo* fu l'anestesia ostetrica. Nel 1847 James Young Simpson (1811-1870), professore di ostetricia all'Università di Edimburgo, dopo averla personalmente sperimentata, praticò per la prima volta l'anestesia con cloroformio per il parto della moglie di un collega, il Dr. Corstairs, che chiamò la figlia *Anesthesia*. In seguito Simpson, noto anche per aver ideato un forcipe che porta il suo nome, pubblicò 30 casi di parto in anestesia parte con etere e parte con cloroformio. La tecnica fu inizialmente contestata dal clero, che giunse ad accusare il suo ideatore di eresia, ma acquistò prestigio e si diffuse soprattutto dopo che, nel 1853, John Snow (1813-1858) la impiegò per gli ultimi due dei nove parti della regina Vittoria, da cui nacquero il principe Leopoldo (1853) e la principessa Beatrice (1857). Per questo l'anestesia con cloroformio divenne nota come anestesia "a la reine". Il primo taglio cesareo in anestesia con l'etere fu eseguito da Walter Channing (1786-1876), professore di ostetricia all'Università di Harvard, nel 1847.

Fino al 1875 la carenza di asepsi rappresentava ancora un grosso ostacolo all'impiego del taglio cesareo. La probabilità della morte della madre per questo intervento era infatti ancora molto elevata, vicina al 100% secondo Edoardo Porro (1876) e tra il 55 e l'85% secondo le casistiche raccolte da Ottavio Morisani nel 1875, con percentuali più basse nelle casistiche più cospicue (Tab 3)⁽⁶⁾. Per ridurre i rischi di sepsi postoperatoria Porro (1842-1902), clinico ostetrico di Pavia propose nel 1876 l'esecuzione del "Taglio cesareo demolitore", ossia di un'isterectomia subtotale con annessiectomia bilaterale subito dopo l'estrazione del feto. Con questa tecnica la mortalità materna da taglio cesareo scese nella clinica di Pavia dal 95-100% al 25%.

Il 4° periodo, che corrisponde al XX secolo, è stato caratterizzato essenzialmente dalla straordinaria accelerazione dello sviluppo scientifico e tecnologico⁽¹⁾. Nella prima metà del XX secolo il progresso scientifico ha portato alla scoperta dei gruppi sanguigni, dei sulfamidici e degli antibiotici e al perfezionamento della tecnica del taglio cesareo.

Karl Landsteiner (1868–1943), biologo e fisiologo austriaco, nel 1901 e 1902 scoprì i gruppi sanguigni A, B, 0, e AB, rendendo sicure le trasfusioni di sangue, che già durante la prima guerra mondiale salvarono la vita di molti feriti, così come hanno salvato e salvano quella di molte donne in caso di shock emorragico durante e dopo il parto. Questa scoperta gli valse il premio Nobel per la medicina e la fisiologia nel 1930. Nel 1922 si trasferì negli Stati Uniti, dove nel 1940 con la collaborazione di Alexander Wiener scoprì il fattore Rh, rendendo possibili la diagnosi, la terapia e più tardi anche la prevenzione della Malattia Emolitica del Neonato.

Nella lotta contro le infezioni un passo importante fu compiuto da Gerhard Domagk (1895-1964), biochimico e medico tedesco, fondatore della chemioterapia antibatterica mediante i sulfamidici. Nel 1932 Domagk scoprì le proprietà antibatteriche di un colorante, la *sulfocrisoidina* (*prontosil rosso*), e Federico Nitti all'Istituto Pasteur nel 1935 identificò nella *sulfanilamide*, la componente dotata di attività antimicrobica del colorante, aprendo la via per la produzione di sulfamidici in grado di combattere eguagliare una estesa varietà di infezioni. Una delle prime pazienti salvate dal nuovo farmaco fu proprio la figlia di Domagk, che s'era infettata incidentalmente in laboratorio. Nel 1939 Domagk ottenne il premio Nobel per la medicina e la fisiologia, ma il governo nazista gli proibì di accettarlo; lo ricevette ufficialmente solo nel 1947.

Gran parte del merito della sconfitta delle infezioni spetta a Sir Alexander Fleming (1881-1955), medico, biologo e farmacologo scozzese, che nel 1922, lavorando nell'*Inoculation Department* del *Saint Mary Hospital* di Londra,

scopri casualmente le proprietà antibatteriche del *lisozima*, presente nel suo muco nasale, ma non poté isolare l'enzima puro, perché non poteva contare sulla collaborazione di un chimico. La scoperta per la quale Fleming può essere considerato il più grande medico del secolo scorso e per la quale ha meritato il *Premio Nobel* nel 1945, è stata quella, nel 1928, dell'attività antimicrobica di una muffa, riscontrata casualmente in una capsula di Petri, in grado di distruggere, anche in concentrazioni molto basse, streptococchi, stafilococchi, bacilli della difterite e del carbonchio, ma non i batteri del tifo. Il fungo fu poi identificato con il *Penicillium Notatum* e la sostanza dotata di azione antibiotica da esso prodotta fu definita *penicillina*. Anche in questo caso la mancanza di un chimico gli impedì di isolare la penicillina pura.

Furono gli studi compiuti tra 1936 e il 1940 da due ricercatori della *Sir William Dunn School* di *Oxford*, Howard Florey, australiano, ed Ernst Boris Chain, ebreo tedesco e cittadino britannico, a portare all'isolamento della penicillina parzialmente purificata, mille volte più attiva di quella grezza e 10 volte più potente del sulfamidico. Per ottenerne la produzione su vasta scala Florey dovette andare negli Stati Uniti e chiedere la collaborazione delle maggiori industrie farmaceutiche americane. Il primo esperimento terapeutico sull'uomo con la penicillina fu fatto da Fleming nell'agosto 1942 in circostanze drammatiche, su un paziente suo amico affetto da meningite, che guarì in maniera miracolosa. Questo evento scosse la stampa, tanto che il 27 agosto il *Times* pubblicò un editoriale intitolato *Penicillum*, sottolineando le speranze legate a questa prodigiosa sostanza.

L'assistenza al parto nel corso del *XX secolo* ha visto un cospicuo incremento del ricorso al taglio cesareo e il tramonto del forcipe. Per queste modificazioni di comportamento sono state determinanti alcune importanti modificazioni della tecnica del taglio cesareo⁽¹⁾. Innanzitutto è stata fondamentale la sostituzione dell'*incisione longitudinale*, che comportava alti rischi di sanguinamento, di estensione della breccia verso la vescica e la vagina e di rottura d'utero in successive gravidanze, con quella *trasversale a livello dell'orificio uterino interno*, proposta da A. Kehrer già nel 1882, o, ancora meglio, con quella *trasversale sul segmento uterino inferiore*, proposta da M. Kerr nel 1926, ormai definitivamente consolidata, sia per il contenimento della perdita ematica, sia per la minimizzazione dell'estensione della cicatrice e per il potenziamento della sua tenuta.

Non meno importante fu la scelta di suturare in uno o due strati la parete uterina. Questa, secondo la tecnica proposta da Roederer nel 1765, ancora in uso all'epoca di Porro (1875), non era eseguita ("si tratta la piaga con qualche decozione vulneraria, se ne accostano i margini dolcemente con le mani e si arresta l'emorragia con degli stiptici; la natura si incarica della

sorte della piaga, il chirurgo deve solo difenderla dall'aria e dall'immondizia...").

Per la verità già verso la *fine del XVIII secolo* Lebas de Mougleron, avendo rilevato durante autopsie di donne morte dopo cesareo che l'utero non era stato suturato e che la cavità addominale era piena di pus, aveva suggerito la sutura dell'utero. Non esistevano però i mezzi per farla. L'impiego di suture non riassorbibili lasciate protrudere attraverso la breccia addominale determinava la penetrazione di germi dall'esterno nella parete uterina e la mancata tenuta della sutura stessa.

Un secolo dopo (1882) M. Sängers propose l'impiego della sutura con fili d'argento e nel 1923 Portes suggerì la sutura dell'utero esteriozzato previa chiusura della parete addominale intorno al collo uterino e il successivo riposizionamento dell'utero in cavità addominale con un secondo intervento. Negli ultimi decenni il taglio cesareo trasversale sul segmento uterino inferiore, che è gravato da un tasso di mortalità materna specifico pressochè nullo e da una morbilità molto limitata, si è diffuso largamente, fino a destare la preoccupazione che se ne faccia un abuso. A questo incremento del cesareo, favorito anche dall'impiego delle *anestesi periferiche* (epidurale, peridurale e spinale) si è associato l'inesorabile tramonto del forcipe.

Per due secoli *dal 1750 al 1950* il forcipe aveva dominato la scena del parto in tutti i casi di distocia dinamica e, seppur con minori probabilità di successo, anche di quella meccanica. Nel XX secolo, da quando è diventato possibile ascoltare il battito cardiaco fetale con lo stetoscopio di Pinard (*fine 1800*) e riconoscere pertanto gli stati di sofferenza fetale, il forcipe ha anche risolto molti casi di sofferenza fetale in periodo espulsivo dopo l'impegno della testa nel canale del parto. Oggi nella maggior parte di questi casi, a meno che la testa del feto sia già profondamente impegnata nello scavo pelvico si preferisce ricorrere al taglio cesareo, che è più sicuro e meno traumatico.

La possibilità dal 1954 di applicare il *Vacuum Extractor* di Malmström, quando la testa fetale ha già raggiunto lo stretto medio e non esiste un'estrema urgenza di terminare il parto, ha ulteriormente ridotto le indicazioni all'applicazione del forcipe. Il ricorso sempre meno frequente all'impiego del forcipe negli ultimi decenni ha ridotto progressivamente le possibilità di acquisire esperienza con questo strumento da parte dei medici più giovani, che ormai hanno scarsissima familiarità con esso e tendono comunque ad evitarne l'applicazione.

La rapida diffusione della penicillina e dei suoi derivati ha avuto un ruolo fondamentale nel determinare il crollo della mortalità materna nella *seconda metà del XX secolo*. Questa infatti dopo il declino negli *ultimi decenni*

dell'800, dovuto all'introduzione dell'asepsi e dell'antisepsi e alla lotta contro le malattie infettive, soprattutto la tubercolosi, e contro il rachitismo era rimasta sostanzialmente stabile nella prima metà del secolo. I dati riferiti da Shorter E. (1982) per la Svizzera (Tab 4), che escludono le morti per aborto, indicano una caduta di 18 volte dal 1940 al 1970 (da 3,7 a 0,2 per 1000 nati), mentre in Italia, secondo i dati dell'Istituto Superiore di Sanità (ISTAT 2006), la mortalità materna tra il 1955 e il 2000 è scesa da 133 a 3 morti ogni 100.000 parti, con una riduzione di 44 volte (Tab 5).

Anche le cause di morte materna si sono modificate nel tempo. Le morti materne per sepsi puerperale, che fino ai primi decenni del XX secolo costituivano il 30-40% del totale delle morti per parto ed erano le più frequenti, soprattutto in ospedale, si sono ridotte notevolmente tra il 1870 e il 1940, passando da 30 a 0,7 per 1000 parti. Nel 1976 negli Stati Uniti costituivano solo più il 4% del totale delle morti. Oggi, dopo l'avvento degli antibiotici nei paesi ad alto tenore di sviluppo, sono quasi completamente scomparse, o quanto meno sono diventate eccezionali. Anche le morti per emorragia si sono ridotte in senso assoluto, grazie al minor rischio di gravi lacerazioni del canale del parto, al miglior controllo della contrazione uterina e all'impiego di emotrasfusioni e farmaci che correggono i difetti della coagulazione, ma nel 1976 continuavano a rappresentare negli Stati Uniti il 15-20% del totale delle morti materne.

In percentuale, rispetto alle altre cause, sono aumentate lievemente le morti per tromboembolia e quelle per eclampsia, costituendo entrambe nel 1976 all'incirca il 20% del totale, mentre quelle da altre cause, verosimilmente non legate allo stato gravidico, hanno raggiunto il 60%.

Accanto allo straordinario sviluppo scientifico e tecnologico, che tra l'altro ha accompagnato la nascita e lo sviluppo della medicina perinatale, negli ultimi decenni del XX secolo si è anche assistito all'affermazione o quanto meno alla ricerca di un atteggiamento più naturalista e umanizzato dell'assistenza al parto. E' per questo atteggiamento più comprensivo delle esigenze emotive della donna e meno vincolato dagli schemi meccanicistici del parto che Romano Forleo usa il termine di fase postmoderna per definire l'ultimo periodo della storia dell'ostetricia⁽³⁾.

In conclusione rifacendomi ancora a quanto affermò Romano Forleo al Congresso di Torino "La nascita alle soglie del 2000"⁽³⁾, vorrei ancora ricordare che lo studio della storia dell'ostetricia e della mortalità materna non è solo "curiosità culturale, ma base per leggere il presente e soprattutto per impostare un'assistenza alla nascita capace di adeguarsi all'accelerazione della scienza ai nostri giorni, evitando di proporre come innovativo ciò che in passato è stato sperimentato e oculatamente abbandonato".

Londra		Berlino	
1583 - 1599	24 ‰		
1629 - 1636	16 ‰		
1701 - 1746	12 ‰	1720 - 1774	12 ‰
1828 - 1850	4 ‰	1835 - 1841	4 ‰

Tabella 1. Mortalità materna a Londra e Berlino tra la fine del XVI e la metà del XIX secolo (Shorter E)⁽⁸⁾

Francia	6,6 ‰
Germania	5,2 ‰
Spagna	5,0 ‰
Inghilterra	4,3 ‰
Italia	3,7 ‰
Scandinavia	3,0 ‰

Tabella 2. Mortalità materna in Europa nel 1920 (Loudon I)⁽⁴⁾.

Billi	85 ‰	su 34 tagli cesarei
Kaiser	63 ‰	su 341 tagli cesarei
Murphy	65 ‰	su 478 tagli cesarei
Stolz	64 ‰	su 42 tagli cesarei
Hubert	56 ‰	su 1274 tagli cesarei

Tabella 3. Mortalità materna da taglio cesareo nel XIX secolo (Morisani O. 1875)⁽⁵⁾.

1800	10 – 15 ‰
1900	5,0 ‰
1940	3,7 ‰
1970	0,2 ‰

*Tabella 4. Mortalità materna in Svizzera dal 1800 al 1970 (escluse le morti per aborto)
(Shorter E. 1982) ⁽⁸⁾*

1955	133	per 100.000 nati
1970	53	per 100.000 nati
1980	13	per 100.000 nati
1990	9	per 100.000 nati
2000	3	per 100.000 nati

Tabella 5. Mortalità materna in Italia dal 1955 al 2000 (ISTAT)

BIBLIOGRAFIA

1. Dellepiane G. *La storia della ginecologia*. In: “*Trattato italiano di ginecologia*”, 1966: XXI-LII, Istituto Geografico De Agostini, Novara.
2. Drife J. *The start of life: a history of obstetrics*. Postgrad. Med J. 2002; 78: 311-315.
3. Forleo R, Forleo P. *Nascere o partorire? La storia del parto attraverso i secoli*. In “Atti del Congresso Nazionale «La nascita alle soglie del 2000». Torino, 2-4 dicembre 1999”, 1999, 7-10. Ed. Scient. MAF Servizi, Torino.
4. Loudon I. *Death in childbirth. An international study of maternal care and maternal mortality 1800–1950*. Clarendon Press, 1992, Oxford.
5. Morisani O. *Manuale delle operazioni ostetriche*. Vallardi, 1902, Milano.
6. Pancino C. *Il bambino e l'acqua sporca. Storia dell'assistenza al parto dalle mammane alle ostetriche (secoli XVI-XIX)*. Franco Angeli Ed., 1984, Milano.
7. Seguy B. *L'Office des accouchées de l'Hôtel-Dieu de Paris*. Ed ESKA, 2010, Paris.
8. Shorter E. *Storia del corpo femminile*. Feltrinelli, 1988, Milano.
9. Thatcher UL. *La storia di una levatrice. La vita di Martha Ballard dal suo diario (1785-1812)*. Ugo Guanda Editore, 1994, Parma.

PREVENZIONE DEL RISCHIO MATERNO-FETALE IN OSTETRICIA

Elsa Margaria

Direttore Sanitario DaySurgeryPromea, via Menabrea 14, 10126 Torino
Mail: elsa.margaria@promea.net, elsa.margaria@gmail.com

Parole chiave: *Mortalità*
Morbilità materna e neonatale

Key words: *Maternal and perinatal mortality*
Skilled birth attendant
Near miss

Riassunto

La morte materna durante la gravidanza o il parto rappresenta un evento drammatico e un indicatore cruciale, benché complesso, delle condizioni generali di salute e di sviluppo di un Paese. La sottostima del rapporto di mortalità materna attraverso il flusso informativo corrente, sommata al potenziale aumento del fenomeno a seguito dell'aumento dell'età media delle donne al parto, dell'incremento delle donne straniere in età riproduttiva e dell'elevata proporzione di parti espletati mediante taglio cesareo, richiede l'attivazione in tempi brevi di un sistema di sorveglianza attiva della mortalità materna e l'analisi delle cause più frequentemente associate a questo evento, che spesso si associa a morte o a danno neonatale. La registrazione, lo studio dei casi e l'osservazione dei "near miss cases", 30 volte più numerosi, permette di sostenere la prevedibilità delle possibili complicanze.

Abstract

Maternal mortality—the death of women during pregnancy, childbirth, or in the 42 days after delivery—remains a major challenge to health systems worldwide. Every day, approximately 800 women die from preventable causes related to pregnancy and childbirth. Hemorrhage, thrombosis and hypertensive disorders as the

leading causes of maternal mortality. Initiatives such as education and empowerment of women, alleviating poverty, establishing gender equality, and provision of infrastructure, equipment, drugs, and supplies are all integral components that are required to achieve SDGs by reducing maternal mortality and improving maternal health. Although a continued focus and push to reduce maternal mortality is warranted, attention to other causes of death and health issues for women of reproductive age is clearly needed. Research on the causes and prevention and treatment policies need to be a priority. It is necessary to increase the efficiency of cooperation between gynecologists, internists and specialists to identify women at high risk of pathology, to form prognosis in terms of carrying of pregnancy and timely decision on its prolongation and perinatal care. Maternal mortality remains a rare event, and the causes are mostly preventable.

La mortalità e la grave morbosità materna correlate al travaglio o al parto sono eventi sempre più rari nei Paesi socialmente avanzati, ma non possono essere definiti come “un problema del passato”.

La decima revisione della *International Classification of Disease*(ICD-10) definisce la morte materna come “la morte di una donna durante la gravidanza o entro 42 giorni dal suo termine, indipendentemente dalla durata e dalla sede della gravidanza, per qualsiasi causa legata o aggravata dalla gravidanza o dal suo management, ma non per cause accidentali o incidentali”. Il tasso di mortalità materna (calcolato come numero di decessi per 100.000 parti) è attualmente di 12 nei Paesi industrializzati e di 500 nell'Africa a sud del Sahara.

Nelle Regioni più industrializzate nel corso degli anni, la mortalità materna è diminuita drasticamente sia a seguito della diminuzione del numero di figli (1,6 figli per donna in Europa), sia grazie al miglioramento della qualità dell'assistenza sanitaria. Il rapporto di mortalità materna, calcolato sul totale di 1.001.292 nati vivi per l'anno 2008, è pari a 11,8. Il dato però mette in evidenza una sottostima del fenomeno pari al 75%, se confrontato con il dato nazionale ISTAT (MMR=3 per 100.000 nati vivi)⁽¹⁾.

La morte di una donna in gravidanza o al momento del parto rappresenta il culmine di un processo il cui monitoraggio, oltre all'identificazione e alla registrazione, richiede anche la raccolta di informazioni sui percorsi che esitano nell'evento terminale.

I Paesi che hanno istituito un sistema di sorveglianza, come la Francia e il Regno Unito, stimano che dal 40% al 60% delle morti materne siano prevenibili mediante un'analisi delle cause e la loro correzione. E' evidente che per sviluppare, implementare e valutare politiche volte alla prevenzione delle morti evitabili, comprenderne le cause sia più importante che definire l'esatto numero di nuovi casi di morti annue. Per l'anno 2008 l'OMS riporta un rapporto MMR *maternal mortality ratio*: MMR) nella Regione europea pari a 21 per 100.000 nati vivi. I rapporti più elevati si riscontrano principalmente nei Paesi dell'Est Europa, mentre i più bassi caratterizzano il Sud (Spagna, Italia e Grecia) e il Centro (Germania e Svezia) (Figura 1).

I maggiori ostacoli alla corretta rilevazione del fenomeno sono: la bassa frequenza relativa delle morti materne, con conseguenti difficoltà nella produzione di stime stabili, e soprattutto l'errata notifica delle morti favorita dalla complessa definizione di caso, che richiede la conoscenza non solo del decesso ma, anche, delle cause di morte e del timing.

Il limite della rilevazione attuata mediante le sole schede di morte è insito nella definizione di morte materna che comprende sia i decessi in gravidanza che quelli che avvengono entro 42 giorni dall'esito della stessa, con

conseguente difficoltà nel risalire ad una eventuale gravidanza avvenuta, ad esempio, nelle settimane precedenti al decesso. È stato osservato, infatti, che l'informazione relativa allo stato di gravidanza non viene sempre riportata sul certificato di morte. I Paesi che hanno attivato sistemi di rilevazione più affidabili registrano, a fronte di elevati standard di assistenza sanitaria, rapporti di mortalità materna medio-alti.

L'ipotesi che anche il nostro Paese sottostimi il fenomeno è nata dal confronto con i dati internazionali. Il rapporto di mortalità materna italiano, pari a 3 morti per 100.000 nati vivi, infatti, è notevolmente inferiore rispetto a quanto rilevato in altri Paesi socialmente avanzati dotati di specifici sistemi di sorveglianza. In Italia negli ultimi decenni si è rilevato un aumento dell'età media al parto delle donne, una maggiore proporzione di donne straniere e un aumento di incidenza dei tagli cesarei: tutti fattori in grado di aumentare il rischio di morbosità e mortalità materna.

L'aumento dell'età media al parto, con conseguente maggiore proporzione di donne che affrontano la gravidanza affette da patologie, rappresenta un elemento di rischio in Italia dove la proporzione di nascite in donne di età ≥ 35 anni è passata dal 9% nel 1980 al 29% nel 2000, addirittura al 48% nel 2015 (Figura 2). In caso di età pari o superiore ai 35 anni infatti, il rischio di mortalità è quasi doppio (Figura 3).

L'associazione tra mortalità materna e perinatale ed età avanzata della madre è stata rilevata dalle indagini confidenziali inglesi e olandesi (15 per 100.000 dopo i 35 anni e $> 30 / 100.000$ dopo i 40 anni di età) ed è stata confermata dall'ultimo Rapporto europeo sulla salute perinatale⁽²⁾ che riporta rapporti di mortalità materna pari a 4,1 x 100.000 nelle donne sotto i 25 anni, 5,7 in quelle di 25-34 anni e 12,8 nelle donne di 35 o più anni (Figura 4).

Anche l'incremento del rapporto di mortalità materna tra le donne immigrate rispetto alla popolazione locale è stato oggetto di osservazione nel Regno Unito e in Olanda. In Italia, negli ultimi 20 anni il numero di donne straniere residenti o domiciliate è notevolmente aumentato. Alcuni indicatori relativi all'accesso all'assistenza prenatale e agli esiti riproduttivi sono risultati peggiori tra le donne straniere rispetto alle italiane.

Un ulteriore elemento di criticità è rappresentato dall'aumentato rischio di mortalità e di grave morbosità materna in caso di taglio cesareo rispetto al parto vaginale, considerando naturalmente anche le motivazioni per le quali vi è stata l'indicazione chirurgica. È evidente che la mancanza di un sistema di sorveglianza *ad hoc* comporta non solo una distorsione della quantificazione del fenomeno, ma anche un problema di misclassificazione, che ostacola la comprensione delle cause associate, non consentendo di pianificare interventi di prevenzione mirati.

In base ai dati raccolti dall'ultimo rapporto sulla salute perinatale in Europa (*European Concerted Action on Mothers' Mortality and Severe Morbidity* (MOMS)), la causa più frequente di morte materna da cause ostetriche è l'emorragia post partum (13,2%), seguita dall'embolia di liquido amniotico (10,6%), dalla tromboembolia (10,4%) e dalle complicanze dell'ipertensione in gravidanza (9,2%). Dati simili sono riportati dalla WHO (Figura 5).

È stato stimato che circa la metà delle morti materne rilevate avrebbe potuto essere evitata grazie a migliori standards assistenziali. Ogni morte materna rilevata in un Paese dotato di un sistema di assistenza sanitaria di elevata qualità pertanto, deve essere interpretata come un decesso potenzialmente evitabile. Per ogni donna che muore, infatti, un numero decisamente più elevato (trenta volte maggiore) va incontro, in gravidanza o al parto, a gravi complicanze (*near miss*).

Negli ultimi decenni sono state condotte diverse indagini con l'obiettivo di identificare e analizzare le cause associate ai casi di morbosità materna grave. Data la sua maggiore incidenza rispetto alle morti materne, questo nuovo indicatore può fornire, in tempi relativamente rapidi, informazioni utili non solo per la valutazione della qualità dell'assistenza ostetrica ma, anche per promuovere la prevenzione delle morti materne^(2, 3).

In assoluto, la complicanza associata con maggior frequenza ai *near miss* è l'emorragia ostetrica, seguita dalla eclampsia/pre-eclampsia. Le cause associate sono le stesse nei Paesi a basso sviluppo socio-economico. Come per la mortalità materna, l'età avanzata, l'etnia, il basso livello di istruzione della donna e il taglio cesareo sono risultati associati ad un maggior rischio di gravi complicanze⁽⁴⁾.

Per rispondere alla necessità di verificare la completezza della rilevazione delle morti materne e per promuovere la raccolta di dati relativi ai *near miss cases* nel nostro Paese, il Ministero della Salute ha finanziato nel 2008 il progetto biennale "Studio della cause di mortalità e morbosità materna e messa a punto di modelli di sorveglianza della mortalità materna".

I principali obiettivi del progetto sono:

1. la rilevazione, attraverso procedure di *record-linkage* tra le schede di morte ISTAT (ReM) e le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), dei casi di morte materna e l'analisi delle principali cause associate al fenomeno;
2. la rilevazione delle principali cause di morbosità materna grave attraverso lo studio dei *near miss* mediante le SDO;

3. la messa a punto di modelli di sorveglianza della mortalità materna e perinatale che possano essere implementati in Italia e in altri Paesi comunitari in collaborazione con l'OMS.

Ci auguriamo che i dati raccolti con questo studio possano contribuire allo sviluppo di migliori sistemi di rilevazione a livello regionale e nazionale e possano fornire informazioni utili ai professionisti coinvolti (ostetrici, anestesisti, internisti ecc.) per migliorare la qualità e la sicurezza dell'assistenza alla gravidanza, al parto e al puerperio in Italia.

Vi é infatti la necessità di istituire anche in Italia un sistema di sorveglianza sul modello del *Confidential Enquires* del Regno Unito, attivo fin dal 1952, che permetta di monitorare non solo l'andamento del fenomeno, ma anche i suoi determinanti al fine di ridurre al minimo gli exitus materni e perinatali evitabili (Figura 6).

In conclusione si ritiene indispensabile, al fine di minimizzare i rischi e migliorare l'outcome della madre e del neonato :

1. Monitorare tutte le gravidanze, con controlli specialistici, e di laboratorio
2. Istruire le donne in gravidanza e tutto il personale sanitario a riconoscere precocemente la comparsa di eventuali complicanze
3. Assicurare l'assistenza anche dell'anestesista rianimatore dedicato, e del neonatologo in tutti i casi in cui si ipotizzino parti complicati, distocici od operativi, e in caso di richiesta di analgesia
4. Per il taglio cesareo, scegliere il tipo di anestesia meno rischioso per la madre e il neonato
5. Predisporre disponibilità di sangue, plasma e succedanei nelle sale parto e chirurgiche
6. Avere a disposizione, nelle sale parto e nelle sale operatorie, le più moderne attrezzature per l'Anestesia e la Rianimazione della madre e del neonato
7. Utilizzare, aggiornare continuamente metodiche, protocolli, apparecchiature e farmaci, riconosciuti e validati dalle Società Scientifiche
8. Segnalare, interpretare e discutere i casi clinici particolari in gruppi pluridisciplinari

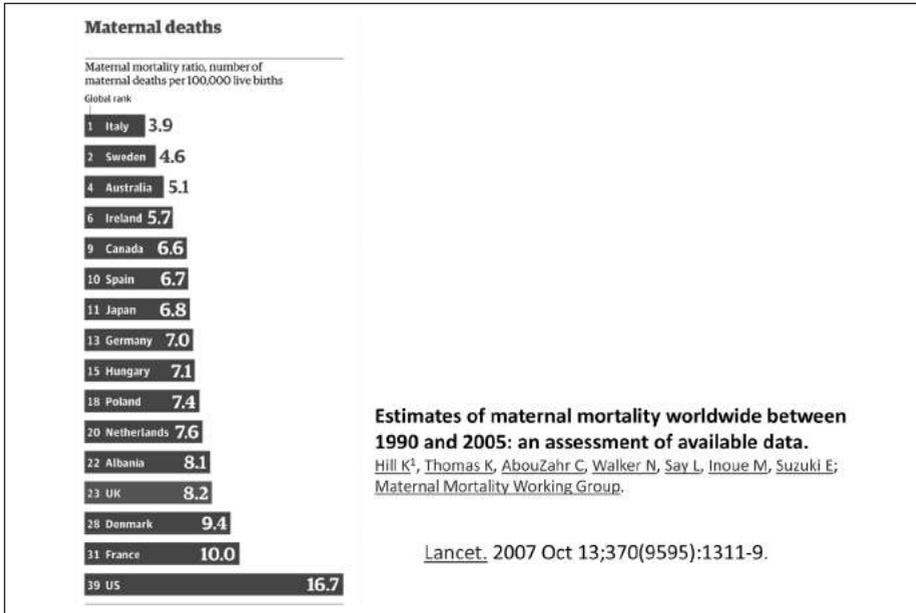


Figura 1. Rapporto sulla mortalità da parto in Europa. Dati 2008.

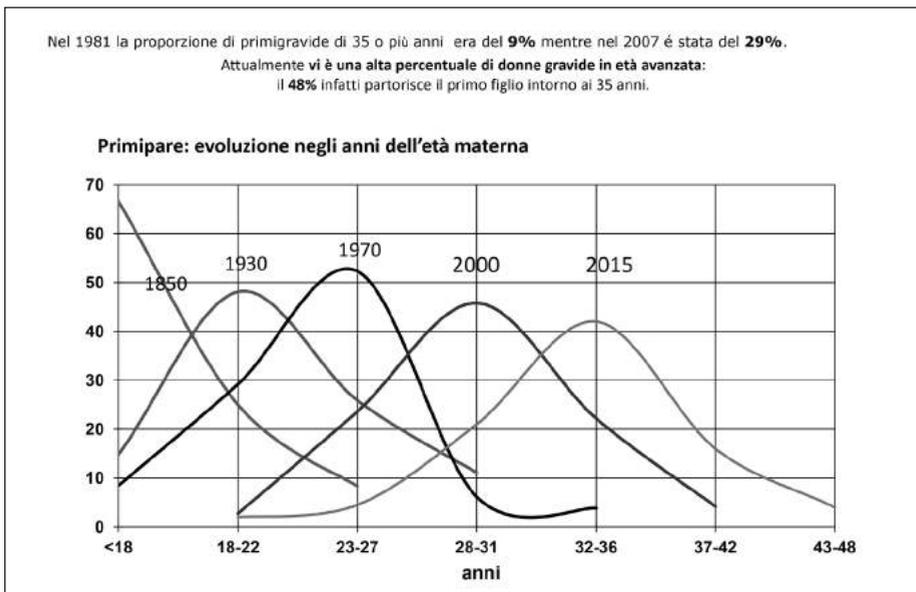


Figura 2. Età media delle donne alla prima gravidanza fino all'anno 2015.

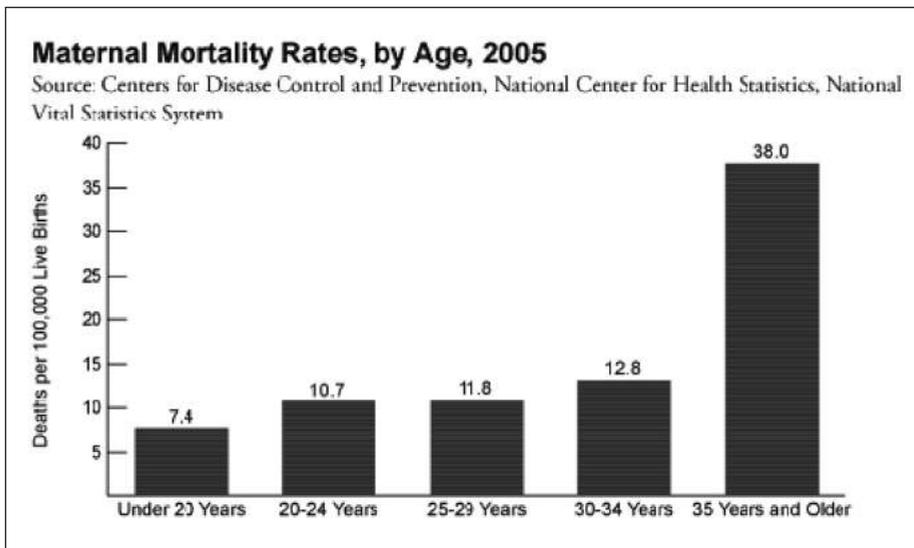


Figura 3. Mortalità materna correlata all'età.

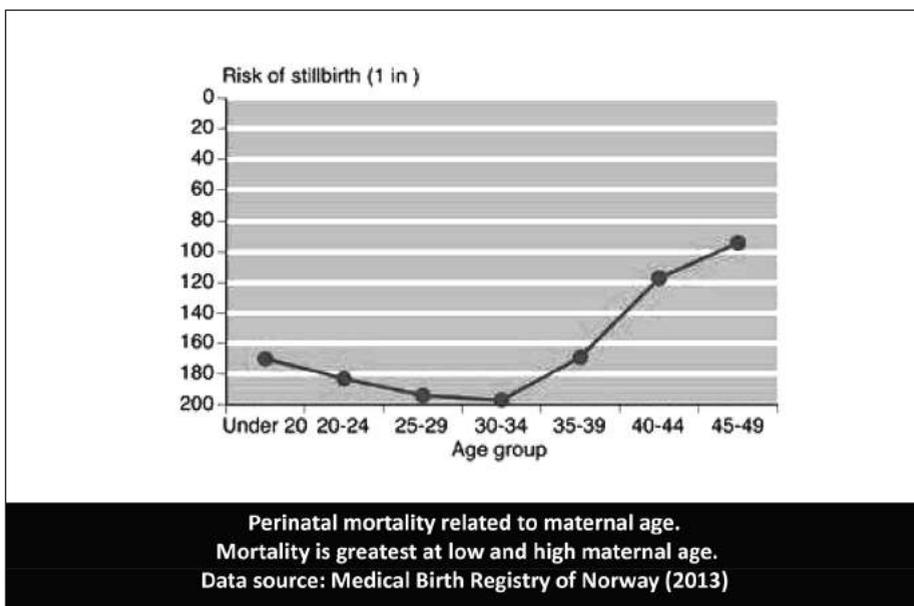


Figura 4. Mortalità perinatale correlata all'età materna.

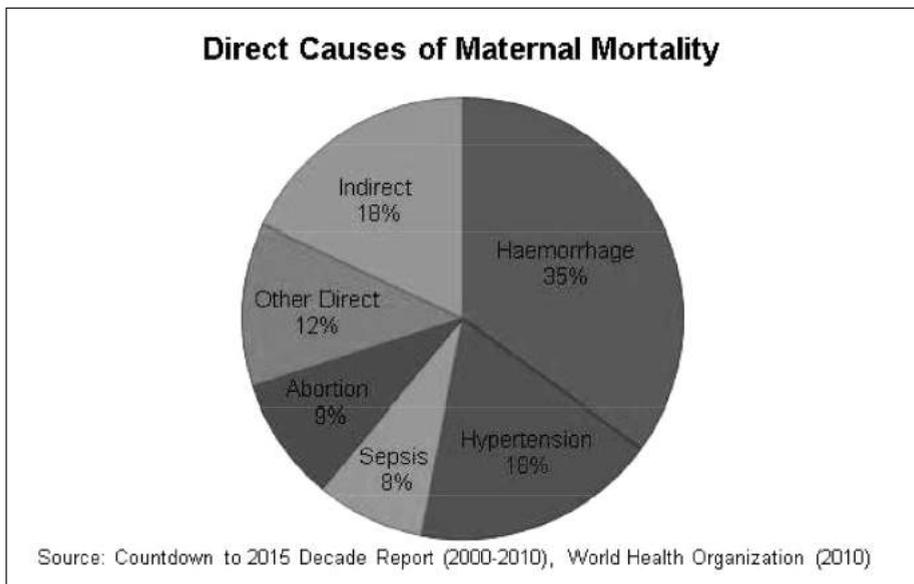


Figura 5. Cause di mortalità materna in gravidanza e al parto (WHO).

Why Mothers Die
2000 - 2002

Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH).

The Confidential Enquiry into Maternal Deaths (CEMD) is a national programme investigating **Maternal Deaths** in the UK and Ireland.

Abbreviation	CEMD
Formation	63 years ago
Type	Confidential Enquiry

The ninth report was published in March 2014 and covers a period from 2009 - 2012 in the UK.

Figura 6. Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH)..

BIBLIOGRAFIA

1. *Rapporti ISTISAN 12/6 2012.*
2. *World Health Organization (WHO). Evaluating the quality of care for severe pregnancy complications. 2014.*
3. Hogan MC, Foreman KJ, Naghavi M, Ahn SY, Wang M, Makela SM, Lopez AD, Lozano R, Murray CJL. *Maternal mortality for 181 countries, 1980–2008: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal.* Lancet. 2010; 375: 1609–1623.
5. *European Perinatal Health Report. The health and care of pregnant women and babies in Europe in 2010.* May 2013.

ALTERNANZA LUCE/BUIO E BIORITMI CIRCADIANI

Alberto Angeli

Professore Emerito di Medicina Interna, Università di Torino, Strada Valmaggione 56,
14017 Valfenera (AT)

Mail: alberto.angeli@unito.it

Parole chiave: *Fotoperiodismo*
Ritmi circadiani
Cronobiologia
Sincronizzatori
Orologi cellulari
Discronismi patologici

Key words: *Photoperiodism*
Circadian rhythms
Chronobiology
Synchronizers
Cellular clocks
Dyschronic disorders

Riassunto

Tutti gli organismi viventi sul nostro pianeta hanno sviluppato un'organizzazione temporale ritmica, sia somatica sia psico-comportamentale, in accordo con la rotazione della terra sul suo asse e il giorno solare di 24 ore. Questo sistema circadiano è geneticamente programmato. La ritmicità persiste anche quando variano le condizioni ambientali. Il sistema, nondimeno, ha la capacità di adattare la sua operatività in risposta a segnali esterni cosiddetti sincronizzanti (*synchronizers*), quali la luce e l'apporto alimentare. I principali geni (Figura 1.) responsabili degli ubiquitari ritmi circadiani cellulari sono *Period (Per)* e *Cryptochrome (Cry)*, responsivi all'eterodimero trascrizionale CLOCK/BMAL1 e in grado di orchestrare un complesso circuito autoregolatorio con segnali che ritornano dal citoplasma al nucleo. La luce è il principale sincronizzatore esterno. L'informazione fotonica è captata da particolari cellule gangliari retiniche che

contengono il fotopigmento melanopsina. E' poi trasmessa ai nuclei soprachiasmatici dell'ipotalamo anteriore (*suprachiasmatic nuclei*, SCN) tramite i tratti retino-ipotalamici. SCN, a loro volta, sono il *master-clock* che allinea su corrette scale temporali gli orologi cellulari periferici, utilizzando sincronizzatori endogeni, come il cortisolo e la melatonina, e attivando una complessa rete di segnali neuroendocrino-immunologici, importante anche per il controllo del ciclo sonno/veglia. Disincronismi patologici sopravvengono quando l'andamento del sistema circadiano e del sonno a mutati (o nuovi) sincronizzatori esterni viene meno per varie cause, inclusa l'età avanzata. E' oggetto di studi recenti l'impatto patogenetico della luce artificiale e dell'alimentazione ricca in carboidrati nelle ore notturne (*light pollution; midnight snacks*). Potrebbero favorire obesità, ipertensione, diabete, aterosclerosi ed essere quindi fattori di rischio per i relativi eventi cardiovascolari.

Abstract

All living species on our planet, ranging from single cellular organisms to humans, have developed an endogenous timing system that optimally synchronizes physiology and behaviour (e.g., rest/activity cycles) with the solar day and earth rotation on its axis. This circadian system is genetically programmed and persists independently of adapting the operational activity to shifted external factors (synchronizers), such as light or nutrient intake. Genes responsible for circadian timekeeping at the cellular level are Period (Per) and Cryptochrome (Cry), responsive to the transcriptional heterodimer CLOCK/BMAL1 and able to orchestrate a complex auto-regulatory feed-back loop from cytoplasm to nucleus. Light is the most potent external synchronizer. Photonic energy is detected by intrinsically photosensitive retinal ganglion cells containing the photopigment melanopsin. Information is passed on to the hypothalamic suprachiasmatic nuclei (SCN) via the retino—hypothalamic tracts. SCN are the master clock which regulates peripheral clocks by coordinating internal synchronizers such as cortisol and melatonin, and activating a complex web of neural, endocrine and immune pathways. Among them, are noticeable those involved in the regulation of sleep. Given that sleep and the circadian system are tightly integrated, disruption of their synchrony conceivably has adverse health consequences. Research in this area is going on rapidly. Some results are already emerging, particularly on the effects on cardio-metabolic health of temporal misalignments caused by the society's demand for 24-h services. Circadian dyschronisms (e.g., shift-work related disorders; jet-lag syndrome) could not only subserve tiresome symptoms but also be risk factors for chronic degenerative diseases, including systemic atherosclerosis and relevant cardiovascular events.

Introduzione

Ogni forma di vita si inserisce nel tempo. L'affermazione è semplice, persino banale, ma se proviamo ad approfondire il discorso, recuperando non solo sensazioni e sentimenti ma anche conoscenze ed evidenze scientifiche, ci accorgiamo che le cose sono assai più complesse. La letteratura sul rapporto uomo-tempo è sterminata. Vi è un tempo storico, che ci precede e un tempo futuro, di cui nulla sappiamo. E il tempo attuale, quello della nostra vita? Come sono le pagine del nostro libro biologico, dal titolo in frontespizio all'indice finale? A seconda delle circostanze e dei sentimenti individuali, il tempo *trascorre*, o meglio, *corre* più o meno veloce, estraneo alle nostre vicende, come programmato da una macchina indecifrabile e incontrollabile. Oppure il tempo *incombe*, più o meno ostile, come un indistinto postino che "bussa alla porta" per riscuotere scadenze di pagamento sempre più difficili da onorare. O ancora, il tempo *si consuma*, come fosse un capitale in banca che via via spendiamo, senza potervi nulla aggiungere. E così via. Ma in questa sede non possiamo andare fuori strada. Tralasciamo quindi il mistero della coscienza individuale del tempo, del cammino di ciascuno in questa dimensione incerta e solo superficialmente scandita da convenzionali misure, e concentriamo l'attenzione su un tempo tutt'affatto particolare: il *tempo biologico*.

Caratteristica fondamentale del tempo biologico è l'organizzazione ritmica, che si può ben dire sia proprietà intrinseca della materia vivente. Il programma dei ritmi biologici è inserito nel codice genetico di tutti gli organismi, da quelli unicellulari ai vertebrati più complessi. Negli animali cosiddetti superiori e nella specie umana in particolare, quello che affascina è che il programma in questione si realizza compiutamente solo dopo la nascita, in parallelo non solo con l'accrescimento somatico, ma anche e soprattutto con la progressiva maturazione dei tre fondamentali sistemi di comunicazione intercellulare: quello nervoso, quello endocrino e quello immune. Nell'organismo adulto l'organizzazione dei cosiddetti bioritmi è molto complessa e articolata. Si può dire che provveda le condizioni migliori per l'adattamento e la reattività nei confronti dell'ambiente naturale di vita (ecologico e sociologico), e quindi per la sopravvivenza dell'individuo. Ma provvede anche le condizioni migliori per l'attività riproduttiva, e quindi per la sopravvivenza della specie.

Il termini *ultradiano*, *circadiano* e *infradiano* sono ormai di uso comune nella letteratura scientifica a significare diverse frequenze oscillatorie. I termini richiamano le lunghezze d'onda che costituiscono lo spettro della luce. Analogamente a quanto è oggetto di studio in fotobiologia, le varie componenti dello spettro dei ritmi biologici sono campo di studio della

cronobiologia, una disciplina scientifica giovane, nata grossomodo a metà del secolo scorso. Non è affatto facile identificare e valutare le singole componenti spettrali e le loro interazioni; è come avere a che fare con un materiale composito, mobile e duttile. Il rigore scientifico richiede rilevazioni sperimentali ripetute nel tempo e sequenze di dati compatibili con l'applicazione di specifici algoritmi interpretativi. La cronobiologia non è quindi una disciplina frequentata da molti. Ci vogliono anni per produrre pubblicazioni autorevoli, e conosciamo tutti le regole dell'odierna frenetica competizione scientifica. Comunque sia, già negli anni '80 e '90 (sostanzialmente è trascorsa una generazione) i "fondamentali" dell'organizzazione ritmico-biologica erano emersi a chiare lettere, confermati in molti esperimenti compiuti da gruppi di ricerca dislocati in tutto il mondo. Da allora, lo spettacolare progresso tecnologico e informatico ha consentito sempre nuove acquisizioni sia in ambito molecolare-cellulare sia in ambito applicativo-clinico^(1,2,3,4,5,7).

Il sistema dei ritmi circadiani

La rotazione della terra attorno al proprio asse ha un periodo di 24 ore (giorno solare) ed è responsabile di una fondamentale alternanza ciclica, quella del giorno e della notte o, meglio, della luce e del buio. La vita sul nostro pianeta presuppone una organizzazione altrettanto ciclica, con momenti funzionali diversi nelle ore di luce e nelle ore di buio. Negli organismi più evoluti, l'alternanza sonno/veglia è l'espressione più evidente di questa organizzazione, universalmente definita circadiana. Il termine *circadiano* (*circa dies*; un ciclo programmato ogni giorno) venne coniato da Franz Halberg a metà del secolo scorso. Già nella prima conferenza Internazionale di Cronobiologia, tenutasi a Cold Harbor nel 1960 e promossa da Franz Halberg, Jürgen Aschoff e Charles Pittendrigh, venne riconosciuto il ruolo-chiave della ritmicità circadiana per la vita e l'evoluzione degli organismi eucarioti sulla terra, in sintonia, per così dire, con la rotazione del pianeta sul suo asse^(5,7).

Nei metazoi la ritmicità circadiana (definita come periodo di 24±4 ore) è la componente spettrale più importante per la struttura temporale dell'organismo^(8,9). È acquisito che la ritmicità in questione è geneticamente codificata a livello molecolare-subcellulare. I mammiferi più complessi, inclusa la specie umana, hanno innumerevoli e ubiquitari orologi biologici nelle loro cellule. Il meccanismo chiave di questi orologi è un circuito auto-regolatorio (*autoregulatory feedback loop*) composto dai fattori trascrizionali CLOCK e BMAL1, dai loro geni bersaglio *Period* (*Per*) e *Cryptochrome* (*Cry*), e da una serie di prodotti della conseguente espressione genica che

progressivamente si aggregano nel citoplasma a formare un complesso plurimolecolare che a sua volta interagisce con CLOCK-BMAL1 e inibisce l'iniziale attivazione trascrizionale^(10,12). Del tutto recentemente è stata svelata una singolare prerogativa del circuito auto-inibitorio che spiega la tempistica di 24 ore. Un importante componente del *feed-back*, definito *Frequency* (FRQ), aumenta la propria efficienza inibitoria in funzione del grado di fosforilazione e delle relative modificazioni stereomolecolari, ma quando sopravviene l'ennesima fosforilazione (iperfosforilazione) esce di scena, viene degradato nel proteosoma cellulare e dev'essere resintetizzato per riprendere il ciclo di progressiva fosforilazione, che dura appunto quel lasso di tempo⁽¹³⁾.

Com'è intuibile, per la migliore efficienza funzionale di organi e apparati gli orologi cellulari non possono essere lasciati a sé. Potrebbero esplicitare la loro attività in modo autonomo, incontrollato e indipendente, a ruota libera (*free running*)⁽¹⁴⁾. Non stupisce, quindi, che l'attività ritmica cellulare sia fisiologicamente coordinata e controllata da sistemi informativi specifici, in primo luogo dal sistema nervoso e da quello endocrino. Il controllo neuroendocrino è fondamentale per sincronizzare (mantenere in opportuna fase temporale) ritmi programmati a modulare diverse espressioni geniche e per consentire l'adattamento delle strutture oscillanti alle variazioni ambientali. Vi sono meccanismi recettivi o, meglio, cognitivi e integrativi delle informazioni ambientali e in particolare, di quelle che riguardano fondamentali cicli di riferimento (alternanza luce/buio; fotoperiodismo stagionale), e meccanismi di trasmissione e amplificazione di questi segnali alla periferia. Per quanto attiene ai mammiferi più evoluti, i primi sono localizzati principalmente nel sistema nervoso centrale, i secondi coinvolgono principalmente il sistema endocrino. L'insieme degli orologi cellulari e di questa complessa rete integrativa è definito *sistema circadiano*.

Va ancora detto che la specie umana (come altre specie di mammiferi) è geneticamente programmata per l'attività diurna e il riposo notturno; la maggioranza dei roditori di laboratorio è invece programmata per il riposo diurno e l'attività notturna^(8,9,15,16). La logica conseguenza è che molti ritmi circadiani nei ratti e nei topi sono in antifase rispetto ai corrispondenti ritmi umani, sono cioè sfasati di 12 ore. I segnali informativi che ogni giorno preparano l'organismo alla vita attiva, alla ricerca del cibo, alla difesa contro potenziali eventi avversi, saranno per le antifasiche organizzazioni circadiane, rispettivamente più intensi al mattino o alla sera.

Per la farmacologia sperimentale, vi sono importanti conseguenze applicative di questo razionale cronobiologico. E' acquisito che molti farmaci producano effetti diversi in rapporto all'ora di somministrazione. Per alcuni,

la somministrazione opportunamente temporizzata può ridurre di molto effetti indesiderati o tossici. La velocità di metabolizzazione non è costante nel tempo ma varia in modo ritmico-circadiano (e quindi prevedibile) in ragione delle oscillazioni endogene (ad esempio, dei sistemi enzimatici del fegato). Variazioni della cosiddetta biodisponibilità rendono quindi ragione di effetti diversi della stessa dose somministrata al mattino oppure alla sera. D'altra parte, effetti diversi possono essere la conseguenza di oscillazioni della sensibilità al farmaco di un dato organo o sistema biologico; è questo il concetto di *cronestesia*, che si applica non soltanto ai farmaci, ma a sostanze chimiche potenzialmente tossiche, ad agenti infettivi batterici o virali, a stimoli fisici pertinenti alla terapia fisica^(8,20,21).

Aspetti di grande interesse clinico riguardano la cronobiologia dei tumori e la temporizzazione circadiana di protocolli chemioterapici. Studi ormai classici hanno evidenziato il carattere ritmico di molti eventi biochimico-metabolici correlati alla proliferazione neoplastica. Ad esempio, l'espressione di recettori per ormoni e per fattori di crescita in alcune cellule tumorali oscilla in modo circadiano e anche infradiano (soprattutto mensile). Alcuni tumori sono ormono-dipendenti, nel senso che la loro storia naturale è condizionata dalla produzione generale e/o locale di specifici ormoni; altri tumori sono strettamente collegati con alterazioni del controllo immunitario. Come s'è detto, il sistema endocrino (ma anche quello immune) ha un ruolo importante nel controllo dell'organizzazione multifrequenziale dei ritmi cellulari, in particolare di quella circadiana. Da tempo ormai è stato dimostrato come la somministrazione sinusoidale-circadiana (non continua o acuta, ma ritmica nella giornata con picco a ore predeterminate) abbia per alcuni protocolli antitumorali consistenti vantaggi^(22,23).

Ma, in questa sede, non è il caso di andare oltre e di approfondire il discorso. Basti sottolineare come per ogni farmaco innovativo i risultati ottenuti su animali in antifase circadiana rispetto alla specie umana vadano sempre interpretati con cautela, se non sono stati attuati particolari accorgimenti sperimentali. I più importanti sono due. Il primo è la sincronizzazione degli animali all'alternanza di 12 ore di luce e 12 ore di buio per almeno un mese prima di iniziare l'esperimento (LD 12:12, dove per L si intende light e per D si intende dark). Il secondo è la precisazione dell'ora della sperimentazione utilizzando l'acronimo inglese HALO (*Hours After Light Onset*: ore dopo l'inizio della luce)^(4,22).

Organizzazione del sistema circadiano. Sincronizzatori

Ritornando all'organizzazione del sistema circadiano, negli ultimi decenni particolare attenzione è stata rivolta ai nuclei *soprachiasmatici* ipotalamici

(*suprachiasmatic nuclei*, SCN). Si tratta di due piccoli agglomerati neuronali (non oltre 30.000-40.000 neuroni ciascuno), posizionati bilateralmente al di sopra del chiasma ottico, nell'ipotalamo anteriore. La grande maggioranza degli studi è stata effettuata nei roditori, ma è dimostrato che i nuclei hanno analoga organizzazione neurochimica e analoghe connessioni nervose nei primati e nella specie umana. L'osservazione iniziale dell'obliterazione acuta di importanti ritmi circadiani in seguito alla distruzione bilaterale dei SCN è stata confermata in specie animali diverse. Una notevole mole di ricerche è seguita alla dimostrazione di una specifica connessione nervosa con la retina: il cosiddetto *tratto retino-ipotalamico*. La maturazione neuronale dei SNC (e dei tratti retino-ipotalamici) è postnatale; nell'uomo si pensa non sia completa prima del secondo anno di vita⁽²⁴⁻²⁸⁾. (Tabella 1).

E' suggestivo il parallelismo fra questa maturazione e l'analogia, progressiva strutturazione ritmico-circadiana di due fondamentali segnali endocrini, accreditati del ruolo di sincronizzatori endogeni degli orologi cellulari. Si tratta del *cortisolo* (glicocorticoide prodotto dalle ghiandole surrenali) e della *melatonina* (N-acetil-5 metossitriptamina, prodotta dalla ghiandola pineale). I sincronizzatori endogeni trasmettono alle cellule bersaglio, dotate di meccanismi recettoriali specifici, segnali finalizzati alla realizzazione del programma genetico in sintonia con i sincronizzatori esogeni (ambientali). Sono il braccio operativo dei SCN; questi ultimi nei mammiferi vanno considerati la stazione-chiave del sistema circadiano, tant'è che il loro ruolo è spesso sintetizzato in letteratura con il termine di orologio guida (*master-clock*)^(1,17,29-36).

L'organizzazione ritmica in funzione dell'alternanza luce/buio presuppone il riconoscimento dell'energia elettromagnetica presente all'interno dello spettro luminoso (*fotoni*) da parte di una ridotta popolazione di cellule gangliari retiniche, definite ipRGC (*instinsically photoreceptive retinal ganglion cells*). Queste cellule esprimono *melanopsina*, oggi ritenuta la molecola fotosensibile in grado di convertire l'energia fotonica in impulsi neurochimici poi trasmessi ai SCN tramite connessioni monosinaptiche. La melanopsina è una proteina transmembrana molto complessa, identificata alla fine dello scorso secolo, strutturalmente più simile alle opsine degli invertebrati che alla rodopsina, molecola chiave di volta della visione (Tabella 2). E vale qui la spesa di sottolineare come l'informazione fotica che riguarda l'energia radiante proveniente da ogni direzione (su un campo proiettivo di 180°), e che raggiunge i SCN tramite i tratti retino-ipotalamici, sia del tutto indipendente dall'informazione visiva che raggiunge specifiche aree encefaliche occipitali tramite i nervi ottici⁽³⁷⁻⁴¹⁾.

Le modalità funzionali dei SCN sono ancora largamente oscure. Questi piccoli nuclei non sono omogenei. Nel loro interno vi sono zone distinguibili per morfologia cellulare, presenza di particolari neuropeptidi, terminali specifici. Non meno di 30 neuropeptidi e neurotrasmettitori sono già stati ritrovati nei SCN. Una caratteristica peculiare riguarda le molteplici aree di contatto diretto fra i corpi neuronali e fra i neuroni e le numerose cellule gliali (*cell-to-cell communication*). Le afferenze ed efferenze sono plurivalenti in termini di neurotrasmettitori e neuromodulatori biochimici. Molto importanti sono le connessioni bidirezionali, dirette ed indirette, con i nuclei paraventricolari (*paraventricular nuclei*, PVN), produttori del *corticotropin releasing hormone* (CRH) e della *arginin-vasopressina* (AVP), sinergici attivatori dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e quindi della secrezione surrenalica del sincronizzatore cortisolo. Altrettanto importanti sono le connessioni con varie aree del sistema limbico e, in particolare, con i neuroni noradrenergici del *locus coeruleus*, accreditati, questi ultimi, del ruolo di stazione centrale del sistema simpato-adrenergico. Va anche sottolineata la via di segnali che dai SCN raggiungono la pineale produttrice di melatonina: un lungo percorso pluri-neuronale che coinvolge l'ipotalamo laterale, il ganglio cervicale superiore e raggiunge la destinazione con terminali beta-adrenergici^(8,11,15,28,34,42).

Per il sistema circadiano, il sincronizzatore esogeno principale, valido per tutte le specie animali, è l'alternanza luce/buio; nella specie umana si aggiunge e si integra con l'alternanza luce/buio anche l'alternanza di carattere socio-economico attività/riposo. Oltre a questi, altri cicli ecologici (alternanza stagionale; variazioni geomagnetiche; escursione termica giornaliera; orario dei pasti) rappresentano segnali preziosi per l'adattamento dei ritmi cellulari alle mutevoli esigenze ambientali^(2,7,8,30,43,44). È di rilevanza il fatto che, quando l'intervento dei sincronizzatori esogeni venga artificialmente escluso (ad esempio mediante l'isolamento sotterraneo di lunga durata oppure, nell'animale da esperimento, sopprimendo l'alternanza luce/buio), i ritmi subiscano modificazioni per quanto riguarda la lunghezza del periodo e altri parametri cosiddetti *ritmometrici*, pur persistendo nelle loro caratteristiche di *fenomeni endogeni insopprimibili*. I ritmi circadiani studiati in volontari isolati per mesi in bunker sotterranei tentano ad allungare il periodismo, da 24 ore a 25-26 ore; anche in queste circostanze, il parallelismo di comportamento fra gemelli omozigoti fa pensare che la nostra struttura temporale venga ad attuare un preciso programma genetico^(7,45).

Per quanto riguarda i sincronizzatori endogeni, anche qui l'informazione che raggiunge gli orologi cellulari è spesso un flusso composito di segnali complementari e non un singolo segnale, ancorché in alcune circostanze se ne

possa individuare uno gerarchicamente dominante (si parla anche di sincronizzatori primari secondari). La pluralità dei segnali è soprattutto evidente quando vanno sincronizzate funzioni ritmiche fisiologicamente importanti per la generale economia dell'organismo, correlate con l'alternanza sonno/veglia e con i comportamenti nutrizionali/ metabolici imposti dall'attività diurna oppure notturna, e dalla tempistica dell'introduzione alimentare^(46,47). Emblematico, in questo senso, è il *ritmo circadiano della pressione arteriosa*, oggi di valutazione clinica routinaria nell'iter diagnostico e nel *follow-up* dei pazienti ipertesi (cosiddetto *Holter pressorio*). Oltre al cortisolo, segnali sincronizzanti e modulanti questo importante ritmo sono neurotrasmettitori del sistema neurovegetativo (bilancio simpatico/ parasimpatico; catecolamine; neuropeptide Y), citochine pro-infiammatorie, e ormoni accreditati di attività endocrina, paracrina e autocrina (angiotensine; endoteline; aldosterone; peptidi natriuretici cardiaci)^(8,48,49).

Discronismi del sistema circadiano

Quando le condizioni di vita comportano modificazioni, più o meno rapide, dell'insieme dei sincronizzatori ambientali, l'organismo tende a riadattarsi al nuovo procedere temporale attraverso lo slittamento dei parametri ritmometrici così da mantenere l'organizzazione bioperiodica a un alto grado di efficienza. progressivamente più difficile. Gli automatismi neuro-endocrino-immunologici si usurano⁽⁵⁰⁾.

Due condizioni, tipiche della società contemporanea, possono in questo senso essere fonte di cronopatologia: *i voli transmeridiani e il lavoro a turni*. Per i voli intercontinentali l'adattamento è di regola più rapido e facile, dopo un volo Est-Ovest (Italia-Stati Uniti) che dopo un volo Ovest-Est (Stati Uniti-Italia)⁽⁵¹⁾. E' ben nota la sindrome denominata col termine colloquiale di *Jet-lag syndrome*. Si tratta di un insieme di disturbi anodini ma fastidiosi: astenia, cefalea, alterazioni dell'umore, disturbi del sonno, incapacità alla concentrazione intellettuale e all'usuale lavoro. I disturbi sono variabili da soggetto a soggetto; in alcuni casi, comportano qualche giorno di adattamento al nuovo ambiente per recuperare appieno l'efficienza operativa. Il termine cronobiologico che esprime patogeneticamente la sindrome è *discronismo transmeridiano*. Lo stesso termine è usato per spiegare alterazioni dell'equilibrio neurovegetativo ed endocrino e, più in generale la minore resistenza nei confronti di agenti infettivi e stressogeni di vario genere, che si possono osservare in lavoratori del trasporto intercontinentale (piloti, assistenti di volo)⁽⁵²⁾.

Per quanto riguarda i cosiddetti *shift-workers*, cioè i lavoratori “turnisti” (che passano con alternanza regolare dal lavoro diurno a quello notturno), anche qui l’organismo sarà costretto ad adattarsi e si verificheranno slittamenti dell’organizzazione temporale in funzione degli slittamenti dei sincronizzatori⁽⁵³⁾. La rapidità dell’andamento differisce individualmente e a seconda della variabile considerata. Vi sono ritmi che cambiano facilmente fase e altri che, invece, hanno grande stabilità essendo più condizionati dal sincronizzatore primario luce/buio. Il programma genetico della specie umana comporta l’attività diurna e il riposo notturno, l’introduzione del cibo nelle ore diurne e non in quelle notturne, il sonno nelle ore notturne e non in quelle diurne. Le possibilità adattative a programmi alternativi non sono uguali per tutti. Alcune differenze individuali sono già state codificate con l’uso di questionari internazionalmente validati: si parla di soggetti mattinieri (*morning type*) oppure serotini (*evening type*). Il fatto che vi siano *performances* psicointellettive e anche fisiche più soddisfacenti in certe ore del giorno piuttosto che in altre è visto come controprova che esistono condizionamenti genetici nell’utilizzo dei segnali sincronizzanti⁽⁵⁴⁻⁵⁷⁾.

Dal punto di vista pratico, non v’è dubbio che l’alternanza di turni di lavoro notturno-diurno, soprattutto se si accompagna ad altri cambiamenti (tempi di accesso al lavoro; tipo di alimentazione; utilizzo delle ore di riposo, ecc.) possa essere fonte di patologia, in particolare negli individui geneticamente “poco adattabili”. Nei lavoratori a turni, l’adattamento è normalmente più rapido e facile quando il nuovo turno risulti temporaneamente ritardato rispetto al precedente (ad esempio turno notturno in successione ad uno pomeridiano). La medicina del lavoro è avvertita di questa problematica di notevole importanza sociale. E’ difficile sul piano clinico, identificare sintomi e segni indicativi del discronismo: come nel caso della *jet-lag syndrome*, si tratta di disturbi che coinvolgono molto la sfera psico-somatica e il controllo neurovegetativo. Il discronismo viene a rappresentare, con tutta probabilità, un fattore di rischio di patologia cronica-degenerativa e in questo senso è stato oggetto di molti studi recenti^(58,59). In particolare, un’ampia mole di evidenze epidemiologiche, cliniche e sperimentali induce a riflettere sull’impatto patogenetico della luce artificiale e dell’alimentazione ricca in carboidrati nelle ore notturne (*light pollution; midnight snacks*). Potrebbero favorire obesità, sindrome metabolica, ipertensione, diabete, condizioni tutte non solo di crescente prevalenza nell’attuale società occidentale, ma soprattutto di codificato rischio per la progressione aterosclerotica e i relativi eventi cardiovascolari^(44,47,60,61).

NUCLEI SOPRACHIASMATICI (SCN)	
1)	Posizionati nell'ipotalamo ventrale sopra il chiasma ottico, costituiti da diverse popolazioni di piccoli neuroni e astrociti fittamente addensati (<i>densely packed</i>).
2)	Numero di neuroni stabile in tutte le specie di mammiferi (30.000-40.000).
3)	Espressione genica di neuropeptidi (neuroni peptidergici).
4)	Principali meccanismi afferenti (varie aree encefaliche, tratti retino-ipotalamici, pineale): GABA, glutammato, melatonina, serotonina (5-HT).
5)	Principali meccanismi efferenti (varie aree encefaliche; nuclei paraventricolari (PVN); pineale; periferia?): vasopressina (AVP), <i>vasoactiveintestinal peptide</i> (VIP), met-enkefalina (mENK), galanina, sistema simpato-adrenergico.

Tabella 1.

MELANOPSINA
1) Identificata/sequenziata alla fine del secolo scorso (1997-1998).
2) < 1% delle proteine retiniche.
3) espressa nei melanofori cutanei, alcune aree encefaliche, retina.
4) proteina transmembrana ~50kDa (porzione extracellulare, sette porzioni transmembrana, porzione intracellulare).
5) Nella famiglia delle opsine, maggiore affinità strutturale con opsine di invertebrati che con altre opsine di vertebrati.
6) Nella retina, è espressa da una specifica popolazione di cellule gangliari, definite ipRGC (<i>intrinsically photoreceptive retinal ganglion cells</i>).
7) Le cellule gangliari retiniche che esprimono melanopsina inviano segnali (proiezioni monosinaptiche) attraverso i tratti retino-ipotalamici ai nuclei soprachiasmatici (SCN).

Tabella 2.

BIBLIOGRAFIA

1. Arendt J, Minors DS, Waterhouse JM. *Biological rhythms in clinical practice*. Wright Publ., 1989, London.
2. Carandente F. *Elementi di cronobiologia sperimentale e clinica*. Casa Editrice Il Ponte, 1990, Milano.
3. Minors DS, Waterhouse JM. *Mathematical and statistical analysis of circadian rhythms*. *Psychoneuroendocrinology*. 1988; 13: 443-464.
4. Portaluppi F, Smolensky MH, Touitou Y. *Ethics and methods for biological rhythm research on animals and human beings*. *Chronobiol Int*. 2010; 27: 1911-1929.
5. Halberg F. *Circadian (about twenty-four-hour) rhythms in experimental medicine*. *Proc Roy Soc Med*. 1963; 56: 253-270.
6. Halberg F, Carandente F, Cornelissen G, Katinas G. *Glossary of chronobiology*. Casa Editrice Il Ponte, 1977, Milano.
7. De Mario D. *Aspetti cronobiologici in neuropsichiatria*. Il Pensiero Scientifico Editore, 1984, Roma.
8. Angeli A, Gatti G, Masera RG. *Chronobiology of the hypothalamic-pituitary-adrenal and renin-angiotensin-aldosterone systems*. In "Biological Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine", 1992: 292-314, Springer-Verlag Berlin.
9. Morris CJ, Aeschbach D, Scheer AJL. *Circadian system, sleep and endocrinology*. *Mol Cell Endocrin*. 2012; 349: 91-104.
10. Ko CH, Takahashi JS. *Molecular components of the mammalian circadian clock*. *Hum Mol Genet*. 2010; 15: 271-277.
11. Nader N, Chrousos GP, Kino T. *Interactions of the circadian clock system and the HPA axis*. *Trends Endocrinol Metab*. 2010; 21: 277-286.
12. Robinson I, Reddy AB. *Molecular mechanism of the circadian clockwork in mammals*. *FEBS Lett*. 2014; 588: 2477-2483.
13. Kramer A. *When the circadian clock becomes blind*. *Science*. 2015; 357: 476 – 477.
14. Mirsky HP, Liu AC, Welsh DK, Kay SA, Doyle FJ. *A model of the cell-autonomous mammalian circadian clock*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106:11107-11112.
15. Hastings MH, Reddy AB, Maywood ES. *A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease*. *Nat Rev Neurosci*. 2003; 4: 649-661.
16. Saper CB. *The central circadian timing system*. *Curr Opin Neurobiol*. 2013; 23: 747-751.
17. Angeli A. *Glucocorticoid secretion: a circadian synchronizer of the human temporal structure*. *J Steroid Biochem*. 1983; 19: 545-554.
18. Golombek DA, Rosenstein RE. *Physiology of circadian entrainment*. *Physiol Rev*. 2010; 90: 1063-1102.
19. Gerhart-Hinez Z, Lazar MA. *Circadian metabolism in the light of evolution*. *Endocrine Rev*. 2015; 36: 289-304.

20. Reinberg A, Labrecque G, Smolensky MH. *Chronobiologie et Chronothérapie. Heure Optimale d'Administration des Médicaments*. Médecine-Science Flammarion, 1991, Paris.
21. Fitzgerald GA. *Temporal targets of drug action*. Science. 2014; 346: 921-922.
22. Lévi F. *Chronopharmacology and chronotherapy of cancers*. Pathol Bid. 1996; 44: 631-644.
23. Innominato PF, Roche VP, Palesh OG, Ulusakarya A, Spiegel D, Lévi F. *The circadian timing system in clinical oncology*. Ann Med. 2014; 46: 191-207.
24. Moore RY, Eichler VB. *Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following supra-chiasmatic lesion in the rat*. Brain Res. 1972; 42: 201-206.
25. Moore RT, Lenn JN. *A retino-hypothalamic projection in the rat*. J Comp Neurol. 1972; 146: 1-14.
26. Rusak B, Zucker I. *Neural regulation of circadian rhythms*. Physiol Rev. 1979; 59: 449-526.
27. Buijs RM, Kalsbeek A. *Hypothalamic integration of central and peripheral clocks*. Nature Neurosci. 2001; 2: 521-526.
28. Roenneberg T, Kuehnle T, Juda M, Kentermann T, Allenbrandt K, Gordijn M, Merrow M. *Epidemiology of the human circadian clock*. Sleep Med Rev. 2007; 11: 429-438.
29. Challet E. *Minireview: entrainment of the suprachiasmatic clockwork in diurnal and nocturnal mammals*. Endocrinology. 2007; 148: 5648-5655.
30. Stephan FK. *The "other" circadian system: food as a Zeitgeber*. J Biol Rhythms. 2002; 17: 284-292.
31. Balsalobre A, Brown SA, Marcacci L, Tronche F, Kellendonk C, Reichardt HM, Schutz G, Schibler U. *Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling*. Science. 2000; 289: 2344-2347.
32. Mavroudis PD, Scheff JD, Calvano SE, Lowry SF, Androulakis IP. *Entrainment in peripheral clock genes by cortisol*. Physiol Genomics. 2012; 44: 607-621.
33. Fujihara, Kondo H, Noguchi T, Togari A. *Glucocorticoids mediate circadian timing in peripheral osteoclasts resulting in the circadian expression rhythm of osteoclast-related genes*. Bone. 2014; 61: 1-9.
34. Preslock JP. *The pineal gland: basic implications and clinical correlations*. Endocrine Rev. 1984; 5:282-308.
35. Cajochen C, Krauchi K, Wirz-Justice A. *Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep*. J Neuroendocrinol. 2003; 15: 432-437
36. Slominsky RM, Reiter RJ, Schlabritz-Loutsevitch N, Ostrom P.S., Slominsky AT. *Melatonin membrane receptors in peripheral tissue: distribution and function*. Mol Cell Endocrinol. 2012; 351: 152-166.
37. Berson DM, Dunn FA, Takao M. *Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock*. Science. 2002; 295: 1070-1073.

38. Do MTH, Yau KW. *Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells*. *Physiol Rev*. 2010; 90: 1547-1581.
39. Provencio I, Jiang G., De Grip WJ, Hayes WP, Rollag MD. *Melanopsin: an opsin in melanophores, brain and eye*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95: 340-345.
40. Gooley JJ, Lu J, Fischer D, Saper CB. *A broad role for melanopsin in non visual photoreception*. *J Neurosci*. 2003; 23: 7093-7106.
41. Sexton TJ, Golczak M, Palczewski K, Van Gelder RN. *Melanopsin is highly resistant to light and chemical bleaching in vivo*. *J Biol Chem*. 2012; 287: 20888-20897.
42. Rosenwasser AM. *Functional neuroanatomy of sleep and circadian rhythms*. *Brain Res Rev*. 2009; 61: 281-306.
43. Le Gates TA, Fernandez DC, Hattar S. *Light as a central modulator of circadian rhythms, sleep and affect*. *Nat Rev Neurosci*. 2014; 15: 443-454.
44. Fonken LC, Nelson RJ. *The effect of light at night on circadian clocks and metabolism*. *Endocrine Rev*. 2014; 35: 648-670.
45. Martinez-Nicolas A, Madrid JA, Roi MA. *Day-night contrast as source of health for the human circadian system*. *Chronobiol Int*. 2014; 31: 382-393.
46. Froy O. *Metabolism and circadian rhythms. Implications for obesity*. *Endocrine Rev*. 2010; 31: 1-24.
47. Asher G, Schibler U. *Crosstalk between components of circadian and metabolic cycles in mammals*. *Cell Metab*. 2011; 13: 125-137.
48. Leliavsky A, Dumbell R, Ott Y, Oster H. *Adrenal clocks and the role of adrenal hormones in the regulation of circadian physiology*. *J Biol Rhythms*. 2015; 30: 20-34.
49. Vitale J, Manfredini R, Gallerani M, Mumoli N, Eagle KA, Ageno W, Dentali F. *Chronobiology of acute aortic rupture or dissection: a systematic review and a meta-analysis of the literature*. *Chronobiol Int*. 2015; 32: 385-394.
50. Tevy MF, Giebultowicz J, Pincus Z, Mazzocoli G, Vinciguerra M. *Aging signaling pathways and circadian clock-dependent metabolic derangements*. *Trans Endocrinol Metab*. 2013; 24: 229-237.
51. Eastman CI, Gazda CJ, Burgess HJ, Crowley SJ, Fogg LF. *Advancing circadian rhythms before eastward flight: a strategy to prevent or reduce jet lag*. *Sleep*. 2005; 28: 33-44
52. Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KP, Vitiello MV, Zhdanova IV. *Circadian rhythm sleep disorders. Basic principles, shift work and jet lag disorders*. *An American Academy of Sleep Medicine review*. *Sleep*. 2007; 30: 1460-1483.
53. Knutsson A. *Health disorders of shift workers*. *Occupat Med*. 2003; 53:103-108.
54. Willis TA, O'Connor DB, Smith L. *The influence of morningness- eveningness on anxiety and cardiovascular responses to stress*. *Physiol Behav*. 2005; 85: 125-133.
55. Kanerva N, Kronholm E, Partonen T, Oyaskainen M-L, Kaartinen NE, Konttinen H, Broms U, Mannisto S. *Tendency toward eveningness is associated with unhealthy dietary habits*. *Chronobiol Int*. 2011; 29: 920-927.
56. Randler C, Vollmer C. *Epidemiological evidence for the bimodal chronotype using the*

- imodal chronotype using the composite scale of morningness. *Chronobiol Int.* 2012; 29: 1-4.
57. Urbán R, Magyárodi T, Rigó A. Morningness-eveningness, chronotypes, and health-impairing behaviors in adolescents. *Chronobiol Int.* 2011; 28: 238-247.
 58. Wang XS, Armstrong MEG, Cairns BJ. Shift work and chronic disease: the epidemiological evidence. *Occup. Med.* 2011; 61: 78-89.
 59. Knutsson A, Kempe A. Shift work and diabetes – a systematic review. *Chronobiol Int.* 2014; 31: 1146-1151.
 60. Garaulet M, Ordova JM, Madrid A. The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity. *Int J Obes.* 2010; 34: 1667-83.61.
 61. Navara KJ, Nelson RJ. The dark-side of light at night: physiological, epidemiological, and ecological consequences. *J Pineal Res.* 2007; 43: 215-224.

STRESS E QUALITÀ DI VITA*

Alberto Angeli

Professore Emerito di Medicina Interna, Università di Torino
Strada Valmaggiore 56, 14017 Valfenera (AT)
Mail: alberto.angeli@unito.it

Parole chiave: *Stress*
Distress
CRH
Cortisolo
Malattie croniche degenerative
Qualità di vita

Key words: *Stress*
Distress
CRH
Cortisol
Chronic Degenerative Diseases
Quality of Life

Riassunto

Lo stress è una reazione fisiologica, geneticamente programmata, di risposta a eventi (*stressors*) percepiti, consciamente o inconsciamente, come potenzialmente lesivi per l'integrità fisica e/o psichica dell'organismo. La reazione di stress causa rapide modificazioni comportamentali e di attività metaboliche, neurovegetative, immuno-mediate, per un "salto di qualità" energetico, finalizzato a contrastare efficacemente il pericolo incombente e/o il danno subito. Mediatori fondamentali della generale reazione di stress sono gli ormoni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (*hypothalamic-pituitary-adrenal*, HPA) e i neurotrasmettitori rilasciati dai terminali simpato-adrenergici. Fattore-chiave per il "passaggio di campo", dalla fisiologia alla patologia, è la durata della reazione. Dobbiamo temere lo stress cronico e molto meno lo stress acuto. Negli anni più recenti, è emerso che gli stessi meccanismi neuroendocrini responsabili dei messaggi ormonali e neurovegetativi sistemici sono attivi anche localmente in vari organi e apparati. Si pensa che i cosiddetti *stress-systems* periferici siano coinvolti nella patogenesi di molte malattie infiammatorie e/o immuno-mediate. In questo senso, un ruolo-chiave può essere svolto da ormoni dell'asse HPA prodotti localmente e dall'espressione di specifici recettori. Lo stress cronico,

spesso associato ad auto-isolamento e a condizioni di disagio socio-economico (cosiddetto *distress*), è frequente nell'anziano, e può causare disturbi psichici e somatici associati a varie alterazioni del sonno. E' fattore di rischio per il deterioramento del sistema immunitario (immunosenescenza) e per malattie croniche degenerative. Interventi psico-sociali focalizzati sugli stili di vita e sull'implementazione culturale possono contrastare efficacemente il *distress* e mantenere nell'invecchiamento il binomio virtuoso salute-qualità di vita.

Abstract

Stress is a physiological, genetically programmed neuroendocrine reaction which occurs when the integrity of organism is threatened, or perceived to be so, by internal or external adverse events termed stressors. The stress response to actual or potential damaging agents includes behavioral, metabolic and immune-mediated changes that subserve time-limited adaptive up-resetting of many functions. The so-called stress system has a central coordination with greatly interconnected effectors, notably the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and the adrenergic sympathetic system. Drift from physiology to disease is a result of continuous or shortly intermittent activation of the stress system, and prolonged production of its mediators (chronic stress). Recent progress in stress research has focused on peripheral, intra-tissutal stress systems and their development along chordate evolution. The peripheral stress systems are conceivably involved in many inflammatory and immune-mediated disorders. A key pathogenetic role may be played by locally produced HPA hormones and by the expression of specific receptors. Chronic stress, associated with isolation and low socio-economic status, is common in older adults and is often referred to as distress. Distress may cause physical, behavioral and neuropsychiatric manifestations associated with sleep disorders. The list includes anxiety, depression, executive and/or cognitive dysfunction; metabolic and cardiovascular phenomena such as arterial hypertension and atherosclerosis. It is held that psycho-social interventions aimed to implement life styles, mindfulness and cultural curiosity are efficacious in contrasting distress and maintaining while aging the virtuous binomial health- quality of life.

*Relazione al Convegno Internazionale: “*Invecchiamento di successo: nuovi orizzonti*”, Fondazione Ferrero, Alba, 5-6 novembre 2015.

Introduzione

Stress è un termine noto a tutti, internazionale, non tradotto né traducibile in alcuna lingua. Più volte si è detto che è una parola simbolo del XX secolo o, meglio, dei tempi che viviamo. Inizialmente utilizzato in ambito biologico e medico, lo ritroviamo oggi nei più svariati contesti, e si può dire che fa parte del linguaggio comune. Addirittura ha generato anche in italiano un nuovo verbo: stressare, ormai inflazionato quando si parla di rapporti interpersonali o di impegni di lavoro nella frenetica società in cui siamo inseriti.

In medicina clinica, il termine *stress* è indissolubilmente legato al nome di Hans Selye, che richiamò l'attenzione della comunità scientifica sulla comune risposta a vari agenti nocivi in una storica lettera a *Nature* nel 1936, e individuò negli anni successivi una “*sindrome generale di adattamento*”, dando origine alla crescita esponenziale degli studi in quest'area delle scienze biomediche. Selye aveva notato che nella “sindrome di adattamento” si riduceva il volume del timo e delle ghiandole linfatiche, diminuiva il numero degli eosinofili circolanti e si verificava costantemente iperplasia delle ghiandole surrenali con deplezione ghiandolare di lipidi e acido ascorbico. Aumentava l'escrezione di cataboliti steroidi nelle urine. Erano descritte tre fasi della sindrome. Selye pensava che nella prima fase, la cosiddetta “*reazione di allarme*”, l'adattamento non fosse ancora presente, che sopravvenisse nella seconda fase, detta “*di resistenza*”, e si perdesse poi nella terza fase, detta “*di esaurimento*”. L'attivazione della funzione surrenalica era considerata il fenomeno più importante della seconda fase^(1,2).

A metà del secolo scorso, la classica impostazione di Selye supportava l'opinione comune che la sindrome di adattamento potesse risultare pericolosa per l'organismo, soprattutto nell'ultima fase, quella dell'esaurimento. Si pensava che a distanza variabile di tempo dall'evento stressante, in ragione anche dell'intensità e della durata di quest'ultimo, l'attività surrenalica perdesse rapidamente quota e l'organismo non avesse più la capacità di resistere a nuovi eventi lesivi. Potevano allora sopravvenire dei veri e propri stati patologici, condizionati dall'incapacità di reazione.

Da allora, come suol dirsi, molta acqua è passata sotto i ponti. Gli spettacolari progressi della biologia e genetica molecolare d'un lato, e della neuroendocrinologia e immunologia dall'altro, hanno fatto sì che il concetto di stress fosse continuamente rivisitato e aggiornato. Ma molte delle intuizioni originali di Selye hanno ancor oggi valore, sia per l'emergenza e la non trascurabile prevalenza di alcuni stati patologici (i cosiddetti *stress-related disorders*) sia per l'attenzione loro rivolta in molta recente letteratura su malattie croniche degenerative e relativo disagio psicosociale, soprattutto

nell'anziano^(3,4). Vediamo quindi di fare il punto sui concetti più rilevanti e sugli aspetti più attuali.

Stress acuto e cronico

Lo stress come tale è fenomeno fisiologico e non patologico. In una visione generale dell'organismo e della sua efficienza vitale, può definirsi una reazione neuroendocrina, geneticamente programmata e sostanzialmente stereotipa, di risposta a eventi (*stressors*) percepiti, consciamente o inconsciamente, come potenzialmente lesivi per l'integrità fisica e/o psichica dell'organismo. Senza stress non è concepibile, in ogni specie di mammiferi, uno sviluppo psico-fisico garante della sopravvivenza e un inserimento ambientale e sociale altrettanto garante della qualità di vita. Le reazioni di stress causa rapide modificazioni dell'attività metabolica, neurovegetativa, psicocomportamentale per un "salto di qualità" energetico, finalizzato a contrastare efficacemente il pericolo imminente e/o il danno subito. Nel concetto di stress è pertanto l'implicito quello di offesa/difesa. Non solo, ma anche quello di sistemi di comunicazione e di effettori operativi duttili e articolati, per adeguare la risposta allo specifico *stressor* ed evitare reazioni eccessive e, soprattutto, prolungate nel tempo, tali da predisporre i sistemi adattativi ad una deriva funzionale "fuori controllo" (*dysregulation*)^(5,6).

Questa impostazione concettuale è fondamentale, tant'è vero che si è diffusa a macchia d'olio dalla fisiopatologia della generale sindrome di adattamento alla fisiopatologia di organi e sistemi, a quella cellulare e molecolare, dove meccanismi o eventi potenzialmente lesivi vengono contrastati da meccanismi reattivi volti a mantenere l'integrità morfologica e/o funzionale. Basti qui il riferimento allo stress ossidativo della patologia cellulare o allo stress parietale nell'ambito dell'ipertensione arteriosa, e le citazioni potrebbero continuare in una lunga lista, magari fino a una nuova recentissima entità nosologica della cardiologia, la cosiddetta *stress-cardiomyopathy (takotsubo cardiomyopathy)*^(7,8).

Com'era stato intuito da Selye, che temeva la sua fase di esaurimento, fattore chiave per il "passaggio di campo" dalla fisiologia alla patologia, è la durata della reazione di stress. Il protrarsi dei potenziali meccanismi di danno e il mantenimento nel tempo delle conseguenti contromisure sono oggi ritenuti elementi patogenetici ben più importanti dell'intensità della singola reazione. In altri termini, dobbiamo temere lo stress cronico e molto meno lo stress acuto. La cronicizzazione con le sue conseguenze negative non significa sempre persistenza dell'evento stressante; può sopravvenire anche dopo un singolo evento, di particolare impatto psicoemotivo ancorché limitato nel tempo. Emblematico di questa "cappa di piombo" dalla quale non

ci si riesce a liberare è il *post-traumatic stress disorder* (PTSD), quale si sviluppa e si mantiene nell'età adulta dopo un atto di violenza sessuale subito nell'età infantile, nella cui complessa patogenesi e fenomenologia si inseriscono componenti ricettive della *dysregulation* neuroendocrino-immunologica (genetiche; socio ambientali; legate a farmaci e/o sostanze d'abuso)⁽⁹⁻¹²⁾.

I meccanismi della reazione di stress

Mediatori fondamentali della generale reazione di stress (a livello di organismo) sono i neuroni ipotalamici che producono il *corticotropin releasing hormone* (CRH) e quelli noradrenergici del locus *coeruleus*, accreditati, questi ultimi, del ruolo di stazione centrale del sistema simpato-adrenergico. L'attivazione dei neuroni sopracitati aumenta i livelli circolanti di ormoni glicocorticoidi (cortisolo nella specie umana; corticosterone nei comuni roditori di laboratorio) e l'azione delle catecolamine rilasciate dai terminali simpato-adrenergici (Figura 1).

Già Selye aveva sottolineato il ruolo fondamentale degli ormoni steroidi prodotti dalle ghiandole surrenali. Negli animali di laboratorio da lui sottoposti a *stressors* di varia natura, le vistose riduzioni degli organi linfatici e degli eosinofili circolanti erano analoghe a quanto si osservava dopo iniezioni di estratto di corteccia surrenalica ricca di quei particolari steroidi che dagli anni '40 del secolo corso hanno preso il nome di glicocorticoidi.

Nella specie umana, l'attività glicocorticoide è appannaggio pressoché esclusivo del cortisolo. Questo ormone è l'*output* di un sofisticato sistema di trasduzione-amplificazione di segnali che vanno e vengono dal cervello alla periferia dell'organismo, definito asse ipotalamo-ipofisi-surrene (*hypothalamic-pituitary-adrenal*, HPA). L'*input* del sistema è rappresentato da afferenze nervose provenienti da varie aree encefaliche e da segnali immunologici (citochine), che raggiungono specifici neuroni ipotalamici. L'ipotalamo e la regione cerebrale maggiormente coinvolta nei meccanismi dello stress. Meccanismi, al plurale. Gli *stressors*, infatti, sono molteplici e coinvolgono molti possibili meccanismi. Nel concetto di *stressor* rientra pressoché ogni tipo di modificazione ambientale, indipendentemente dalle modalità con cui si presenta. Si possono citare: variazioni dell'ambiente fisico che provocano sensazioni, ad esempio, termiche, acustiche, dolorose; traumi, compresi quelli chirurgici; situazioni conflittuali che si inseriscono nella routine di vita e che riguardano l'ambiente familiare, sociale, i rapporti interpersonali, modificazioni delle precedenti abitudini; tensioni emozionali, eccetera. Esistono componenti reattive individuali, anche genetiche, non prevedibili. È dimostrato che l'applicazione dello stesso *stressor* in gruppi

omogenei di soggetti dà luogo a risposte variabili. Vi sono evidenze che supportano la tesi che vengano attivate vie neurochimiche e/o neuroendocrine diverse in funzione del tipo di *stressor* ^(13,14).

Ritornando all'asse HPA, sono i nuclei ipotalamici paraventricolari (*paraventricular nuclei*, PVN) i principali produttori di CRH e vasopressina (*arginin-vasopressina*, AVP) due peptidi essenziali per la liberazione di corticotropina (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH) dall'ipofisi e, conseguentemente, per la produzione di cortisolo da parte delle ghiandole surrenali. I PVN sono anche collegati con il *locus coeruleus*, dove sono posizionati i terminali di fibre CRH-ergiche. Il CRH quindi, è in grado di attivare sia il braccio endocrino della reazione di stress (asse HPA--> cortisolo), sia il braccio neurovegetativo (sistema simpato-adrenergico). Dall'inizio del secolo, gli studi sul CRH sono aumentati in misura geometrica. Il CRH quale *releasing hormone* dell'ACTH ipofisario, può fungere da mediatore di stimoli che coinvolgono l'ipotalamo, oppure può determinare il cosiddetto *set-point* delle cellule ACTH-secerenti, condizionando la risposta ad altri fattori di rilascio, primo fra tutti l'AVP. Oltre all'azione specifica sull' ipofisi, il CRH possiede anche una serie di altre azioni, che si esplicano in primo luogo nel sistema nervoso centrale. Può inibire direttamente l'attività dei neuroni secernenti altri *releasing hormones*, quali ad esempio, il *gonadotropin releasing hormone* (GnRH); ne risulta inibita la secrezione di gonadotropine e quella di ormoni sessuali. Ha complessi effetti comportamentali, come, ad esempio, la riduzione del senso di fame e l'accentuazione della reattività egocentrica. Nel complesso, i risultati di classici studi sperimentali indicano che l'aumento critico del CRH ipotalamico che si verifica in corso di stress attiva e coordina simultaneamente funzioni endocrine, psico-comportamentali, neurovegetative, tutte finalizzate all'*arousal* adattativo dell'organismo^(5,6,15-17).

Per quanto attiene all'effettore ormonale principale, il cortisolo, e al suo ruolo patogenetico nella cosiddetta patologia da stress, ritorniamo a un concetto-chiave: e più pericoloso l'aumento fasico (prolungato nel tempo) che l'aumento tonico (limitato nel tempo). L'asse HPA ha servomeccanismi di controllo (*feed-back*) in grado di controllare e spegnere a tempo debito l'attivazione innescata dal CRH ipotalamico. Ovviamente, se si riduce l'efficienza del *feedback* (ad esempio nei soggetti anziani, soprattutto in quelli con deterioramento psico-cognitivo) diviene più facile mantenere nel tempo i livelli inappropriatamente alti di cortisolo circolante⁽¹⁸⁾.

Ciò non significa che lo stress acuto non possa risultare dannoso. Ad esempio, la comparsa di ulcere gastriche (ulcere da stress) è per definizione pericolosa. Oggi, però, sappiamo che la patogenesi di queste lesioni è legata

assai più a fattori locali che non a meccanismi generali. In pratica: l'attivazione della secrezione glicocorticoide (reazione generale) è meno importante dell'ambiente gastrico e dell'integrità della barriera mucosa (fattori locali). Se non vi sono condizioni patologiche locali pre-esistenti che possono essere messe in crisi come effetto collaterale, la reazione generale è sempre positiva, essendo finalizzata alla difesa dell'organismo e al superamento della situazione di emergenza. Il concetto si armonizza bene con l'osservazione clinica che i pazienti iposurrenali (malattia di Addison) sono "senza resistenza" e possono andare incontro a crisi assai gravi se sopraggiungono stress anche di modesta entità.

Vi sono molti esempi che confermano l'aumento acuto della secrezione glicocorticoide allorquando sono occasionalmente richieste maggiori prestazioni metaboliche e nervose, in sostanza un più elevato livello di guardia di fronte a eventi potenzialmente lesivi. I livelli cortisolemici aumentano già prima di interventi chirurgici, di competizioni agonistiche, di azioni pericolose (soldati in guerra!), di impegni emotivamente importanti.

In molti casi, l'aumento della cortisolemia che anticipa lo stress è fugace; la riduzione dopo il picco può allora intersecarsi con un secondo aumento, che sopravviene nella fase definita da Selye " di resistenza" e che è soprattutto espressione di "coscienza dolorifica" (ad esempio, dopo interventi chirurgici, dopo traumi, dopo esercizio fisico esaustivo). Questo secondo aumento è molto variabile, sia come entità che come durata. Non ha il significato di segnale anticipatorio, ma piuttosto di segnale reattivo, limitativo del possibile danno tissutale. Talora il primo aumento non si verifica, e i livelli cortisolemici salgono soltanto dopo l'impatto con l'evento stressante. E' quanto si può registrare in corso di infezioni febbrili. La cinetica dell'incremento glicocorticoide è allora bizzarra: possono verificarsi *poussées* di attivazione dell'asse HPA molto rapide e intense, in grossolano parallelismo con il comportamento febbrile, oppure variazioni rispetto ai livelli di partenza modeste e indipendenti da ogni correlato clinico (Figura 2).

L'aumento anticipatorio della cortisolemia esprime l'attivazione neurogena dei PVN ipotalamici e della secrezione di CRH; è conseguenza di variazioni acute del controllo encefalico. L'aumento reattivo della cortisolemia esprime l'attivazione immune; è conseguenza di variazioni acute della produzione di citochine. L'attivazione neurogena aumenta le difese dell'organismo verso l'esterno; l'attivazione immune aumenta le difese verso l'interno (danno tissutale). Spesso, com'è intuibile, coesistono entrambe, e si intersecano complessi meccanismi di risposta a *stressors* di vario genere, percepiti e non.

Questo schema interpretativo, che riprende e integra la teoria di Munck avanzata a metà degli anni '80, offre nuovo supporto alle intuizioni di Selye.

Le concentrazioni normali del cortisolo circolante sono di $1-5 \cdot 10^{-7} \text{M}$, ma la quota libera, non veicolata dalle proteine (in massima parte dalla *corticosteroid binding globulin*, CBG) e quindi disponibile per i recettori cellulari, è 10 volte inferiore,

$1-5 \cdot 10^{-8} \text{M}$. In corso di stress, con la rapida saturazione della CBG, la quota libera può tranquillamente decuplicarsi e avvicinarsi alle concentrazioni responsabili dei cosiddetti effetti farmacologici. E' quindi possibile un ampio ventaglio di effetti (ad esempio, sul sistema immune e sulla produzione di citochine) in funzione dell'intensità e durata della spinta secretoria, e anche del momento temporale in cui si verifica. Il nostro organismo è programmato a ricevere il segnale ormonale del cortisolo assai più nelle ore del mattino che nelle ore serali e notturne. Siamo una specie geneticamente organizzata per l'attività diurna e il riposo notturno. Le ghiandole surrenali sono assai attive al risveglio mattutino e poi riducono man mano la loro produzione nelle ore successive (ritmo circadiano). Si può dire che per gli extra aumenti da stress, le ore più "negative" siano proprio quelle serali e notturne, quelle, cioè, in antifase rispetto al fisiologico picco circadiano^(5,6,19-22).

Stress cronico e immunosenescenza

La letteratura sugli effetti farmacologici dei glicocorticoidi sintetici è sterminata. Sin dagli anni '50 del secolo scorso sono fra i farmaci più usati in tutto il mondo. Non è questa la sede per elencare sintomi e segni legati al loro uso prolungato. Ritornando allo stress e all'aumento cortisolemico, se questo è limitato come durata, si avranno effetti neuropsichici altrettanto transitori in termini di vigilanza e aggressività ed effetti metabolici fugaci. Se l'aumento perdura nel tempo oppure si succedono in modo seriato e ravvicinato una sequela di stress, interverranno con crescente evidenza gli effetti anti-infiammatori e immunosoppressori (riduzione dell'attività di immunociti: macrofagi, granulociti, cellule dendritiche, sottopopolazioni linfocitarie). È ben noto come l'inibizione prolungata di funzioni leucocitarie e macrofagiche abbia come conseguenza una maggiore suscettibilità dei pazienti cortisonati alle complicanze infettive, che possono diffondersi localmente e in modo sistemico per l'insufficiente risposta infiammatoria^(23,24).

Secondo la teoria di Munck, nella dinamica dello stress l'ipercortisolismo successivo all'evento stressante, quello reattivo già citato, avrebbe come fine la prevenzione del cosiddetto *overshooting* infiammatorio, possibilmente lesivo per l'integrità tissutale. È intuibile come ci si trovi di fronte ad una zona grigia, di indistinto confine fra fisiologia e patologia. Sempre più questa zona può ampliarsi e costituire un fattore di rischio con la cronicizzazione dello stress. È altrettanto intuibile come siano importanti i meccanismi di

feed-back che operano sulle cellule produttrici del CRH ipotalamico e dell'ACTH ipofisario, e che hanno il compito di spegnere (" riportare alla base") e mantenere episodica l'attivazione dell'asse HPA. Purtroppo, l'efficienza di questi servomeccanismi si riduce nel tempo, innanzitutto se lo *stressor* è ripetitivo con brevi intervalli temporali, ma anche, in soggetti più ricettivi, indipendentemente dall'impatto con nuovi eventi inattesi. Si riduce, e questo è importante, quando vi sono co-morbidità, malattie croniche degenerative con aspetti infiammatori e/o immuno-mediati, somministrazione prolungata di farmaci neuro-psicotropi, inveterate abitudini voluttuarie come alcool e fumo; in modo particolare, com'è logico pensare, nell'anziano^(6,25,26). Si è detto efficacemente: molti nodi precedenti vengono al pettine. Si assiste, allora, a una deriva pericolosa verso l'*ipercortisolismo cronico* cosiddetto *subclinico*, latente, una sorta di invisibile traditore che può favorire l'insorgenza di stati patologici e, soprattutto, la progressione di quelli già esistenti. L'organismo, con l'inefficace autocontrollo nei confronti di nuovi stress, si avvita, per così dire, in una spirale di progressivo deterioramento delle condizioni fisiche e della qualità di vita. Vi è un termine della letteratura scientifica che riassume il concetto: *immunosenescenza*^(5,27-29).

Nuovi scenari: il sistema diffuso dello stress

Questo scenario, che focalizza l'importanza dello stress cronico come fattore di rischio per importanti stati morbosi dell'anziano, era già noto e oggetto di ampio dibattito scientifico alla fine del secolo scorso. Negli anni più recenti, quali nuove conoscenze si sono aggiunte; quali implicazioni cliniche ne possono derivare; quali le prospettive per gli anni futuri?

Le acquisizioni più stimolanti riguardano la periferia dell'organismo, dando per acquisito (e non emarginando) il ruolo chiave della centrale encefalica (ipotalamo) che attiva la generale reazione di stress. È emerso che gli stessi meccanismi neuroendocrini responsabili dei messaggi ormonali e neurovegetativi sistemici sono attivi anche localmente, in organi e apparati coinvolti o coinvolgibili nella variegata gamma di effetti osservati dopo l'esposizione a *stressors*: apparati cardiovascolare e gastroenterico; ambienti immunitari; cute; placenta. Nello scenario dello stress, si pensa oggi a una molteplicità di attori con ruoli diversi. Protagonista-guida (*master*) rimane la centrale encefalica nella quale l'attività dei PVN ipotalamici sempre più appare integrata con quella di varie aree afferenti al sistema limbico e mediatrici di reazioni emozionali e psico-comportamentali, quali paura, fuga, rabbia, aggressività. Ma vi sono comprimari periferici, non marginali, potenzialmente sinergici con la reazione sistemica oppure autonomi in ragione di varianti genetiche, condizionamenti epigenetici, e anche di

particolari stressors⁽³⁰⁾.

Molecole-chiave, al centro di questa impostazione concettuale, sono le due forme recettoriali per il CRH (o CRF se si vuole sottolineare, in queste circostanze, il ruolo di "fattore" paracrino), identificate e sequenziate intorno al 2010. Sono molecole complesse, con numerose possibili varianti (isoforme da *splicing* alternativo), prodotte da geni posizionati su cromosomi diversi, sostanzialmente ubiquitarie ma con variabile espressione. Il loro ruolo fisiologico e nel contesto di patologie sistemiche o d'organo correlabili a stress è ancora in larga parte da chiarire. Comunque sia, il loro coinvolgimento, essenziale per la risposta cellulare al segnale specifico, è intuitivamente molto duttile e articolato, tale da far pensare a tutta una gamma di possibili effetti CRH - dipendenti in diversi microambienti tissutali. I recettori in questione sono oggi oggetto di grande attenzione da parte dei neurofarmacologi, perché riconoscono con alta affinità non solo il CRH ma anche peptidi strutturalmente simili come le *urocortine* (Urc-1, Urc-2, Urc-3), non a caso almeno una di queste nota anche con il termine di *Stresscopin*⁽³¹⁻³³⁾.

Il progressi spettacolari delle tecniche di purificazione e analisi sequenziale degli acidi nucleici nonché di *imaging* molecolare e di quantificazione proteomica, consentono oggi di acquisire, con accuratezza e rapidità in passato impensabili, informazioni preziose sull'assetto genomico e sull'espressione genica di cellule provenienti da campioni biologici di ogni tipo e da culture *in vitro* sottoposte a ogni sorta di stimolo. Per quanto attiene all'asse HPA e ai suoi principali segnali, ci si è focalizzati, oltre al CRH, su ACTH e/o sul suo precursore molecolare, la pro-opiomelanocortina (POMC), e, ovviamente, sul cortisolo. Vi sono ormai indubbe evidenze che la loro sintesi è possibile in molti tessuti e in molte cellule, con possibilità di azioni locali, definite nella letteratura scientifica come paracrine, autocrine, intracrine. La storia dello stress diviene sempre più complessa e affascinante. Esemplificativa delle attuali conoscenze *in progress* è l'importante rassegna che fa riferimento a oltre 600 voci bibliografiche e che è dedicata alla memoria di Wylie Vale, un gigante della ricerca neuroendocrinologica. Si parla apertamente di *skin stress response system*^(31,34-37).

Una affascinante tesi è che nel corso dell'evoluzione dei cordati, i meccanismi di riconoscimento-reazione a pericolosi *stressors* ambientali, posizionati inizialmente sul rivestimento esterno degli organismi (apparato tegumentario), si siano progressivamente " internalizzati", coinvolgendo sempre più i fondamentali sistemi di comunicazione e controllo energetico: nervoso, endocrino, immune. Nella specie umana, si è giunti al *master-drive* ipotalamico-limbico, che attiva segnali neuroendocrini generali in risposta

all'impatto emozionale di molti *stressors* psicosociali. Ma rimangono importanti residui ancestrali periferici, nella cute è in varie tappe del viaggio della centrale operativa verso il cervello. E' prevedibile che su questa potenziale espressione genica di peptidi stress-correlati e relativi recettori si concentri nel prossimo futuro l'attenzione di studiosi e clinici per approfondire la patogenesi e individuare nuove terapie in malattie (soprattutto immuno-mediate, croniche e con *poussées* recidivanti) ben note anche a psicologi e sociologi.

L'elenco è lungo e con tutta probabilità non esaustivo. Basti qui citare dermatopatie come la psoriasi, l'orticaria cronica, la vitiligo, l'alopecia; malattie reumatologiche come l'artrite reumatoide, il lupus erithematodes sistemico; malattie endocrine come l'iper/ipotiroidismo autoimmuni; malattie gastroenteriche come le sindromi ulcerose, il morbo di Crohn; il binomio ipertensione arteriosa-aterosclerosi; per non parlare di malattie croniche neurodegenerative.

Distress, malattie croniche e stili di vita

Da tempo è noto come lo stress ripetuto e percepito come durevole se non ininterrotto (sino al cosiddetto stato di stress) abbia effetti negativi sul piano psico-comportamentale, favorendo soprattutto nell'anziano depressione, reattività incontrollate, ma anche auto-isolamento. La qualità di vita declina; via via emerge una condizione definita *distress*, una sorta di disagio personale che rende difficili anche le scelte apparentemente banali della vita quotidiana. Non sono più superabili impreviste difficoltà; gli impegni sociali sono visti come macigni che pesano, e progressivamente perdono interesse; ci si adegua a una *routine* esistenziale senza nuovi progetti e/o nuovi stimoli culturali. Lo stress cronico vissuto come *distress* è prerogativa non solo dell'anziano con plurime morbidità (come già ricordato) ma anche di chi vive in condizioni di disagio socioeconomico^(38,40).

Per quanto riguarda i correlati clinici, vanno sottolineate frequenza e complessità dei disturbi del sonno, e anche l'instabilità del controllo neurovegetativo cardiovascolare, con l'emergenza, d'un lato, di pericolosi sovraccarichi tensivi e, dall'altro, di episodi di ipotensione ortostatica. Nel complesso si riduce la duttilità del cosiddetto sistema-stress e vien meno l'adeguatezza di risposta a *stressors* diversi (alterato *tuning* neuroendocrino)⁽⁴¹⁻⁴³⁾.

Non stupisce che lo stress cronico psico-sociale sia oggi valorizzato quale ulteriore fattore di rischio per malattie croniche con componenti infiammatorie, qual è tipicamente l'aterosclerosi. Studi recenti hanno evidenziato come sia in animali di laboratorio sia in soggetti umani il *distress*

indotto dal disagio sociale aumenti nettamente l'espressione di geni pro-infiammatori in effettori immuni, a fronte di una riduzione dell'espressione di geni anti-infiammatori. A queste osservazioni se ne accompagnano altre, che focalizzano l'induzione da parte dello stress cronico di danno ossidativo e di iperlipemia. La progressione aterogena stress-correlata e i relativi meccanismi patogenetici sono ormai oggetto di una imponente letteratura, sin dagli anni '80 del secolo scorso^(44,43,46,47).

Come sintetica conclusione, vale la spesa fermare l'attenzione su quanto si può fare in termini di terapia e prevenzione del *distress* di cui sopra^(48,49). Allo stato attuale delle conoscenze, è intuibile come la terapia non possa che essere sintomatica. Deve privilegiare interventi non farmacologici sugli aspetti psico-comportamentali, salvo, ovviamente, gli appropriati interventi, di ogni tipo, quando sono diagnosticati specifici danni d'organo. La prescrizione di farmaci psicotropi per ridurre ansia e depressione dev'essere ridotta al minimo indispensabile e possibilmente limitata a "fasi acute", soprattutto nei soggetti anziani nei quali più facilmente emergono gli effetti indesiderati (sedazione, disturbi cognitivi). Molto, invece, si può ottenere con la prevenzione. È opinione diffusa, corroborata da ampie evidenze ottenute in coorti di soggetti stratificate per condizioni economiche e socio-culturali, oltreché per co-morbidità, che interventi focalizzati sugli stili di vita e sull'implementazione di interessi culturali possano contrastare efficacemente gli effetti negativi dello stress cronico nell'invecchiamento, e mantenere nel tempo il binomio virtuoso (e bidirezionale) salute/qualità di vita⁽⁵⁰⁻⁵⁵⁾.

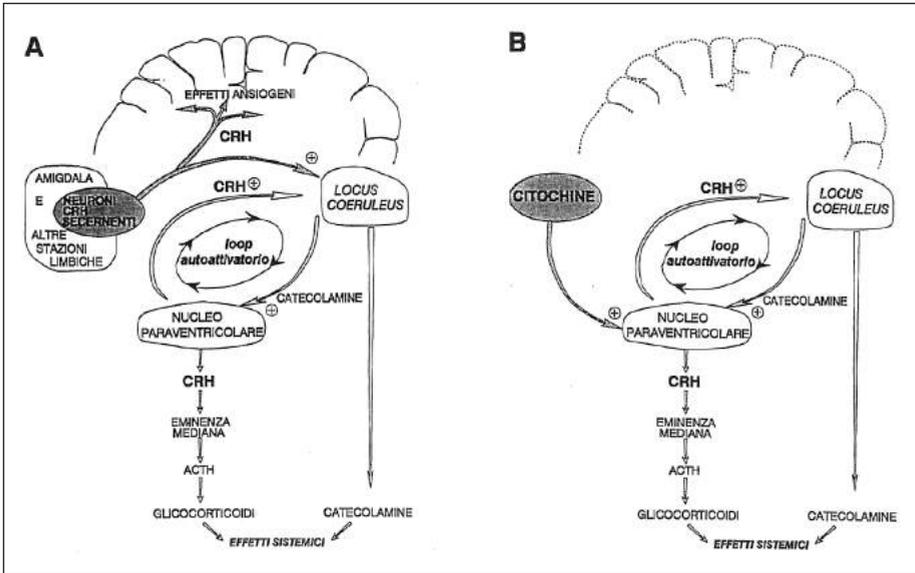


Figura 1. Circuiti attivatori, di automantenimento e autoamplificazione della produzione di CRH in stress neurogenici (A) e immunologici (B). L'attività CRH - secernente del sistema limbico è rilevante e precoce negli stress cognitivi (emozionali); carattere distintivo di questi ultimi è anche l'effetto ansiogeno dello stesso CRH. Il circuito nuclei paraventricolari (PVN) - locus coeruleus (LC) è importante negli stress non cognitivi (immunologici) per l'attivazione centrale del sistema simpato-adrenergico e per il controllo dell'overshooting immunologico-infiammatorio. I meccanismi schematizzati in A e B non sono esclusivi dei due tipi di stress e possono essere contemporaneamente presenti, soprattutto quando lo stress è cronico e sopravviene in soggetti con malattie croniche e meccanismi patogenetici immuno-mediati.

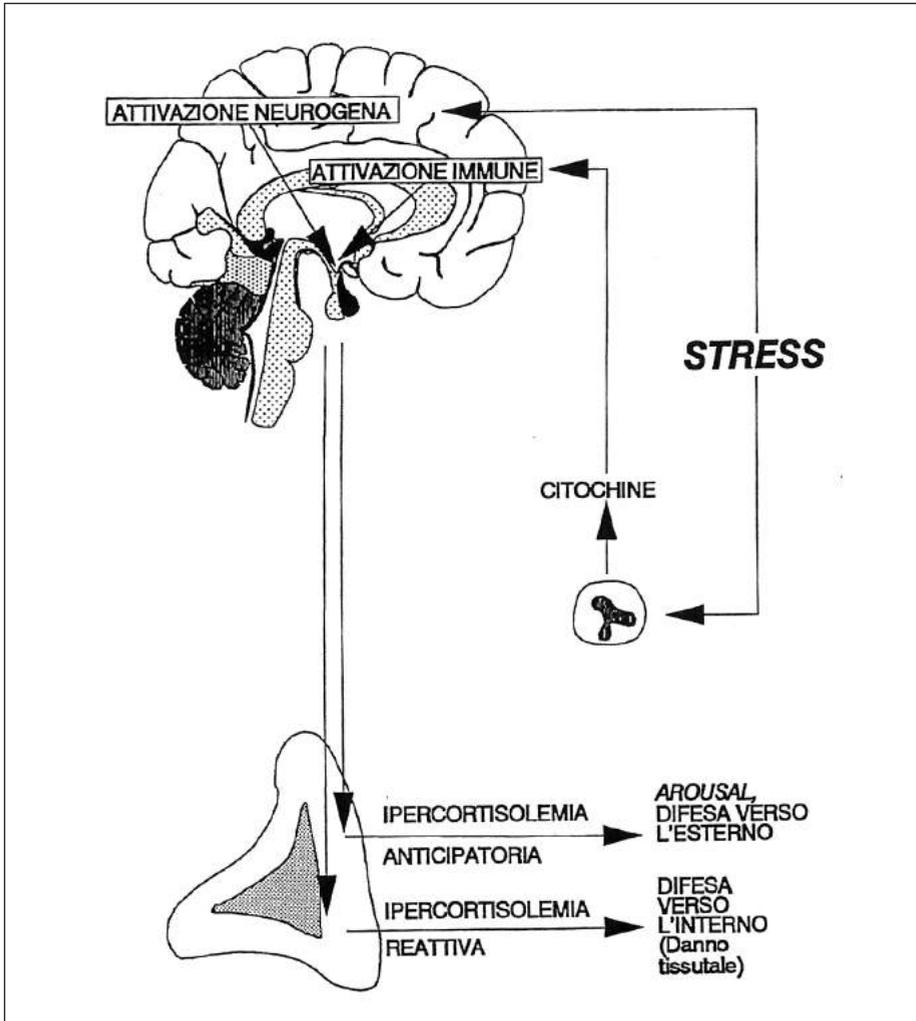


Figura 2. Stress e attivazione dell'asse HPA.

BIBLIOGRAFIA

1. Selye H. *A syndrome produced by diverse noxious agents*. *Nature*. 1936; 138 (3479, July 4): 32.
2. Selye H. *The physiology and pathology of exposure to stress, a treatise based on the concepts of the general, adaptation syndrome and the diseases of adaptation*. ACTA, Inc., Medical Publisher, 1950, Montreal.
3. Lazarus RS, Folkman S. *Stress, appraisal and coping*. Springer Publishing Company Inc, 1984, New York.
4. McCarty, Aguilera G, Sabban E, Kvetnansky R. *Stress. Neural, endocrine and molecular studies*. Taylor Francis Publ., 2002, London and New York.
5. Angeli A, Masera RG, Orlandi F, Terzolo M. *Lo stress. Implicazioni cliniche dell'eccesso di glicocorticoidi*. In "Sindromi da eccesso di glicocorticoidi", 1994: 432-452, Luigi Pozzi Ed., Roma.
6. Chrousos GP. *Stress and disorders of the stress system*. *Nat Rev Endocrinol*. 2009; 5: 374-381.
7. Comporti M. *Radicali liberi. Patologia da stress ossidativo e antiossidanti*. Società Editrice Universo, 2011, Roma.
8. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J. *Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy*. *N Engl J Med*. 2015; 373: 929-938.
9. Genazzani AR, Nappi G, Petraglia F, Martignoni E. *Stress and related disorders from adaptation to dysfunction*. The Phartenon Publishing Group, 1991, Casterton Hall, Carnforth, Lancs, UK and Park Ridge, NJ, USA.
10. Tamashiro KL, Sakai RR, Shively CA, Karatsoreos IN, Reagan LP. *Chronic stress, metabolism, and metabolic syndrome*. *Stress*. 2011; 14: 468-474.
11. Yehuda R. *Post-traumatic stress disorder*. *N Engl J Med*. 2002; 346: 108-114.
12. Bedi US, Arora R. *Cardiovascular manifestations of post-traumatic stress disorder*. *J Natl Med Assoc*. 2007; 99: 642-649.
13. Turnbull AV, Rivier CL. *Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action*. *Physiol Rev*. 1999; 79: 1-71.
14. Pacak K, Palkovitis M, Yadid G, Kvetnansky R, Kopin IJ, Goldstein S. *Heterogeneous neurochemical responses to different stressors: a test of Selye's doctrine of nonspecificity*. *Am J Physiol*. 1998; 275: R1247-R1255.
15. Levine S. *The psychoneuroendocrinology of stress. Corticotropin-releasing factor and cytokine role in the stress response*. *Ann NY Acad Sci*. 1993; 697: 61-89.
16. McEwen BS. *Physiology and neurobiology of stress: central role of the brain*. *Physiol Rev*. 2007; 87: 873-904.
17. Chand D, Lovejoy DA. *Stress and reproduction: controversies and challenges*. *Gen Comparat Endocrinol*. 2011; 171: 253-257.

18. Dallman MF. *Stress update – Adaptation of the hypothalamic – pituitary – adrenal axis to chronic stress*. Trends Endocrinol Metab. 1993; 4: 62-69.
19. Munck A, Guyre PM, Holbrook NJ. *Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological action*. Endocrine Rev. 1984; 5: 25-44
20. Busillo JM, Cidlowsky JA. *The five Rs of glucocorticoid action during inflammation: ready, reinforce, repress, resolve and restore*. Trends Endocrinol Metab. 2013; 24: 109-119.
21. Angeli A. *Crononeuroendocrinologia del complesso funzionale ipotalamo-ipofisario*. In “Aspetti cronobiologici in neuropsichiatria”, 1984: 25-51, Il Pensiero Scientifico Editore, Roma.
22. Chrousos GP. *Organization and integration of the endocrine system: the sleep and wakefulness perspective*. Sleep Med Clin. 2007; 2: 125-145.
23. Biondi M. *Effects of stress on immune function: an overview*. In “Psychoneuroimmunology”, 2001: 189 -226, Academic Press, San Diego (CA)
24. Rhen T, Cidlowski JA. *Antiinflammatory action of glucocorticoids – new mechanisms for old drugs*. N Engl J Med. 2005; 353: 1711-1723.
25. Besedovsky HO. *Immune-neuro-endocrine interactions. Fact and hypotheses*. Endocrine Rev. 1996; 17: 64-102.
26. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. *Stress-induced immune dysfunction: implications for health*. Nature Rev Immunol. 2005; 5: 243-251.
27. Angeli A. *L'ipercortisolismo nell'anziano: conseguenza o causa di deterioramento cerebrale?* Giornale Accad Med Torino. 2008; 171: 68-87.
28. Chiodini I. *Clinical review: diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism*. J Clin Endocrinol metab. 2011; 96: 1223-1236.
29. Johnsdottir IH, Nordlund A, Elbin S, Ljung T, Glise K, Wahrborg P, Wallin A. *Cognitive impairment in patients with stress-related exhaustion*. Stress. 2013; 16: 181-190.
30. Cole SW. *Elevating the perspective on human stress genomics*. Psychoneuroendocrinology. 2010; 35: 955-962.
31. Slominsky AT, Zmiewsky MA, Zbytek B, Tobin DJ, Theodores TC, Rivier J. *Key role of CRF in the stress response system*. Endocrine Rev. 2013; 34: 827-884.
32. Stengel A, Taché Y. *Corticotropin-releasing factor signaling and visceral response to stress*. Exp Biol Med. 2010; 235: 1168-1178.
33. Yang L-Z, Tovote P, Rayner M, Kockskamper J, Pieske B, Spiess J. *Corticotropin – releasing factor receptors and urocortins, links between the brain and the heart*. Eur J Pharmacol. 2010; 632: 1-6.
34. Gatti G, Masera RG, Pallavicini N, Sartori ML, Staurengi A, Orlandi F, Angeli A. *Interplay between ACTH, β -endorphin, and glucocorticoids, in the modulation of spontaneous and lymphokine-inducible human natural killer (NK) cell activity*. Brain Behav Immun. 1993; 7: 16-28.

35. Im E, Rhee SH, Park YS, Fiocchi C, Taché Y, Pothoulakis C. *Corticotropin-releasing hormone family of peptides regulates intestinal angiogenesis*. *Gastroenterology*. 2010; 138: 2457-2467.
36. Taves MD, Gomez-Sanchez CE, Soma KK. *Extra-adrenal glucocorticoids and mineralocorticoids: evidence for local synthesis, regulation, and function*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011; 301: E11-E24.
37. Sharpley CF, McFarlane JR, Slominski A. *Stress-linked cortisol concentrations in hair: what we know and what we need to know*. *Rev Neurosci*. 2013; 23: 111-121.
38. Pancheri P. *Stress, emozioni, malattia*. Mondadori, 1979, Milano
39. McEwen BS. *Brain on stress: how the social environment gets under the skin*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109: 17180-17185.
40. Cohen S, Doyle WJ, Baum A. *Socioeconomic status is associated with stress hormones*. *Psychosom Med*. 2006; 68: 414-420.
41. Benham G. *Sleep: an important factor in stress-health models*. *Stress Health*. 2010; 26: 204-214.
42. Sparrenber F., Cichelero FT, Ascoli AM, Fonseca FP, Weiss G, Berwanger O, Fuchs SC, Moreira LB, Fuchs FD. *Does psychosocial stress cause hypertension? A systematic review of observational studies*. *J Hum Hypertens*. 2009; 23: 12-19.
43. Gu HF, Tang CK, Yang YZ. *Psychosocial stress, immune response, and atherosclerosis*. *Atherosclerosis*. 2012; 223: 69-77.
44. Ross R. *Atherosclerosis – an inflammatory disease*. *N Engl J Med*. 1999; 340: 115-126.
45. Powell NA, Sloan EK, Bailey MT, Arevalo JMG, Miller GE, Chen E, Kober MS, Reader BF, Sheridan JF, Cole SW. *Social stress up-regulates inflammatory gene expression in the leukocyte transcriptome via β -adrenergic induction of myelopoiesis*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110: 16574-16579.
46. Devaki M, Nirupama R, Yajurvedi HN. *Chronic stress-induced oxidative damage and hyperlipidemia are accompanied by atherosclerotic development in rats*. *Stress*. 2013; 16: 233-243.
47. Markou A, Sertedaki A, Kansas G, Androulakis I I, Marakaki C, Pappa T, Gouli A, Papanastasiou L, Fountoulakis S, Zacharoulis A, Karavidas A, Ragkou D, Charmandari E, Chrousos GP, Piatidis GP. *Stress-induced aldosterone hyper-secretion in a substantial subset of patients with essential hypertension*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100: 2857-2864.
48. Ganzel BL, Morris PA, Wethington E. *Allostasis and the human brain: integrating models of stress from the social and life sciences*. *Psychol Rev*. 2010; 117: 134-174.
49. Jacobsen PB, Lee M. *Integrating psychosocial care into routine cancer care*. *Cancer Control*. 2015; 22: 442-449.
50. Wolff J, Starfield B, Anderson G. *Prevalence, expenditures and complications of multiple chronic conditions in the elderly*. *Arch Intern Med*. 2002; 162: 2269-2276.

51. Nobili A, Garattini S, Mannucci PM. *Multiple diseases and polypharmacy in the elderly: challenges for the internist of the third millennium*. J Comorbidity. 2011; 1: 1-17.
52. Torta R, Pellegrino F, Lugoboni F, Sciarretta A, Amore M. *Benzodiazepine 2015: il vantaggio del buon senso e il corretto uso nella pratica clinica*. Riv Soc It Med Gen. 2016; 21: 3-9.
53. Creswell JD, Irwin MR, Burklund L, Lieberman MD, Arevalo JMG, Ma J, Breen EC, Cole SW. *Mindfulness-based stress reduction training reduces loneliness and pro-inflammatory gene expression in older adults*. Brain Behav Immun. 2012; 26: 1095-1101.
54. Deng W, Cheung ST, Tsao SW, Wang XM, Tiwari AF. *Telomerase activity and its association with psychological stress, mental disorders, lifestyle factors and interventions: a systematic review*. Psychoneuroendocrinology. 2016; 64: 150-163.
55. Finch CE. *Update on slow aging and negligible senescence. A mini-review*. Gerontology. 2009; 55: 307-313.

**LA MODERNA
AMBIGUITA'
DELLA
MORTE**



FILOSOFIA E MEDICINA
nel pensiero
moderno



TORINO, 8-9 APRILE 2015

Accademia di Medicina

ATTI DEL CONVEGNO

VITA E MORTE NEL MATERIALISMO MODERNO

Ann Thomson

European University Institute Department of History and Civilization
Via Bolognese 156, 50139 Firenze
Mail: Ann.Thomson@EUI.eu

Parole chiave: *Fisiologia*
Generazione
Diderot
La Mettrie
Maupertuis

Key words: *Physiology*
Generation
Diderot
La Mettrie
Maupertuis

Riassunto

L'articolo concerne quei pensatori materialisti che, a partire dalla metà del Seicento fino all'inizio dell'Ottocento, soprattutto in Inghilterra e in Francia, tentarono di spiegare tutte le facoltà umane unicamente in termini di materia. A tal fine essi avevano bisogno di sviluppare una teoria della materia come vivente, in grado di sentire e di pensare, e il centro di tale tentativo fu una riflessione sulla vita e sulla morte. L'articolo mostra come nel Settecento, diversamente da quanto di solito sostenuto a proposito del 'materialismo meccanicistico', le spiegazioni sulla natura umana poggiassero su una nuova riflessione, circa la vita e la morte, legata a ricerche di fisiologia. Guarderemo innanzitutto alle discussioni sulla natura dell'anima umana e animale e agli argomenti teologici e scientifici che vennero mossi contro un'anima umana separata e immateriale. Il rifiuto dell'immortalità e l'affermazione per cui la morte è qualcosa di definitivo tanto per gli uomini quanto per gli animali condussero a diverse riflessioni sulla natura della vita e a nuove teorie concernenti la riproduzione animale.

Queste questioni sono particolarmente studiate nel pensiero di Julien Offray de La Mettrie, P.L. Moreau de Maupertuis e Denis Diderot e rivelano i problemi e le esitazioni che essi ebbero nel cercare di spiegare la vita e la morte.

Abstract

This article deals with materialist thinkers in the long Eighteenth Century, mainly in Britain and France, who attempted to explain all human faculties in terms of matter alone. In order to do this, they needed to develop a conception of matter as living and as capable of feeling and thought, and at the heart of this attempt was a reflection on life and death. As this article shows, contrary to what is often claimed about ‘mechanical materialism’, naturalistic explanations of humans in the eighteenth-century were based on a new reflection on life and death, linked to physiological research. We look first of all at discussions of the nature of human and animal soul and both theological and scientific arguments against a separate immaterial human soul. Denial of immortality and claims that death is final for humans as for animals led to diverse reflections on the nature of life and new theories concerning animal reproduction. These questions are particularly studied in the thought of Julien Offray de La Mettrie, P.L. Moreau de Maupertuis and Denis Diderot, revealing the problems and hesitations in their attempts to explain life and death.

Si tratterà in questo articolo del pensiero materialistico, soprattutto quello che si sviluppò a partire dalla metà del Seicento fino all'inizio dell'Ottocento. Ciò che m'interessa in questo pensiero non sono tanto l'ateismo o le concezioni del mondo, di dio ecc., ma i tentativi, molto importanti in quel momento, di comprendere l'essere umano in termini soltanto materiali. Il centro dei dibattiti era la questione del rapporto fra corpo e anima, o piuttosto dell'esistenza stessa di un'anima immateriale e immortale. La filosofia cartesiana, con la distinzione radicale fra due sostanze, quella passiva (il corpo) e quella pensante (l'anima), aveva posto questo problema al centro della filosofia e della teologia. La prova dell'esistenza di dio era ormai basata su quella dell'anima immateriale e quindi immortale. Gli animali, privi di anima razionale, erano macchine, incapaci di pensare (e, per alcuni pensatori, di sentire). Un'interpretazione molto diffusa dello sviluppo del materialismo lo vede come un'estensione dell'idea di corpo macchina all'intero essere umano, semplicemente negando l'esistenza di un'anima o postulando un'anima materiale e mortale⁽¹⁾. L'uomo sarebbe, come l'animale, una macchina e le sue facoltà si spiegherebbero con movimenti meccanici della materia. Il libro scandaloso del filosofo materialista francese settecentesco Julien Offray de La Mettrie, intitolato appunto *L'uomo-macchina*, sembra dare ragione agli studiosi che hanno spiegato in questo modo la storia del materialismo^(2,3). Tuttavia, questa interpretazione, troppo schematica, deriva da una scarsa conoscenza della storia di quel periodo. Non si può capire il materialismo senza studiare la riflessione sulla vita e sulla morte alla luce del pensiero medico. Ciò non vuol dire che la filosofia non giocasse alcun ruolo. Non si può negare l'influenza del materialismo antico su quello moderno. I materialisti moderni si collocavano in una lunga tradizione di pensiero risalente a Democrito, Epicuro e gli Stoici, e scrivevano anche sulla scia di Hobbes e di Spinoza⁽⁴⁾. Ma questa riflessione filosofica si nutre della scienza medica del tempo e si sviluppa inoltre nel contesto dei dibattiti teologici.

In questa breve relazione descriverò gli aspetti chiave del pensiero materialistico e mostrerò come la concezione materialistica dell'essere umano si fondasse su una nuova riflessione riguardante la vita e la morte. Il filosofo inglese Thomas Hobbes, alla metà del Seicento, concepiva il mondo e l'essere umano come puramente fisici, sottomessi alle leggi meccaniche della materia in movimento. Secondo Hobbes non esiste nessuna sostanza immateriale. L'essere umano, come gli animali, muore totalmente e resuscita al momento del Giudizio universale. L'anima immateriale e immortale non esiste. Questo meccanismo non bastava però a spiegare la vita. Mettere in moto la materia morta non bastava infatti a renderla capace di sensazione e, ancora meno, di pensiero. Un teologo inglese della fine del Seicento

intitolava la sua conferenza contro gli atei ed epicurei (pensando sopra tutto a Hobbes) *La materia e il movimento non possono pensare*⁽⁵⁾. Per i teologi dire che la materia pensa voleva dire che Dio non esiste. Settanta anni più tardi, all'epoca in cui stava elaborando il suo materialismo, il francese Denis Diderot scriveva in una lettera privata: «Vivere non è muoversi: è qualcos'altro»⁽⁶⁾. E aggiungeva che il pensare che alcune particelle morte, messe l'una accanto all'altra, possano formare un sistema vivo sia una totale assurdità. I materialisti del tardo Seicento e del primo Settecento ripresero insomma da varie tradizioni di pensiero temi e spunti per sviluppare una concezione diversa della materia.

La prima questione dibattuta era quella dell'unione fra corpo e mente, cioè dell'esistenza di un'anima immateriale e immortale. La dottrina cristiana dell'immortalità naturale dell'anima, riaffermata nel quinto concilio Laterano nel 1513 (contro Pomponazzi), si trovava sempre contestata da una corrente eterodossa perseguitata, che il dualismo cartesiano sembrava combattere in maniera efficace. Per questa ragione, se la filosofia meccanicistica di Cartesio era stata inizialmente vista come pericolosa per la religione, i teologi avevano poi finito con l'accettarla. Tuttavia, con questa filosofia apparvero altri problemi, per esempio quelli relativi alla concezione cartesiana degli animali, discussa da Pierre Bayle nel suo *Dizionario* alla voce 'Rorarius'. L'immortalità dell'anima era basata sulla sua immaterialità, cioè l'anima sarebbe una sostanza totalmente diversa dalla materia passiva. Gli animali, non avendo un'anima immateriale, sono soltanto materiali. Dunque non pensano, non hanno volontà: gli animali sono delle macchine. Però, siccome gli animali danno prova non solo di sensibilità ma anche di una forma di pensiero, era difficile vederli come macchine insensibili. Ma non si poteva neanche ascrivere loro un'anima immortale⁽⁷⁾. Queste difficoltà incoraggiarono alcuni a negare l'immortalità naturale dell'anima. Per loro l'essere umano, come l'animale, muore totalmente. Secondo una tradizione cristiana, soprattutto protestante, la vera dottrina sarebbe appunto questo 'mortalismo': l'intero essere umano resuscita al momento del Giudizio universale e soltanto allora diventa immortale. Questa tradizione (legata al socinianesimo) rimase viva in Inghilterra nel tardo Seicento e anche nel Settecento e, per sostenerla, i suoi difensori guardarono alle scienze, alla medicina e alla fisiologia⁽⁸⁾. Tale riflessione coincise col ritorno dell'epicureismo nel tardo Seicento, sotto l'influenza di Pierre Gassendi. Sebbene in Inghilterra scienziati come Boyle o Charleton si appoggiassero a un atomismo epicureo adattato al cristianesimo, la negazione dell'anima immortale fu vista come un epicureismo ateo. Di questo fu accusato il 'mortalista' più noto in Inghilterra all'inizio del Settecento, un medico

cristiano oggi dimenticato, William Coward, autore di libri che negavano l'anima immateriale e affermavano che la materia è viva⁽⁹⁾.

Tuttavia, se Coward sosteneva che l'uomo muore completamente, negando la dottrina per cui la morte è la separazione del corpo e dell'anima, non si occupava della morte, ma si concentrava sulla spiegazione di come il pensiero viene prodotto dal cervello. Egli si limitava ad affermare che l'anima non è altro che il respiro della vita, o un potere aggiunto da Dio alla materia morta. La morte sarebbe dunque il venir meno di questo respiro^(10,11). In altri testi venne utilizzata la metafora di una fiamma vitale che si spegne via via⁽¹²⁾. Uno strano personaggio, finanziere eletto nel Parlamento inglese e anche irlandese, sosteneva che, siccome il respiro divino si mescola al corpo per formare un essere umano vivente, l'uomo non muore, ma si 'traduce' direttamente nella vita eterna⁽¹³⁾. Il libro suscitò l'ilarità generale e l'autore morì in prigione per debiti. Per questi cristiani non contavano tanto le caratteristiche fisiche della morte ma piuttosto la resurrezione del corpo e l'immortalità che ne sarebbe seguita. Anche il famoso filosofo (e medico) inglese John Locke, probabilmente vicino ai 'mortalisti', trattava del Giudizio universale e del problema dell'identità della persona dopo la resurrezione e il Giudizio, se cioè fosse o meno composta della stessa materia della persona morta. La sua riflessione sull'identità muove da questo problema giuridico^(14,15).

Il 'mortalismo' tuttavia non sparisce totalmente. Nel tardo Settecento, il noto chimico radicale inglese Joseph Priestley difendeva il 'materialismo cristiano' mostrando che la materia non è morta ma possiede forza ed è in grado di sentire e pensare. La sua concezione della materia era presentata in termini più scientifici, ma l'idea generale era la stessa. Secondo Priestley, la dottrina cristiana dell'anima immateriale e immortale è un'invenzione pagana che andava a tutto vantaggio del deismo e dell'ateismo. Siamo soltanto materia e moriamo totalmente fino alla resurrezione e al Giudizio universale⁽¹⁶⁾.

I materialisti non cristiani del Settecento consideravano invece la morte come la fine della persona. Il famoso 'panteista' irlandese John Toland scrive nelle sue *Letters to Serena* (1704) che non vi è più sensazione nel corpo e nell'anima dopo la morte di quanta ve ne sia prima della nascita. La materia del corpo va a formare qualcosa di nuovo⁽¹⁷⁾. Questa idea fu ripresa da Alberto Radicati di Passerano (1698-1737), un esule piemontese fuggito a Londra dove divenne repubblicano, nella *Dissertazione filosofica sulla morte* (stampata in Inghilterra nel 1732). Poiché le particelle della materia sarebbero attive ed eternamente in movimento, la morte non sarebbe altro che il passaggio da un'organizzazione delle particelle ad un'altra⁽¹⁸⁾. La morte,

dunque, non distruggerebbe niente. A partire da questa visione Radicati sostenne inoltre il diritto al suicidio, creando uno scandalo in Inghilterra⁽¹⁹⁾.

Il medico francese Julien Offray de La Mettrie, autore di scandalosi libri ateisti, citava Lucrezio scrivendo, nel 1750, che la morte è privazione dell'aria, da cui deriva la cessazione del calore e del sentire. La morte quindi è nulla, qualcosa di simile allo zero in aritmetica⁽²⁰⁾. Nel tardo Settecento, la cosiddetta 'bibbia del materialismo', il *Sistema della Natura* del Barone d'Holbach (1770), sviluppa la stessa idea⁽²¹⁾. Questo manifesto antireligioso negava l'anima immortale, asserendo che la vita non è altro che il collegamento dei movimenti o modificazioni della materia nell'essere organizzato. Quando il corpo smette di vivere e dunque di sentire, non esistono più le idee, non esiste più il pensiero.

Secondo d'Holbach, l'essere organizzato è come un orologio: quando è rotto non può funzionare. Morire è entrare nello stato d'insensibilità in cui eravamo prima di nascere, prima di sentire, prima di avere coscienza della nostra esistenza. Per Denis Diderot invece, nella lettera già citata, le molecole sono da sempre vive e sensibili, quindi ciò che vive ha già vissuto e vivrà senza fine. L'unica differenza fra morte e vita sarebbe che oggi viviamo come 'massa' o aggregato di molecole, dopo la morte invece vivremo dispersi in molecole.

Questi esempi mostrano con chiarezza come per tali pensatori, che negavano l'anima immortale predicata dalle chiese, il problema fosse spiegare la vita e capire in quali circostanze la materia può non soltanto sentire ma anche pensare. Per contestare la dottrina religiosa sulla morte essi avevano bisogno di ripensare la vita. E per farlo attinsero a concezioni mai venute meno, nonostante il prevalere del meccanicismo e della sua concezione della materia passiva o morta. Esisteva infatti una tradizione di pensiero, legata all'alchimia, che vedeva la materia come vivente, cioè dotata di movimento, senziente e anche, per alcuni scienziati, dotata di consapevolezza.

Per comprendere la concezione materialistica dell'essere umano, occorre entrare brevemente nella storia di questo pensiero quasi nascosto. Tommaso Campanella (1568-1639), per esempio, sostenne il 'pansensismo': tutto ciò che esiste vive, ha un'anima e consapevolezza. Anche per Giordano Bruno (1548-1600) esisteva l'anima del mondo. Gli scritti di questi pensatori perseguitati erano conosciuti e nutrivano una corrente di pensiero eterodosso, insieme ai temi stoici dell'anima del mondo. Probabilmente ebbero, inoltre, un ruolo nella formazione della tradizione medica della materia vivente, a sua volta centrale per lo sviluppo del pensiero materialistico sull'essere umano e sulla sua mortalità.

Malgrado il meccanicismo trionfante nel Seicento, secondo il quale la materia aveva bisogno di forze esterne per muoversi, la medicina e il pensiero fisiologico non bandivano totalmente i poteri della materia. I medici si concedevano più libertà nei loro scritti e per questa ragione la professione medica aveva acquisito fama di incredulità. L'inglese William Harvey (1578-1657), professore a Oxford e medico del re Carlo I d'Inghilterra, oggi conosciuto soprattutto per la sua scoperta della circolazione sanguigna, era riluttante ad accettare l'atomismo e non ripudiava tutto l'aristotelismo. La sua concezione della materia attiva fu avversata dai meccanicisti, tra i quali Descartes. Negli anni 1630 e 1640, Harvey svolse ricerche sulla generazione e l'embriologia. Le sue osservazioni lo convinsero che il sangue fosse la sede della vita e che le fibre dei tessuti fossero irritabili. I corpi possiedono un principio vitale che emana da dio. La descrizione dello sviluppo dell'embrione a partire da un punto palpitante nel sangue, in un processo epigenetico, fu un punto di riferimento importante per coloro che cercarono successivamente una spiegazione materialista dell'essere umano^(22,23).

La teoria harveiana della materia e del sangue influenzò senza dubbio il pensiero di Francis Glisson (1599?-1677), professore a Cambridge, e i suoi autorevoli scritti sull'irritabilità della materia. I suoi libri, il più importante dei quali è il *Tractatus de vita naturæ* (1672), esponevano la sua teoria della 'materia energetica' (*substantia energetica*) dotata di vita. Tutte le fibre possiedono l'irritabilità, cioè secondo Glisson una 'percezione naturale'. Glisson combatteva la teoria della materia morta e inerte, sostenendo invece la sua energia naturale (*biusia*)⁽²⁴⁾. Queste teorie avrebbero, secondo alcuni ricercatori, influenzato la filosofia dinamica di Leibniz, sviluppata nell'ultimo decennio del Seicento⁽²⁵⁾. Nella storia della medicina, le teorie di Glisson sono di solito assegnate al vitalismo e quindi contrapposte al 'materialismo meccanicistico', ma esse erano in realtà utilizzate dai materialisti — insieme con altri scritti, per esempio il libro *De fibra motrice et morbosa* (1702) del medico italiano Giorgio Baglivi che descrive l'oscillazione delle fibre membranose dotate di una forza interna. Non possiamo infine non citare il pensiero alchemico di Jan Baptiste Van Helmont (1579-1644), il quale postulava un principio interno d'organizzazione dei corpi, chiamato *archeus*, concetto ripreso da Paracelso.

Queste riflessioni offrivano argomenti alle contestazioni dei teologi cristiani, i quali basavano le prove di dio e dell'immortalità sull'esistenza di una sostanza immateriale e sulla passività necessaria della materia. William Coward si riferiva proprio agli scritti di Francis Glisson per dimostrare che,

se il corpo umano può pensare grazie all'organizzazione della materia nel cervello, allora non ha senso parlare dell'esistenza di un'anima immateriale e immortale. Ma i mortalisti come Coward cercavano più di contrapporsi alla concezione 'incomprensibile' della sostanza immateriale e di difendere l'onnipotenza di Dio (negata secondo loro dai teologi che negavano la possibilità di una materia pensante) che non di spiegare la morte. La loro concezione della vita rimaneva abbastanza semplice, basata essenzialmente sulla Bibbia. La negazione di un'anima immateriale e immortale era anche l'argomento chiave dei testi irreligiosi. Quelli del primo Settecento volevano generalmente dimostrare l'esistenza tanto nell'uomo quanto nell'animale di un'anima composta di sottile materia pensante (di ispirazione epicurea o stoica) al posto dell'anima immateriale. Essendo quest'anima mortale, l'essere umano morirebbe totalmente come l'animale. Vi sono tuttavia anche alcuni tentativi di fornire una spiegazione del pensiero appellandosi alle concezioni della materia viva. In un libro abbastanza strano, e ritenuto irreligioso, scritto nel 1714 da un medico francese ugonotto, Abraham Gaultier (1650-1720), si asseriva che negli animali vita e morte siano la stessa cosa perché le proprietà della sostanza non cambiano. Vita e morte non hanno dunque una realtà propria, ma sono semplici modi di essere che possono cambiare e passare dall'uno all'altro. Per illustrare il principio della vita, Gaultier citava anche la descrizione fornita da Harvey circa lo sviluppo dell'embrione nell'uovo⁽²⁶⁾. Benché il testo di Gaultier fosse abbastanza confuso, il fatto che circolasse nel Settecento e fosse ancora ristampato alla fine del secolo conferma l'importanza della riflessione sulla vita e la morte per i contemporanei.

Questa riflessione è strettamente legata allo sviluppo, nella metà del Seicento, di teorie chiaramente materialiste, che si richiamavano alla fisiologia e alle importanti ricerche sulla generazione condotte in questo periodo grazie anche all'ausilio di microscopi più evoluti. Non parlerò delle ricerche sul cervello, che svolsero un ruolo importante nei tentativi di spiegare la produzione del pensiero appunto a partire dal funzionamento del cervello. La teoria dei materialisti settecenteschi era più spesso quella 'emergentista': il pensiero sarebbe una funzione di un'organizzazione particolare della materia nel cervello, benché non se ne comprendesse il funzionamento.

Fisiologia

Comincio con il più scandaloso dei materialisti del Seicento, il medico francese La Mettrie, già citato, che utilizzò le ricerche fisiologiche per dimostrare 'l'unità materiale dell'uomo'. Nel suo libro più noto, *L'uomo*

macchina, La Mettrie proponeva i risultati degli esperimenti fatti su animali, ad esempio quelli riguardanti l'azione dei muscoli, per dimostrare l'esistenza di una forza motrice contenuta nelle fibre, ossia ciò che egli chiama 'l'oscillazione dei corpi organizzati'. Esiste in tutte le parti del corpo una forza innata diretta dall'*impetum faciens* descritto da Ippocrate⁽²⁷⁾. La Mettrie parlava soltanto di materia organizzata, non voleva pronunciarsi sulla materia in sé. Secondo lui «domandare se la materia può pensare, considerandola solo in se stessa, equivale a domandare se la materia può segnare l'ora»⁽²⁸⁾. Per dimostrare la vitalità della materia, egli si riferiva allo sviluppo dell'embrione, ma anche al polipo d'acqua dolce, scoperto nel 1744, che, se tagliato a pezzi, si rigenera a partire da ognuno di essi. Questa scoperta, fatta dallo svizzero Trembley, colpì non soltanto gli scienziati ma anche i pensatori, perché sembrava dimostrare con chiarezza la vitalità della materia. La Mettrie conosceva sicuramente i lavori di Baglivi sulle fibre e aveva tradotto le lezioni di medicina del grande professore olandese Herman Boerhaave. Voleva dimostrare che la forza motrice esiste in tutte le fibre del corpo e pertanto si avvicinò al medico inglese Francis Glisson, citato nella traduzione di Boerhaave, e alla sua teoria della materia energetica⁽²⁹⁾. Gli esempi citati da La Mettrie dimostrano anche i movimenti di parti del corpo dopo la morte o separate da esso. Asserisce infine che ogni piccola fibra o parte dei corpi organizzati si muove grazie a un principio interno. Questo principio, o forza della vita, garantirebbe la 'molla' o l'energia delle parti del corpo. È ciò che resta della vita che sopravvive dopo la morte e che spira per ultimo⁽³⁰⁾. La Mettrie non dice niente di più sulla morte fisica. Ho già citato le sue riflessioni morali sulla morte contenute nel *Sistema d'Epicuro*. Citando Lucrezio, egli spiegava che la morte non è niente, non sentiamo più niente, dunque la paura della morte è ridicola. La Mettrie s'interessava maggiormente alla vita, o piuttosto alla forza contenuta nella materia organizzata, che bastava a spiegare tutte le facoltà dell'essere umano. E dunque si rivolgeva anche alle ricerche sulla generazione condotte da Harvey e, nella prima metà del Settecento, da Louis Moreau de Maupertuis, Georges-Louis Leclerc de Buffon (1707-1788) e John Turberville Needham (1713-1781).

Generazione

Queste ricerche erano importantissime. Le osservazioni microscopiche fatte da Leeuwenhoek e altri mostravano l'esistenza, nello sperma, di 'animalculi' viventi e sembravano sostenere teorie diverse sulla generazione, questione allora centrale e con notevoli implicazioni per la religione. Molti difendevano la preformazione, in particolare la teoria dell'incassatura dei

germi (*emboîtement des germes*), secondo cui Dio avrebbe creato, all'inizio del mondo, tutti gli esseri l'uno contenuto nell'altro, teoria che sembrava in linea con la religione. Altri scienziati avevano opinioni differenti sul ruolo degli 'animalculi' nello sperma e delle uova. Alcuni sostenevano la generazione spontanea, generalmente vista come una teoria irreligiosa perché mostrava la forza nella materia e escludeva Dio⁽³¹⁾. Tuttavia Needham, prete cattolico inglese, cercava di conciliare religione e generazione spontanea, che credeva di aver dimostrato con le osservazioni fatte nel 1748 utilizzando il microscopio più moderno che esisteva. Gli 'animalculi' osservati da Leeuwenhoek si formerebbero dalla materia in decomposizione. Le idee di Needham ricevettero critiche unanimi e l'ironia sferzante di Voltaire⁽³²⁾. Gli scienziati Buffon e Maupertuis svilupparono due diverse teorie per spiegare la generazione sulla base delle forze presenti nella materia. Per Buffon, direttore del Giardino botanico di Parigi, la materia è composta di molecole organiche che formano gli esseri organizzati. Queste molecole sono vive, ma Buffon negava che potessero sentire o pensare⁽³³⁾.

Moreau de Maupertuis, Presidente dell'Accademia delle Scienze da Berlino, proponeva invece, in alcuni testi degli anni Quaranta, una teoria basata sull'esistenza, nelle particelle della materia, di una sorta di attrazione grazie alla quale le parti del corpo dei due genitori si uniscono per creare l'embrione. Egli utilizzava così la teoria di Harvey per screditare la preformazione⁽³⁴⁾. Maupertuis era uno scienziato rispettato e non difendeva le teorie irreligiose ma, in un testo anonimo scritto in latino nel 1751, attribuiva alla materia un principio di intelligenza, «qualcosa simile a ciò che chiamavamo il desiderio, l'avversione e la memoria»⁽³⁵⁾. Anche se questo principio di intelligenza era diverso da quello presente nell'uomo e anche se era dio a conferirlo alla materia, la sua teoria fu accusata di essere contraria alla religione. Denis Diderot ne sottolineò le 'conseguenze terribili', cioè il materialismo e lo spinozismo⁽³⁶⁾.

Diderot

Fu Diderot il materialista del Settecento a indagare più profondamente le questioni della vita e della morte. Il suo materialismo prese forma nel corso di molti anni. Abbandonata presto la religione, non smise di cercare una spiegazione scientifica della vita e dell'essere umano. Il pensiero di Diderot ebbe sempre un carattere speculativo, egli preferiva porre domande senza dare un'unica risposta. Nel 1749, quando era molto amico di Buffon, scrisse la *Lettera sui ciechi* e finì in carcere nel Castello di Vincennes. In questo saggio Diderot mette in scena il matematico cieco, professore all'Università di Cambridge, Saunderson, e la sua morte. Prima di morire, Saunderson

riprende i temi lucreziani della formazione del mondo e degli animali a partire da incontri fortuiti tra atomi, descrive la materia in fusione, negando Dio e la creazione divina. In questo testo tuttavia non si trova una vera riflessione scientifica sulla materia e neanche sulla vita e sulla morte. È solo dopo gli studi di medicina che questa riflessione prende avvio, trovando un punto di approdo nel capolavoro *Il sogno di D'Alembert*, scritto nel 1769 ma pubblicato soltanto molti anni più tardi.

Abbiamo già visto che Diderot discuteva le questioni della materia e della vita nella sua corrispondenza. Egli ne parla anche in molte opere, più spesso in forma di domande, perché non sembra mai essere totalmente soddisfatto delle risposte. L'analisi più approfondita è descritta in un sogno. Alla fine della *Lettera sui Ciechi* si trova una lista di interrogativi che comincia così: «Che cosa sappiamo? Sappiamo forse che cos'è la materia? Per niente. Che cosa sono la mente e il pensiero? Ancora meno ...». Diderot conclude che non sappiamo quasi niente⁽³⁷⁾. Per lui la materia deve essere viva, anche se non riusciva mai a decidere fino in fondo se la vita era una proprietà generale della materia o soltanto una proprietà di un'organizzazione della materia. Più spesso propendeva per l'ipotesi che le molecole fossero vive, ma con cautela, perché non voleva riempire il mondo di molecole pensanti, né dire che il mondo è un grande animale. Secondo Diderot, dunque, nelle cose che sembrano morte, la vita sarebbe soltanto come potenzialità, e la loro sensibilità inerte, prima di attivarsi. Nella voce 'Animal' dell'*Encyclopédie* (pubblicata nel 1751), Diderot descrive una grande catena di tutte le cose, senza vere divisioni fra i regni dell'essere.

La facoltà del pensare, dell'agire e del sentire s'indebolisce man mano dall'uomo agli animali scendendo la catena degli esseri e si estingue fra il regno animale e il regno vegetale. Le pietre non si muovono, sono morte. Tuttavia, questa visione non poteva soddisfarlo. All'inizio del *Sogno di D'Alembert*, lo scienziato dice: «la pietra deve sentire» e l'indagine sulla sensazione, la vita e la morte prosegue nel colloquio fra Diderot e D'Alembert, poi nel delirio di D'Alembert che sogna e nelle discussioni fra Mlle de L'Espinasse e il dottore Bordeu. Parlano delle uova e della generazione spontanea, e del passaggio dall'inerzia alla vita, finché un D'Alembert delirante non riprende la frase di Diderot già citata riguardo alla differenza fra vita e morte: «Vivo, agisco e reagisco come massa ... morto, agisco e reagisco in forma di molecole»⁽³⁸⁾. Ma nello stesso testo, il dottore Bordeu (che dovrebbe essere il portavoce di Diderot) dice invece che la vita appartiene all'aggregato, mentre nell'elemento risiede la sensibilità. Descrive inoltre un caso di gemelle siamesi, che morivano e rivivevano a turno fino alla morte definitiva di entrambe⁽³⁹⁾. Si riflette qui l'esitazione di Diderot. Se

da un lato non dubita che la materia sia viva, in grado di sentire e, data un'organizzazione adeguata, in grado di pensare, dall'altro spiegare il funzionamento della capacità di sentire e della vita era difficile. Nel suo commento a *L'uomo* di Helvétius, libro pubblicato nel 1773, Diderot scrive che le nozioni di materia, organizzazione, calore, carne, sensibilità e vita sono ancora assai incomplete. Se le particelle della materia fossero inerti, la loro organizzazione non potrebbe assicurare sensibilità alla materia. La sensibilità generale delle molecole è una supposizione comoda, ma non basta alla buona filosofia⁽⁴⁰⁾.

La presa di posizione più diretta di Diderot si trova nella voce 'Naître' dell'*Encyclopédie*, pubblicata nel 1765, che comincia così: «Se si dovessero definire rigorosamente queste due parole, nascere e morire, ci si troverebbe forse in difficoltà». Quindi spiega: «In senso proprio, non si nasce né si muore. Si è sempre esistiti sin dal principio delle cose e si esisterà sempre e fino alla loro consumazione. Un punto vivente si è accresciuto e sviluppato fino a un certo limite per la giustapposizione successiva di una miriade di molecole. Passato quel limite di massimo sviluppo, l'essere vivente decresce e si risolve in molecole separate che tornano a diffondersi nella massa generale»⁽⁴¹⁾. Secondo Diderot, nell'essere vivente la vita è una qualità essenziale e primitiva. Questa vita, l'essere non l'acquiesce e non la perde. Tuttavia Diderot distingue la vita inerte dalla vita attiva, distinzione simile a quella tra forza viva e forza morta, e la vita dell'elemento dalla vita dell'aggregato. Non si può togliere la vita dall'elemento, mentre col tempo l'aggregato la perde via via. Alla fine viviamo in un'infinità di atomi isolati. Diderot conclude quindi che le parole vita e morte non hanno niente d'assoluto, ma indicano soltanto gli stati successivi di un solo essere. Secondo Diderot questa spiegazione ci consola. Scrive alla sua amica Sophie Volland, nella lettera già citata del 1759, che sperava di unirsi a lei dopo la morte, se le loro rispettive molecole, disperse nella natura, si fossero ritrovate.

Vediamo quindi che, se le spiegazioni relative alle molecole e all'organizzazione del vivente variano, l'idea generale, legata all'epicureismo, non cambia. La materia è viva, le particelle di cui è composta si muovono, sentono e hanno almeno una vita inerte che non si disperde. Diderot utilizza anche, come altri, le osservazioni di Harvey sull'embrione per dimostrare la vita della materia. La morte sarebbe soltanto una forma diversa di vita. Esisterebbe quindi una specie d'immortalità, quella però delle molecole materiali, non della persona.

Nel pensiero di Diderot, le cui più audaci speculazioni rimasero inedite, vediamo l'importanza e la difficoltà della riflessione sulla vita e sulla morte

dei pensatori dell'età moderna che cercavano di spiegare l'essere umano a partire dalla sola materia. Diderot era influenzato dal vitalismo dei medici della cosiddetta 'scuola di Montpellier', eredi della tradizione medica della materia viva. Il dottore Bordeu, che Diderot scelse come portavoce (almeno in parte) nel *Sogno di D'Alembert*, era di Montpellier, e proprio i medici di questa scuola redassero molte voci di medicina nell'*Encyclopédie*. Alla fine del Settecento, durante la Rivoluzione, il medico Pierre-Jean-Georges Cabanis (1757-1808), influenzato da Bordeu, univa il vitalismo e il materialismo, soprattutto nei *Rapporti del fisico e del morale dell'uomo* (*Rapports du physique et du moral de l'homme*), letti all'Istituto nel 1796 e pubblicati nel 1802. Secondo lui «il morale non è che il fisico considerato sotto certi punti di vista particolari», e il cervello produce il pensiero. Cabanis spiegava la ragione partendo dalla sensibilità organica e sosteneva che tale sensibilità era la fonte della vita e dell'attività – la sensibilità è la vita. La sensibilità sarebbe dunque un principio vitale, cioè la massa d'energia che circola nel corpo, la proprietà di tutto il corpo. Il principio vitale garantisce l'unità dell'essere umano. Cabanis era incerto circa la natura di questo principio, ma più tardi, in un'inedita *Lettera sulle prime cause*, scritta nel 1806 o 1807, egli descrive il principio vitale come essere reale che dà il movimento agli organi e assicura l'unità del corpo. Quando lo lascia, questo muore e si decompone. Il principio vitale invece sarebbe indistruttibile e non si decomporrebbe. Essendo un'emanazione del «principio generale, sensibile e intelligente che anima l'universo», tornerebbe a unirsi a questa «fonte comune di tutta la vita e di tutto il movimento»⁽⁴²⁾. Riaffiora qui la vecchia idea stoica dell'anima del mondo.

Quest'ultimo esempio mette in luce le esitazioni del pensiero materialistico, dovute alla difficoltà di chiarire il funzionamento dell'essere umano. Si parla spesso del materialismo dogmatico o meccanicistico, ma in realtà questi pensatori cercavano un modello di materia viva e sensibile che potesse spiegare la complessità e l'unità dell'organismo fisico e morale. Volendo negare la dottrina dell'anima immateriale e immortale, essi dovevano ripensare la vita e la morte.

BIBLIOGRAFIA

1. Kirkinen H. *Les origines de la conception moderne de l'homme-machine*. Suomalainen tiedeakatemia, 1960, Helsinki.
2. Vartanian A. *La Mettrie's L'Homme machine: A Study in the Origins of an Idea*. Princeton University Press, 1960, Princeton.
3. Assoun P.L. (a cura di), *L'homme machine*. Denoël Gonthier, 1981, Paris.
4. Bloch O. *Le materialisme*. P. U. F., 1985, Paris.
5. Bentley R. *Matter and motion cannot think, or, A confutation of atheism from the faculties of the soul in a sermon preached at St. Mary-le-Bow, April 4, 1692*. Henry Mortlock, 1692, London.
6. Diderot D. *Lettera a Sophie Volland*, 15 ott. 1759. In "Correspondance" (a cura di Roth G. e Varloot G.), vol. II, Minuit, 1955, Paris, p. 282.
7. Thomson A. *Animals, Humans, Machines and Thinking Matter, 1690-1707*. *Early Science and Medicine*, 2010; 15: 3-37.
8. Thomson A. *Bodies of Thought. Science, religion and the soul in the Early Enlightenment*, 2008: 97-134, Oxford University Press, Oxford.
9. Thomson A. *Epicurismo et materialismo en Angleterre au début du 18^e siècle*. *Dix-huitième Siècle*, 2003; 35: 281-296.
10. Coward W. *Second Thoughts on Human Soul*. R. Basset, 1702, London.
11. Coward W. *The Grand Essay, or a Vindication of Reason and Religion, against Impostures of Philosophy*. John Chantry, 1704, London.
12. Layton H. *Arguments and Replies in a Dispute concerning the Nature of the Humane Soul*. 1703, London.
13. Asgill J. *An Argument proving, That according to the Covenant of eternal Life reveal'd in the Scriptures, Man may be translated from hence into that Eternal Life, without passing through Death*. 1700.
14. Marshall J. *John Locke: Resistance, Religion and Responsibility*. Cambridge University Press, 1994, Cambridge.
15. Nuovo V.L. *Locke's Theology, 1694-1704*. In "English Philosophy in the Age of Locke" (a cura di Stewart M.A), 2000: 183-215, Oxford University Press, Oxford.
16. Priestley J. *Disquisitions Relating to Matter and Spirit*. Johnson, 1777, London.
17. Toland J. *Letters to Serena*. B. Lintot, 1704, London, p. 191.
18. Radicati di Passerano, Alberto, *A Philosophical Dissertation on Death, composed for the consolation of the unhappy*. William Mears, 1732, London, pp. 12-14.
19. Holbach Paul Thiry d', *Système de la Nature*, vol. II, Fayard, 1990, Paris, cap. 13
20. Venturi F. *Saggi sull'Europa illuminista: I Alberto Radicati di Passerano*. Einaudi, 1954, Torino.
21. La Mettrie O.J. *Système d'Epicure*. In "Opere filosofiche", Laterza, 1974, Roma-Bari, § LV.

22. French R.K. *William Harvey's Natural Philosophy*. Cambridge University Press, 1994, Cambridge.
23. Pagel W. *Harvey and Glisson on Irritability with a Note on Van Helmont*. Bulletin of the History of Medicine 1967; 41: 497-514.
24. Giglioli G. *Anatomist Atheist? The "Hylozoistic" Foundations of Francis Glisson's Anatomical Research*. In "Religio Medici: Medicine and Religion in Seventeenth-Century England" (a cura di Grell O.P., Cunningham A.), 1996: 115-135, Scolar Press, Aldershot.
25. Duchesneau F. *Les modèles du vivant de Descartes à Leibniz*. Vrin, 1998, Paris, p. 320.
26. Bloch O. (a cura di) *Parité de la vie et de la mort. La Réponse du médecin Gaultier*. Universitas, 1993, Paris.
27. La Mettrie O.J. *L'uomo macchina*. In "Opere filosofiche", Laterza, 1974, Roma-Bari, p. 218.
28. La Mettrie O.J. *L'uomo macchina*. In "Opere filosofiche", Laterza, 1974, Roma-Bari, p. 175.
29. Boerhaave H. *Institutions de médecine*, vol. V, Briasson, 1748, Paris, p. 209.
30. La Mettrie O.J. *L'uomo macchina*. In "Opere filosofiche", Laterza, 1974, Roma-Bari, p. 223.
31. Roger J. *Les Sciences de la vie dans la pensée française du XVIIIe siècle*, A. Colin, 1963, Paris.
32. Roe S. *John Turberville Needham and the Generation of Living Organisms*. Isis 1983; 74: 159-184.
33. Leclerc de Buffon G.L. *Œuvres philosophiques de Buffon* (a cura di Piveteau J.), P. U. F., 1954, Paris, pp. 240-252.
34. Maupertuis P.L. *Vénus physique*. Jean Martin Husson, 1745, La Haye.
35. Maupertuis P.L. *Œuvres*, vol. II, Jean Marie Bruyset, 1768, Lyon, pp. 146-147.
36. Diderot D. *Pensées sur l'interprétation de la nature*. In "Œuvres" (a cura di Versini L.), vol. I, Robert Laffont, 1994, Paris, pp. 588-590.
37. Diderot D. *Lettre sur les aveugles* (a cura di Hobson M., Harvey S.), Flammarion, 2000, Paris, p. 82.
38. Diderot D. *Le Rêve de D'Alembert*. In "Œuvres" (a cura di Versini L.), vol. I, Robert Laffont, 1994, Paris, p. 637.
39. Diderot D. *Le Rêve de D'Alembert*. In "Œuvres" (a cura di Versini L.), vol. I, Robert Laffont, 1994, Paris, p. 650 e p. 666.
40. Diderot D. *Réfutation d'Helvétius*. In "Œuvres" (a cura di Versini L.), vol. I, Robert Laffont, 1994, Paris, pp. 797-798.
41. Diderot D. *Naître*. In "Œuvres" (a cura di Versini L.), vol. I, Robert Laffont, 1994, Paris, p. 479.
42. Cabanis, P.J.G. *Oeuvres philosophiques* (a cura di Lehec C. e Cazeneuve J.), vol. II, P.U.F., 1956, Paris, p. 291.

L'ELABORAZIONE DEL LUTTO

Alessandro Comandone

Ospedale Humanitas Gradenigo Torino e Accademia di Medicina di Torino.
SC Oncologia Ospedale Humanitas Gradenigo, Corso Regina Margherita 8, 10153
Torino

Mail: alessandro.comandone@gradenigo.it

Parole chiave: *Lutto*
Rifiuto
Depressione
Accettazione
Coping
Elaborazione del lutto

Key words: *Mourning*
Denial
Depression
Acceptance
Coping
Mourning elaboration

Riassunto

Il lutto è un sentimento di intenso dolore che si prova per la perdita di una persona cara. L'elaborazione del lutto è un processo lungo, complesso che se completato positivamente porta ad una fase di ripresa dell'esistenza. Se, al contrario non viene superato, il lutto diviene un grave elemento patologico. Le fasi riconosciute del lutto sono lo shock e l'incredulità; la seconda fase è caratterizzata da forti contrasti interiori e da una manifestazione esteriore del lutto con attuazione di sistemi di coping molto differenti. La terza e ultima fasi è quella della ricostruzione esistenziale, della consapevolezza matura della nuova esistenza e della valorizzazione delle esperienze vissute con il defunto. Ogni esperienza individuale, pur rifacendosi a questo modello in tre fasi, ha tempi e modi di realizzazione diversi basati sul vissuto individuale, sociale e sulla ricerca o meno di un supporto esterno.

Abstract

The author presents and discusses the difficulties of the state of mourning that has specific characteristics, as established among many authors. The ending reactivates in the patient more archaic situations of separation and has the nature of an experience of weans". Mourning has different characters depending on personal, social, religious beliefs conditions. Psychoanalysis recognizes three phases in Mourning elaboration: denial and anger; depression ; acceptance and integration in the new situation. The whole process is different in each person and can request a long time and a great suffering, with different form of coping. All these considerations contribute to demonstrate that mourning is an important subject, to be considered in psychoanalytical as well as in philosophical and social studies .

Il lutto è il sentimento di intenso dolore che si prova per la perdita di una persona cara e il cordoglio che ne deriva. Per lutto dal latino *lugere* cioè piangere si intende la perdita connessa esclusivamente alla morte di una persona cara e include il travaglio interiore di chi vive la perdita insieme con pratiche e riti esterni di natura culturale, sociale e religiosa che l'accompagnano^(1,2,3).

Diversamente il cordoglio dal latino *cor dolere* = il cuore fa male, si intende l'insieme di reazioni che sperimenta una persona che prova una perdita come distacco. Può svilupparsi certo dalla morte di una persona cara, ma anche dal fallimento di un matrimonio, dal non realizzarsi di un'impresa o da una grave perdita economica^(1,2).

Il lutto non è una malattia, ma un percorso carico di sofferenza, perché la perdita di una persona amata causa una ferita forse mai più guaribile e per la cui cicatrizzazione si richiedono un forte impegno in tempo e in energie fisiche, psicologiche e spirituali. Il lutto è dunque un atteggiamento di vita che coinvolge tutti gli aspetti di una persona: emotivo, fisico, mentale, spirituale e sociale^(1,2,3,4,5). Già nel 1907 l'etnologo francese Robert Hertz definì il lutto come un insieme di pratiche, attività rituali, di atteggiamenti, di stati d'animo che caratterizzano un individuo o un gruppo sociale in seguito alla morte di una persona⁽²⁾.

Non esiste una soluzione per superare il dolore che deriva da un lutto; ogni soggetto vive questo momento molto lungo in maniera diversa e personalissima. Le fasi del processo di elaborazione del lutto non si succedono in modo uguale in tutte le persone e molto dipende da come è avvenuto l'evento luttuoso^(1,2,3,5).

Se la morte della persona cara è stato l'esito di una malattia, l'elaborazione deriva da quanto lungo è stato il tempo della malattia stessa, con presenza o meno di sintomi dolorosi e dallo stato di coscienza del malato⁽⁶⁾. Ad esempio il decesso di un anziano affetto da demenza da molti anni suscita dolore, commozione, ma difficilmente conduce ad una elaborazione patologica del lutto. Già diverso è il sentimento per un congiunto che decede per una malattia oncologica che, pur avendo per lungo tempo provato tutti i componenti di una famiglia per le cure continue, per le sofferenze che hanno indotto sia la malattia sia le terapie, giunge comunque sovente inatteso, soprattutto in questi anni in cui la terapia permette di controllare la malattia tumorale per lunghi periodi, alternando momenti di quiescenza che riaprono l'illusione di poter prolungare l'esistenza, a momenti di acuzie della malattia che conducono al peggioramento o alla morte del malato. Generalmente nel caso di malattia oncologica o cronico degenerativa il decesso avviene per un rapido deterioramento delle condizioni generali e

frequentemente si realizza dopo un periodo di stabilità di malattia. Pertanto anche in questo caso la morte giunge inattesa, inesplicabile e suscita delle domande improntate al dolore e al rimorso^(3,5,6).

Se invece il decesso avviene per un evento acuto, imprevedibile, quale a seguito di un incidente stradale o sul lavoro, o di un evento cardiaco o vascolare acuto, il dolore del superstite raggiunge un'acuzie sovrumana legata all'inspiegabilità dell'evento, ai molti quesiti e sensi di colpa che suscita, alla ricostruzione del vissuto, lasciando un senso di amara impotenza^(2,4,5).

Molti elementi personali e relazionali entrano poi nell'elaborazione del lutto: l'età del defunto, il ruolo rivestito nella famiglia, la qualità e il livello di relazione, il contesto ambientale e sociale cui il lutto si manifesta, la prospettiva immanente o ultraterrena del defunto e dei famigliari.

Ogni lutto è dunque diverso, anche se i processi psicologici e fisici che lo guidano sono accomunati da fasi di elaborazione che si riproducono in maniera assai eguale, pur essendo diverse nella durata da soggetto a soggetto.

La prima fase è caratterizzata dallo shock, dal rifiuto, sia nei confronti di una morte attesa sia di una morte improvvisa. Come già detto, nella morte improvvisa, lo stordimento e l'incredulità sono più gravi e pesanti da sopportare. Nella fase di shock frequentemente allo smarrimento si accompagna la rabbia per la perdita, per una presunta o reale colpa di qualcun altro. Pensiamo ad esempio al decesso per incidente stradale o a seguito di una pratica medica ritenuta di facile esecuzione e di risultato favorevole. Questa fase è generalmente di breve durata, giorni o settimane. Se al contrario la fase di shock perdura troppo a lungo viene a configurare un lutto patologico^(2,5,6,8).

La seconda fase del lutto è la manifestazione delle emozioni e dei sentimenti contrastanti. Generalmente è più lunga della prima, anche perché i sentimenti dominanti sono il senso di impotenza, di colpa per non aver manifestato tutto l'amore al congiunto durante la vita in comune, il senso di collera con il destino, con Dio o con la società per questa prova che viene ritenuta più grande delle proprie forze. È una fase di intensi vissuti emotivi, di dolore psichico, di pianti, di lamenti, di ricordi laceranti. In questa fase il lutto viene manifestato anche con atteggiamenti ed aspetti esteriori da parte del sopravvissuto che nella nostra società, prima della fase postindustriale, si manifestava con l'abbigliamento luttuoso in nero^(2,5,6,7,8,9).

La seconda fase del lutto è anche caratterizzata da un attenuarsi dei rapporti con le persone che avevano sostenuto il dolente nella fase immediata della perdita. Infatti frequentemente amici e congiunti in questo momento tendono ad allontanarsi o a distaccarsi per non essere troppo emotivamente

coinvolti dal sentimento di tristezza del sopravvissuto. Questo distacco e senso di solitudine acuisce il dolore di colui che sta elaborando il lutto, che si sente frequentemente come tradito, abbandonato da tutti ed incapace di vivere in questo mondo ostile^(2,3,5,9).

Chiunque voglia sostenere la persona in elaborazione di lutto in questa fase così complessa e contrastata è fondamentale che applichi un ascolto vivo, scoprendo le risonanze emotive che le comunicazioni verbali e non verbali della persona in lutto tendono ad esprimerci, facendo comprendere la nostra vicinanza come segno di condivisione, speranza e forza per affrontare il dolore della perdita subita.

La terza fase del lutto è caratterizzata dalla progressiva accettazione e dall'adattamento, definito in psicologia coping^(1,2,3,5,6,7,8). Le persone in lutto affrontano la riorganizzazione di sé e recuperano gradatamente l'equilibrio psichico, la forza, la speranza nel futuro, la progettualità, la capacità di gioire e in ultimo di riorganizzare la propria esistenza. In questa fase la prospettiva esistenziale, il credo religioso o una visione terrena determinano delle scelte e delle elaborazioni differenti nei modi e nei tempi.

Queste elaborazioni richiedono mesi o anni per realizzarsi e non stanno a significare che il dolore sia superato definitivamente; anzi, alcuni momenti specifici dell'anno quali l'anniversario della morte del congiunto o le feste con caratteri spiccatamente familiari quali il Natale, riacutizzano temporaneamente il sentimento doloroso.

Ma se la rielaborazione non diventa patologica, la terza fase riconduce il soggetto ad una prospettiva di nuove esistenza. È naturale che la riorganizzazione della vita dipenda da molti fattori quali l'età: nell'anziano si giunge ad una terza fase con molta più difficoltà di quanto non faccia un giovane; il contesto sociale in cui vive la persona: diverso infatti vivere il lutto in un piccolo paese in cui tutti si conoscono rispetto alla grande città anonima; la situazione economica della persona: chi è in indigenza ha meno possibilità di trovare degli svaghi o dei divertimenti rispetto ad un benestante; lo stato di salute: il malato o cagionevole di salute cercherà un equilibrio nella quotidianità molto più modesto della persona atletica e in ottime condizioni generali. La persona introversa infine cercherà maggiore serenità e rassegnazione nella manualità o nella cultura rispetto alle persone più predisposte allo scambio sociale^(1,2,3,5,6,7,8).

Tutto il processo di elaborazione del lutto subisce inoltre delle variazioni individuali sulla base di fattori connessi con il tragico evento. La circostanza della morte e la sua rilettura sono dei momenti cardine nella rielaborazione del lutto. La morte improvvisa rispetto alla morte quale evento finale di una malattia cronica o cronica degenerativa rappresenta come sempre un processo

di più difficile elaborazione da parte del sopravvissuto^(1,2,4,5,7,8). La malattia cronico degenerativa generalmente permette tra mille travagli legati all'andamento della malattia, al susseguirsi di terapie, alle illusioni e disillusioni che si succedono, di preparare l'evento morte in modo più completo, anche se questo fenomeno definito lutto anticipatorio costituisce un momento molto doloroso in sé^(1,2,4,5,7,8).

Molto personale e individualizzata è invece l'elaborazione che deriva dell'età del defunto. Troppo sovente infatti la morte di un anziano è vissuta come evento ineluttabile dai parenti meno prossimi e dagli estranei, ma può costituire un evento estremamente destabilizzante per il coniuge o per il partner che si trova da solo, in età avanzata, privo del sostegno che ha avuto con sé per molti decenni.

Molto importante invece il tipo di relazione che si aveva con il defunto, la qualità del rapporto avuto con lui e il tipo di sentimenti che si sono scambiati nella vita in comune. Se la vita relazionale è stata forte, positiva, di sostegno reciproco, la perdita sarà molto dolorosa, ma altrettanto, il ricordo potrà aiutare a maturare una elaborazione più consapevole e definitiva^(1,2,4,5,7,8). Se invece la morte ha concluso un rapporto cresciuto nel conflitto o nell'incomprensione o peggio nella violenza, l'elaborazione del lutto porterà più frequentemente al rimpianto per le occasioni e il tempo perduti nella vita insieme^(1,2,5,8).

La rete di supporto esterna è poi un elemento essenziale nella elaborazione del lutto: un nucleo familiare forte vicino alla persona più colpita dal lutto, un mondo di affetti ancora concreti e condiviso quale la presenza di bambini, una vita professionale ancora piena, la possibilità di condividere il dolore e di ricostruire un'esistenza con amici veri, o con un nuovo partner, l'impegno nel sociale e nel volontariato, costituiscono un aiuto fondamentale per superare il momento luttuoso^(2,7).

Le risorse individuali, intendendo quel patrimonio di personalità, di forza, di spiritualità che ognuno di noi porta con sé sono fondamentali nella elaborazione e maturazione a completamento di tutto questo processo. Non è possibile comunque negare che l'itinerario dell'elaborazione del lutto è molto personale e non esistono rimedi pronti o che abbiano un significato universale per tutte le persone provate da una perdita di un congiunto^(2,3,7,8).

Negli ultimi anni si è sviluppata una scienza sociologica e psicologica specifica che cerca di favorire il superamento di un lutto in modo fisiologico. Gli interventi che possono essere previsti nei confronti di una persona colpita da un lutto possono essere di tipo psicologico, psicoterapeutico, farmacologico, o attraverso gruppi di mutuo aiuto^(2,7,8).

I gruppi di mutuo aiuto sono risorse di tipo sociale che possono aiutare il singolo con l'interscambio di esperienze con il supporto sostegno reciproco e con la condivisione dei vissuti. Sono gruppi supportati da professionisti psicologi o psichiatri, ma che non hanno mai un ruolo preminente^(2,7). I percorsi che vengono proposti dal gruppo di mutuo aiuto portano a trovare un significato alla perdita subita, accantonando rammarichi, sensi di colpa e riallacciando legami con altre persone egualmente coinvolte dalla problematica luttuosa.

Qualsiasi sia il mezzo che si utilizza per giungere ad un superamento del lutto, questo va finalizzato per recuperare l'energia e la forza interiore, sviluppando un nuovo sentimento nei confronti della persona scomparsa, mantenendone vivo il ricordo, riappropriandosi dei sentimenti condivisi e riscoprendo il mondo di valori che la persona amata ha saputo donare valorizzando l'eredità intellettuale, morale e spirituale che ha saputo offrire durante la vita in comune^(2,5,7,8). La guarigione da un lutto è possibile non sia mai completa, ma per evitare che questo sentimento di cordoglio divenga cronico e cioè patologico, si richiede un'accettazione cognitiva ed emotiva che porti ad una accettazione della perdita^(2,3,6,8).

In conclusione, per far fronte al dolore per la perdita di una persona cara occorre mettere in atto un processo psicologico di resilienza inteso come capacità di confrontarsi in maniera costruttiva e non passiva agli eventi traumatici, riorganizzando la propria vita di fronte a questa enorme prova. È la capacità di ricostruirsi dal punto di vista fisico, psicologico e spirituale, restando sensibili alle opportunità positive che la vita offre che permette di superare la fase del grande dolore, per rimettersi in gioco nella sfida dell'esistenza.

BIBLIOGRAFIA.

1. Anthony S. *Capire il lutto*. Fondazione Floriani, 1995, Milano.
2. Pangrazzi A. *Aiutami a dire addio. Il mutuo aiuto nel lutto e nelle altre perdite*. Ed Erickson, 2006, Trento.
3. Sozzi M. *Reinventare la morte. Introduzione alla tanatologia*. Laterza, 2009, Roma-Bari.
4. Ariés P. *Storia della morte in Occidente*. BUR, 1998, Milano.
5. Markman U. *L'elaborazione del lutto. Guarire se stessi: i problemi e le soluzioni*. Mondadori, 1996, Milano.
6. Kubler-Ross E. *La morte e il morire*. Cittadella Ed, 2005, Assisi.
7. Spinsanti S. *Le relazioni di aiuto nelle situazioni di separazione*. IN *Le separazioni nella vita*. Cittadella, 1985, Assisi, pp. 91-98.
8. Grassi L, Biondi M, Costantini A. *Le implicazioni psicosociali del cancro: la famiglia*. IN *Manuale pratico di psicooncologia*. Il Pensiero Scientifico Editore, 2003, Roma, pp. 39-59.
9. Fuchs W. *Le immagini della morte nella società moderna. Sopravvivenze arcaiche e influenze attuali*. Einaudi, 1980, Torino.

LE PAROLE PER COMUNICARE LA MORTE: UN DISAGIO PENSATO

Francesco Scaroina

Primario Emerito Medicina Interna, Ospedale S. Giovanni Bosco, Torino
Mail: f.scaroina@libero.it

Parole chiave: *Il medico e la morte*
Il malato terminale
Annunciare la morte

Key words: *The physician and death*
Terminal patient
Announcing the death

Riassunto

Anche se la morte del proprio malato deve essere considerata dal medico una evenienza sempre possibile, soprattutto nella condizione clinica di terminalità, dover comunicare l'avvenuto decesso ai familiari, o a chi gli ha voluto bene, può essere un momento di grave imbarazzo e di stress. Può essere un evento atteso, ma anche inatteso e perciò necessita di una capacità dialettica superiore nella scelta delle parole o dell'atteggiamento fisico. Colui o colei che comunica la morte deve essere sensibile, attento e preparato a questo compito, al fine di creare le migliori condizioni per iniziare un processo di "elaborazione del lutto". Questa azione deve essere considerata in tutta la sua fondamentale importanza in quanto rappresenta una delle prime e decisive azioni di aiuto verso chi ha perduto un familiare. Sono sicuramente importanti le caratteristiche personali non modificabili come i tratti di calma, delicatezza e tatto, ma è necessario nella formazione del medico anchel'acquisizione di una competenza comunicativa e di una professionalità che includa una empatica dimensione psicologica.

Abstract

Although every physician should consider his patient's death as a possible event, all the more if the patient is terminal, it might be very embarrassing and stressful to inform patient's relatives and friends of the passing away. The event might be expected but if it is unexpected high dialectic skills are needed, together with the right posture. The physician who informs of the passing away must be sensitive and ready to the task, in order to favour the beginning of the elaboration of the grief. Such an action is very important since it is the first aid offered after the death of a relative. Being calm, tactful and sensitive are unadjustable personal features, but a physician must acquire communication skills and professional psychological empathy.

Tre vecchie tessitrici scorbutiche chiamate le Parche, figlie di Giove e di Temi la Giustizia, presiedono al destino dell'uomo. Cloto, Lachesi e Atropo è il loro rispettivo nome e appartengono alla mitologia romana, corrispettivo delle Moire greche.

La prima fila il filo della vita; la seconda dispensa i destini, ne assegna uno a ogni individuo e ne stabilisce la durata; la terza, inesorabile, taglia il filo della vita al momento stabilito. Le loro decisioni sono immutabili: né gli dei possono cambiarle, né la Medicina può ingannarle.

Dalla mitologia alla realtà: contro il riduzionismo culturale che ha fatto slittare in Medicina, e in un periodo relativamente breve di centocinquant'anni, la filosofia verso la scienza, e questa verso la tecnica, il pensiero filosofico positivista deve oggi riproporsi con un mandato nuovo.⁽¹⁾

Esso deve favorire la sintesi tra le due culture sottese al mestiere del medico: la “cultura dell'uomo” e la “cultura della tecnica”. E il pensiero filosofico è, forse, il solo strumento che potrebbe convincere la nostra “civiltà delle macchine” a riprendersi cura dell'uomo, favorendo una coraggiosa alleanza tra tecnologia e antropologia.

Pur riconoscendo al medico di oggi una formidabile capacità tecnica, egli non potrebbe identificarsi in un medico “vero” se non ammettesse e si impegnasse a ricostruire la cultura dell'uomo nell'altro versante della medicina, quello dei malati irrecuperabili e terminali, degli anziani, dei cronici, degli sbandati sociali, di chi patisce ancora i limiti e i fallimenti della medicina, di chi muore in casa o in ospedale o negli hospice oncologici. Di chi muore, comunque.

Il Medico deve ri-acquisire nella sua formazione l'antica sapienza del “curante”: nelle circostanze positive e favorevoli, o quelle sfavorevoli, egli deve saper affrontare anche la tragica conclusione di una malattia con il compito di annunziarne la fine ai familiari o agli amici, o a chiunque partecipi di quel drammatico momento con il massimo trasporto emotivo⁽²⁾.

Ricordava in tempi passati il clinico medico Rudolf Krehl ai suoi studenti, quando c'era più familiarità con la morte, che “*L'uomo diviene medico solo quando sa compiere questa azione di dichiarazione: <<Devo informare che il malato è morto!>>*”.

Nel momento dell'ineluttabile imminenza della morte, il medico deve saper ritirarsi in una “medicina del silenzio”, del solo ascolto, della sola presenza, ed è allora, effettivamente, che nel momento di massima caduta della *tecnologia* sverterà al massimo l'*antropologia*. La dichiarazione di una morte è null'altro che l'atto finale di un ragionamento clinico. Alla sola e ippocratica osservazione del malato al suo capezzale si sono aggiunte in tempi moderni molte procedure complesse che di volta in volta vengono

utilizzate per il raggiungimento della diagnosi o per la sorveglianza della terapia.

Ma l'uso di uno strumento o di una ricerca di laboratorio non deve indurre il medico a uscire dal suo ragionamento clinico estremo, e quando esso lo conduce a una evidente prognosi infausta il suo pensiero deve assolutamente coordinare l'espressione giusta nel momento del trapasso. In quel momento di "medicina del silenzio" il medico deve pensare al disagio che coglierà il familiare o l'amico, e pensare anche di essere la persona giusta per la notizia formulando le parole giuste, flessibili e adattabili alle reazioni dell'altra persona.

Il ragionamento clinico, su cui si insiste molto nella moderna didattica universitaria, con l'aiuto proprio della filosofia, può ricondurre la Medicina a non considerare la malattia soltanto come un processo fisiologico deviato e alterato, rimuovendo l'idea che la fisiopatologia sia il fondamento essenziale e unico della clinica.

Sarebbe intollerabile accettare che la Medicina rinunciasse all'aspetto antropologico proprio della clinica, cioè del corpo disteso, quando questo corpo malato non abbia più un interesse biologico⁽³⁾. Come se la morte interrompesse ogni altro ragionamento. Come la clinica ha un suo proprio linguaggio nei sintomi e nei segni, e un suo proprio "testo" nel modo in cui questi si articolano tra di loro, deve avere anche un suo linguaggio nell'informazione e nella comunicazione. La parola "morte" in bocca a un medico "responsabile" deve perdere il senso di vergogna e di divieto che oggi, purtroppo, ha acquisito.

La scienza medica, certamente, ha assunto la malattia e la morte come limiti da superare, nemici da vincere, ma non può promettere oltre i suoi limiti umani. Quando essa fallisce l'obiettivo, allora può diventare veramente "umana" e riprendersi il ruolo di "curante", anche del dolore che ha comunque un posto nell'universo ed è degno di onore come parte della scala emozionale della vita.

E se il malato, nonostante ogni calcolo e ogni strategia interventistica, devia improvvisamente dalle previsioni prognostiche favorevoli, oppure conferma l'ipotesi nefasta, con quali parole il medico deve affrontare il dolore e il fallimento progettuale? C'è solo una risposta: il ragionamento clinico che deve garantire che accanto a un uomo sofferente ci sia anche un uomo pensante. Il ragionamento clinico è quello che soccorre un uomo malato in cui si è rotto un equilibrio biologico, che lo rende partecipe della guarigione, se possibile, e lo aiuta comunque a crescere, a evolversi, a capire la sua posizione nel mondo.

Anche la morte occupa una posizione importante nel mondo. L'attitudine alla comprensione antropologica del malato può risaltare, alla fine del percorso terapeutico, proprio con la dichiarazione della sua morte.

Le parole rappresenteranno l'ossatura conclusiva del pensiero del medico, del significato dato a una professione che non vuole emarginare la morte dalla sua cultura né marginalizzare quella "morte nella vita" che è la malattia e che è la ragione d'essere della Medicina⁽⁴⁾.

Saper comunicare la morte, con parole giuste e sentite dà la misura della consapevolezza che la morte, tema sul quale non ci può essere trattativa, la precisione della lingua e il vissuto e l'esperienza del curante non possono trovare accomodamenti. Non sono tanto i ricordi a presiedere all'incontro con la parola "morte", sempre comunque inadeguati ad esprimere i sentimenti, ma l'eterno ed estremo rincorrere l'equazione vita/morte, presenza/e scomparsa della persona amata.

La parola "morte" non è, ovviamente, per chi non c'è più, ma solo per chi rimane. La morte è, senza aggettivi. Crudele? Sacra? Inevitabile? Tutto è accettabile, ma nulla è verità. La morte soltanto è, per tutti, e così deve essere presentata: del resto, si nasce e si comincia a morire.

E un curante deve saper comprendere, nella scelta delle parole giuste, il vuoto, l'assenza, il senso della perdita, gli attimi di perdizione, di insolvibilità, di impossibile ritorno, e accettare nel silenzio che subentri nell'interlocutore poco per volta la consapevolezza.

La dichiarazione di morte, infine, non deve essere un atto sbrigativo. Anche nella comunicazione della morte il medico può cadere nel tranello di mostrare la sua insensibile razionalità, come se fosse cieco davanti alle emozioni.

Ci ricorda il chirurgo epistemologo Sherwin Nuland : *"...purtroppo spesso è evidente, come dinanzi una malattia terminale e per la quale non ci sono speranze di miglioramento, che i malati siano vittime di una spaventosa mancanza di interesse da parte del medico"*.⁽⁵⁾ Ciò non deve accadere: il medico deve rammentare che il mistero della parola "morte" è custodito nell'animo di tutti gli uomini e affiora negli occhi ormai spenti della persona amata, nel vestito sepolto con il cadavere, nella bocca rigida che non può più dire nulla, nelle mani gelide, nella fronte marmorea per l'ultima carezza, negli odori che accompagnano la cerimonia dell'estremo saluto.

La morte di uno è la morte di tutti, perché tutti sono destinati a oltrepassare quel confine, senza discussione. L'unica differenza è che qualcuno se ne rende conto subito, qualcun altro all'improvviso si sveglia dall'apatia del non pensiero e riceve il colpo che prima lo stordisce e poi lo fa rinvenire per rendersi conto del "fatto". E allora, ecco, il tentativo di comunicare bene

questo “fatto”, questo evento inatteso, ma atteso, e nel dire quelle parole tentare di riflettere il vero e la naturalità dell’ineluttabile.

Il medico, in fondo, deve saper ammettere, mentre esprime l’avvento della morte, la sua resa all’indicibile.

“Morto, morire, spirare, trapassare, spegnersi, consumarsi, ingrassare le margherite, ingrassare i cavoli, passare a miglior vita, deceduto, dileguato, dipartito, finito, defunto, mancato, esalato l’ultimo respiro, pagato un debito alla natura, il grande sonno, rendere l’anima, sdipinarsi al groviglio mortale, arrivare all’estremo traguardo, cibo per vermi, andare in licenza illimitata, è caduto il sipario, è giunto il tramonto, lo spirito si è staccato dal corpo...”: tanti, o troppi, sono i modi di annunciare la morte, i sinonimi, le metafore, e questi modi riflettono spesso il carattere, la consapevolezza, la sensibilità, la paura stessa del medico verso la morte⁽⁶⁾.

Mentre annuncia la morte il medico deve essere consapevole che quando muore una persona cara il familiare subisce di colpo il richiamo di ciò che ha appena perso e affiora subito il ricordo come uno spettro nascosto in un angolo della mente pronto a irrompere come un atroc dolore. Quando muore una persona cara non è soltanto la sua presenza che viene a mancare, o i suoi sentimenti, ma anche il modo in cui ha permesso di farsi conoscere, e di conoscere se stessi⁽⁷⁾.

Quale conclusione? Se la comunicazione del medico resta solo *informazione*, l’angoscia della morte annunciata ricade prevalentemente sul destinatario. Se, invece, la comunicazione è anche *relazione*, allora il medico ne può venire profondamente coinvolto a livello emotivo, anche se la sua pratica quotidiana l’ha in qualche modo vaccinato, ma la sua percezione rinsalderà l’alleanza con il malato deceduto, i familiari e gli amici: occhi, parole, contatto, pazienza saranno insieme i gesti della *pietas* e della conclusione sensata del vivere. Questa è *relazione*.

Per un meccanismo che gli psicologi definiscono controtransferale il curante che crea una relazione può certamente manifestare reazioni per molti aspetti analoghe a quelle del familiare e, senza una dovuta attenzione, non mettere in atto le strategie difensive per una corretta elaborazione dell’angoscia indispensabile per mantenere equilibrata ed empatica la sua professionalità.

In questo disagio pensato, quindi, il Medico deve favorire una ricerca personale delle parole più corrette per annunciare la morte, ponendo attenzione a tutte le sfumature culturali, affettive ed emotive che accompagnano un momento di altissima spiritualità⁽⁸⁾.

Il medico può anche aver timore di disturbare il solenne e irreversibile silenzio della morte con parole urlate o inappropriate, e allora può

semplicemente e umilmente essere presente parlando, non con il linguaggio delle parole, ma col silenzio⁽⁹⁾.

Il medico, in quel momento di dichiarazione di morte, potrebbe anche prestare al defunto, per un attimo, la sua voce e ricordare ai familiari, con la delicatezza della carezza di un remo nell'acqua, le parole di Tiziano Terzani:

*“E ricordati, io ci sarò. Ci sarò su nell'aria.
Allora ogni tanto, se mi vuoi parlare, mettiti da una parte,
chiudi gli occhi e cercami. Ci si parla.
Ma non nel linguaggio delle parole. Nel silenzio”⁽¹⁰⁾.*

BIBLIOGRAFIA

1. Aries P. *Storia della morte in occidente*. Rizzoli, 1978, Milano.
2. Cosmacini G. *La qualità del tuo medico. Per una filosofia della Medicina*. Laterza, 1995, Roma-Bari.
3. Cavicchi I. *Ripensare la medicina. Restauri, reinterpretazioni, aggiornamenti*. Bollati Boringhieri, 2004, Torino.
4. De Hennezel M. *La morte amica*. Rizzoli, 1998, Milano.
5. Nuland Sherwin B. *Davanti alla morte. Medici e pazienti*. Laterza, 2007, Roma-Bari.
6. dal film *Patch Adams*. Regia di Tom Shadyac e con Robin Williams, 1999, USA.
7. Elias N. *La solitudine del morente*. Il Mulino, 2005, Bologna.
8. Good J.B. *Narrare la malattia*. Ed. di Comunità, 1999, Treviso.
9. Smith C. *Vicino alla morte. Guida al lavoro sociale con i morenti e i familiari in lutto*. Centro Studi Erickson, 1997, Trento.
10. Terzani T. *La fine è il mio inizio*. Longanesi, 2006, Milano.

**IL SUICIDIO È UNA MALATTIA?
COORDINATE DI UN DIBATTITO MEDICO-FILOSOFICO TRA
SETTE E OTTOCENTO**

Marco Menin

Dipartimento di Filosofia e Scienze dell'Educazione, Università degli Studi di Torino
Via S. Ottavio 20, 10124 Torino
Mail: marco.menin@unito.it

Parole chiave: *Morte*
Malattia
Suicidio
Morale

Key words: *Death*
Disease
Suicide
Ethics

Riassunto

L'articolo ricostruisce il dibattito sul suicidio che si sviluppò in Francia tra Sette e Ottocento, mettendo in luce come in esso confluirono argomentazioni mediche e filosofiche, spesso in disaccordo tra di loro. L'articolo si concentra in particolare sull'idea che il suicidio possa essere interpretato come una vera e propria patologia. Tale ipotesi ricoprì un ruolo importante nel processo di "medicalizzazione" della morte, facendo emergere la necessità dell'autonomia della medicina rispetto a prese di posizione religiose o ideologiche.

Abstract

The article reconstructs the debate on suicide that developed in France in the eighteenth and nineteenth centuries, highlighting how medical and philosophical arguments, often at odds with each other, flow together into this debate. The article focuses in particular on the idea that suicide can be a real disease. This hypothesis played an important role in the process of "medicalization" of death, highlighting the need for the autonomy of medicine from religious or ideological positions.

Lumières e morte

Il pensiero dei Lumi si confrontò con la questione della morte in condizioni oggettive rimaste sostanzialmente invariate rispetto ai secoli precedenti. L'imponente crescita della popolazione europea, che passò da 92 a 145 milioni d'abitanti tra il 1700 e il 1800, non fu avvertita come tale dai contemporanei e operò, in ogni caso, su strutture demografiche pressoché immutate. All'alto tasso di natalità si accompagnava infatti un tasso altrettanto elevato di mortalità infantile: un bambino su quattro non raggiungeva l'anno di età. Il mutamento più significativo riguardò l'aspettativa di vita degli adulti, che si elevò leggermente sino a superare di poco i vent'anni⁽¹⁾.

Questo lieve miglioramento non appare tuttavia imputabile a un effettivo avanzamento delle conoscenze mediche. Nonostante il Settecento sia stato segnato da importanti scoperte in ambito anatomico e fisiologico (basti pensare a Morgagni, Réaumur, Priestley o Bichat), quella che all'epoca era definita la terapeutica non fece significativi progressi: l'innegabile diminuzione di alcune malattie epidemiche (l'ultima pandemia di peste colpì Marsiglia e la Provenza nel 1720) è infatti attribuibile sostanzialmente alle migliori condizioni igieniche con cui furono conservate le derrate alimentari^(2,3,4).

All'interno di questo quadro sociale, la morte ordinaria resta un fenomeno onnipresente e familiare. Essa era considerata, come ha rilevato Philippe Ariès nei suoi studi considerati ormai classici^(5,6), un evento al tempo stesso "spettacolare" e "banale". Sia che si trattasse della pubblica esecuzione di un criminale, sia che si trattasse della pacifica dipartita del buon padre di famiglia, che spira nel suo letto circondato dall'amore dei figli, la morte era in ogni caso addomesticata (*apprivoisée*) e normalizzata attraverso una precisa ritualità, per lo più religiosa. Nel passaggio tra Sette e Ottocento, tuttavia, la morte perde progressivamente il suo carattere di familiarità e diventa un momento di rottura del quotidiano, sino a trasformarsi in quella che Ariès definisce *mort ensauvagée*. Si esce cioè dalla contemplazione di se stessi e del proprio destino per osservare maggiormente quello altrui: nasce l'idea della "morte del tu", che interroga e fa soffrire, ma che talvolta commuove con un certo compiacimento. La morte così si laicizza, perde molti caratteri religiosi, mentre si diffonde, per contro, il culto dei morti celebrato in una nuova forma di religione civile, legata anche al nascente nazionalismo e all'enfasi sulle glorie collettive dello stato. Questo nuovo carattere erotico, trasgressivo e eroico della morte finisce con lo spogliare progressivamente l'individuo del "potere" sulla propria morte e sulle sue circostanze. L'idea di morte diventa sempre più difficile da accettare, in

quanto non riguarda più un generico e neutro “altro”, ma un familiare “tu”, trasformandosi in definitiva da *morte di sé* in *morte dell’altro*.

Alla luce di questo determinante mutamento di costumi sociali è possibile comprendere più a fondo, e al contempo spiegare, la straordinaria fortuna che la questione della morte riscosse nella trattatistica e nella letteratura dell’epoca. Questo imponente *corpus* di scritti presenta una tassonomia estremamente variegata, come si può evincere anche da una sua analisi rapsodica. L’opera sull’argomento che riscosse maggior successo presso il pubblico colto fu il *Tableau de la mort* del marchese Louis-Antoine Caraccioli, pubblicato nel 1761. Pur analizzando, nell’ottavo capitolo dello scritto, il rapporto tra morte e malattia, Caraccioli sottolinea come lo studio della morte sia più di pertinenza della filosofia e, soprattutto, della religione, piuttosto che dell’arte medica: «Essendo la malattia il preludio alla Morte, bisogna imparare a essere ammalati in modo conveniente, per imparare a ben morire»⁽⁷⁾. Dopo essersi occupato delle possibili consolazioni alla morte (cap. X), Caraccioli mette in luce come la dipartita dei giusti rappresenti l’accesso all’autentica immortalità (cap. XII), lasciando intravedere l’esistenza della Resurrezione, analizzata dettagliatamente nel capitolo conclusivo dell’opera.

L’arte di ben morire evocata dal marchese si ritrova sia in numerosi opuscoli indirizzati agli strati popolari – i cui rivelativi titoli suonavano *Faut mourir*, *Pensez-y-bien*, ecc. – sia nella produzione romanzesca. Il 1761, l’anno in cui è dato alle stampe il *Tableau de la mort* di Caraccioli, è curiosamente segnato anche dalla pubblicazione della *Nouvelle Héloïse* di Rousseau, che offre, attraverso la descrizione della fine serena e senza ostentazione di Julie, un esempio paradigmatico della “buona morte” cristiana, la cui eccezionalità è riconosciuta persino dall’ateo Wolmar:

Non voglio parlarvi della sua malattia, voglio parlarvi di lei. [...] l’incidente, la febbre, la morte sono cose naturali, è il destino comune dei mortali; ma l’uso da lei fatto degli estremi momenti, i discorsi, i sentimenti, l’anima sua, son cose che appartengono a Giulia soltanto. Non è vissuta come un’altra; nessuno che io sappia è morto come lei⁽⁸⁾.

La maggior parte dei *philosophes* si oppose tuttavia con veemenza alla visione religiosa della morte, interpretata come un emblema dell’ignoranza e della superstizione in cui la Chiesa desiderava tenere i popoli. Ad esempio, secondo la testimonianza di Alessandro Verri, il barone d’Holbach, uno dei più importanti esponenti del materialismo, sarebbe diventato «ateista furiosissimo» in seguito alla scomparsa della giovane e devota moglie Basile-Geneviève, morta «fra gli orrori di un’eternità di tormenti»⁽⁹⁾. Holbach non esita così ad osservare, con amara ironia, che «la morte per i cristiani è l’ingresso nella vita, e per di più fa vivere bene coloro che ci sacrificano, che

traggono un gran profitto sia dai morti sia dai vivi: i santi corvi e i santi cormorani sono molto attratti dall'odore di un cadavere»⁽¹⁰⁾. La “bella morte”, nella prospettiva materialistica, non è dunque più quella del cristiano che, nel letto di morte, simile a un criminale, trema all'avvicinarsi del giudice supremo, ma quella dell'ateo virtuoso che esce di scena fiero della propria esistenza, non dovendo rendere conto a nulla al di fuori della propria coscienza.

Sia considerata nella prospettiva dell'al di qua, ossia come fine della vita, sia considerata come accesso a un al di là, la morte sembra sostanzialmente sottratta all'arte medica, come conferma anche l'omonima voce dell'*Encyclopédie*, opera a cui, com'è noto, i medici diedero un contributo determinante. L'articolo principale, che appartiene all'ambito della “Storia naturale dell'uomo”, la definisce lapidariamente come la «distruzione degli organi vitali, così grave da non potervi porre rimedio», per poi affermare che di essa deve occuparsi «la vera filosofia»⁽¹¹⁾. Il sotto-articolo appartenente all'ambito della medicina – scritto dal vitalista Ménuret de Chambaud – è sicuramente più complesso e articolato. Esso, da un lato, ha l'indubbio merito di mettere in luce la volontà, tipicamente illuministica, d'inserire l'evento morte all'interno di un complessivo programma di razionalizzazione della natura. Dall'altro lato, tuttavia, esso conferma l'imbarazzo dell'arte medica nel ritagliarsi uno spazio di riflessione autonomo, dovuto al fatto che la morte è, in termini vitalistici, il fenomeno antinaturale (ma non sovranaturale) per eccellenza: Perché averne tanta paura [della morte]? Non parlo ai malvagi, agli scellerati [...], ma vorrei armare gli uomini per bene contro le illusioni dolorose e angosce di questo ultimo periodo della vita [...]. Gli uomini temono la morte come i bambini le tenebre, soltanto perché la loro immaginazione è stata atterrita con fantasmi tanto vani quanto terribili. Noi la giudichiamo male: da lontano è uno spettro che ci spaventa, e che scompare allorquando ci si avvicina. Acquisiamo false nozioni, considerandola non solo come la più grande sciagura, ma come un male accompagnato da penose angosce [...]. Nulla è più infondato.

La necessità di sottrarre la morte all'ambito dell'inconoscibile, per farla confluire nell'ambito dell'analisi scientifica, fondata su cause mediche, è qui evidente. La morte intesa come «separazione dell'anima dal corpo» è un modello euristico rifiutato da Ménuret, che sostiene che una tale definizione «non è affatto conforme al lume della ragione, né tanto meno affidata ad alcuna osservazione medica, al contrario è opportuno soffermarsi sulla descrizione dei mutamenti, evidenti ai sensi, che avvengono nel corpo e che possono essere percepiti dai medici, artisti della sensibilità»⁽¹²⁾. L'abbandono del giogo teologico in favore di una concezione del tutto fisiologica della

morte si esplica in una tassonomia quadripartita: (i) la morte naturale o morte per vecchiaia, paragonabile al disseccamento del “corpo organizzato”; (ii) la morte violenta, imputabile al contrario a una causa esterna e non interna; (iii) la morte improvvisa, cioè la cessazione istantanea dei movimenti vitali senza un apparente motivo esterno e (iv) la morte per malattia, vale a dire l’ultimo stadio dei morbi acuti o cronici.

Rimane tuttavia da domandarsi, visto che l’aspetto terapeutico della cura è considerato dagli stessi medici impossibile, o raggiungibile solo grazie al futuro progresso, quali furono le effettive applicazioni di questa volontà di medicalizzazione della morte, che costituisce una delle svolte concettuali della medicina settecentesca.

La questione del suicidio: dalla morale alla medicina

Il pensiero medico finì con il riappropriarsi della riflessione sulla morte attraverso due specifiche modalità. La prima questione, lungamente sviluppata proprio nell’articolo enciclopedico appena menzionato, è quella della morte apparente⁽¹³⁾, destinata a diventare un *leitmotiv* (anche letterario) a partire per lo meno dalla pubblicazione nel 1742 della *Dissertation sur l’incertitude des signes de la mort* di Jean-Jacques Bruhier, apertamente ispirata all’opera dell’anatomista danese Jacques-Bénigne Winslow, di cui Bruhier fu discepolo:

La morte è certa e incerta: è certa, perché è inevitabile; ed è incerta, perché non è sempre sicuro che chi si creda morto, veramente lo sia [...]. È invece sicurissimo che molti infelici, sepolti troppo precipitosamente, hanno trovato nella tomba quella morte della quale non dovevano cadere vittime così presto⁽¹⁴⁾.

La seconda questione, che implica un rapporto al contempo solidale e conflittuale tra medicina e filosofia, è quella del suicidio, tematica che affascinò con forza l’immaginario collettivo settecentesco e ottocentesco. Si tratta di una problematica antica e convenzionale, che viene tuttavia affrontata in tale periodo in termini originali e innovativi, come conferma l’ipotesi che il suicidio possa configurarsi come una malattia.

L’idea di ricondurre il suicidio all’ambito della patologia piuttosto che a quello della morale, come fatto sin dall’antichità – già secondo Platone (*Fedone* 62 c) esso era contrario alla volontà divina –, si manifesta per la prima volta nel pensiero britannico settecentesco. Il momento inaugurale di questo mutamento di prospettiva è convenzionalmente individuato nella pubblicazione, nel 1733, dell’opera del medico e saggista scozzese George Cheyne *The English*

Malady⁽¹⁵⁾. L'autore giustificava la tendenza suicidaria degli inglesi – destinata a diventare un vero e proprio mito – attraverso una duplice spiegazione, fisiologica e morale. Per quel che concerne il primo aspetto, il clima oceanico, fresco, umido e instabile, contribuirebbe alla penetrazione di goccioline d'acqua nelle fibre del corpo umano, causandone la perdita di stabilità e predisponendole alla follia suicida. Tra le cause fisiche andrebbero inoltre annoverate l'azione degli spiriti animali (questione di ascendenza cartesiana), quella dei sali volatili e persino l'influenza della luna. Il tema del lunatismo, spesso evocato nei secoli XVI e XVII, più raro nel XVIII, riappare così sotto l'egida di una forma di determinismo climatico. Il rimedio, o per meglio dire il palliativo, a questi squilibri è da ricercare nell'igiene, e in particolar modo nell'alimentazione. Cheyne era infatti diventato celebre per la sua cura dei disturbi nervosi attraverso un'alimentazione vegetariana, unita alla raccomandazione di evitare le bevande alcoliche; lui stesso si sottopose con successo a questo regime, superando una grave forma di obesità che lo aveva portato a pesare duecento chili.

Accanto a queste cause fisico-fisiologiche, riconducibili al temperamento malinconico tipico dei popoli insulari, la “malattia inglese” è tuttavia imputabile anche a cause morali, quali il successo dello spirito filosofico ateo e l'eccessiva attenzione concessa ai suicidi nella pubblica opinione, a partire dai quotidiani, sino a giungere ai concorsi letterari. Cheyne riprende così in chiave polemica la categoria euristica del “suicidio filosofico”, diventato sempre più *à la mode* a partire dall'inizio del secolo. Proprio nel 1700 Thomas Creech, un erudito studioso di Oxford, si era tolto la vita dopo aver ultimato una traduzione dell'opera di Lucrezio e dopo aver letto il *Biathanatos* (un'apologia del suicidio scritta da John Donne), annotando sul suo manoscritto: «Bisogna che m'impicchi quando avrò ultimato il mio commentario»⁽¹⁶⁾. Da allora i suicidi dei nobili e degli intellettuali si erano moltiplicati, fornendo molto materiale al trattato di Cheyne.

Il successo di *The English Malady* fu tale da riverberarsi nell'ambiente francese, a tal punto che il neologismo “suicide” fu introdotto in Francia dall'abate Prévost nel 1734, proprio in una recensione allo scritto del medico scozzese⁽¹⁷⁾.

I philosophes: fautori del suicidio?

Alla condanna del suicidio in ambiente medico fa da contrappunto, in Francia, una sua sostanziale legittimazione in ambito filosofico. Nonostante entrambe le istanze siano accomunate dal tentativo di spiegare il suicidio in

una chiave prettamente umana e terrena, esse finiscono con il confliggere sotto diversi aspetti. I *philosophes*, pur non essendo certamente apologeti entusiasti del suicidio come vorrebbe una certa vulgata storiografica, mostrano una diffusa permissività nei suoi confronti, giustificata dalla loro netta opposizione al “partito” cattolico e allo stato assolutista⁽¹⁸⁾. Essi rifiutano tuttavia compattamente l'accusa di Cheyne: il suicidio filosofico è una questione *de jure*, che non ha alcuna ricaduta sull'effettiva propagazione della tendenza suicidaria. Al di là di questa premessa condivisa, le conclusioni sono tuttavia estremamente diversificate. Il barone d'Holbach, ad esempio, nelle sue (anonime)

Réflexions sur les craintes de la mort del 1770, uno dei testi in cui la liceità del suicidio è più apertamente sostenuta, sembra condividere – almeno in parte – la spiegazione medica. Se gli uomini si uccidono, non è in conclusione a causa di ragionamenti astratti, ma a causa di una pregressa sofferenza fisica o mentale. In tale prospettiva, l'omicidio di sé è perfettamente comprensibile in una chiave esclusivamente fisiologico-meccanicistica, confermando – e si tratta dell'aspetto che sta maggiormente a cuore a Holbach – la sostanziale inesistenza della libertà e il trionfo della necessità deterministica:

Non sono le massime che spingono gli uomini a prendere una risoluzione così estrema, ma un temperamento inacidito dai dolori, una costituzione biliosa e malinconica; è un certo vizio dell'organizzazione, è un inceppamento della macchina, è la necessità, e non le speculazioni ragionate, a far nascere nell'uomo il progetto di distruggersi. Niente può spingerlo a questo passo, finché gli restano la ragione o la speranza, il miglior palliativo a tutti i mali⁽¹⁹⁾.

Altri interessanti esempi dell'ambiguità che caratterizzò la riflessione settecentesca sul suicidio sono rintracciabili nelle opere di due tra i più importanti rappresentanti della prima generazione dell'illuminismo francese: Montesquieu e Voltaire. Montesquieu affronta almeno tre volte apertamente la questione, adottando significativamente tre prospettive differenti. Nel 1721 (prima ancora della moda della “malattia inglese”) egli critica vigorosamente la repressione giudiziaria del suicidio nella settantaseiesima epistola delle *Lettres persanes*:

Le leggi europee sono crudelmente severe verso i suicidi. Li si uccide per così dire una seconda volta, li si trascina nel fango delle strade, si addossa loro l'onta del disonore, ci si appropria dei loro beni. Mi sembra che queste leggi [...] siano ben ingiuste. Quando sono tormentato dal dolore e dal disonore, perché mi si vuole impedire di mettere fine alle mie pene, per

privarmi crudelmente di un rimedio che è nelle mie mani⁽²⁰⁾?

Montesquieu s’impegna qui a dimostrare che il suicidio non implica alcun torto né nei confronti della società, né della Provvidenza. Per quel che riguarda il primo aspetto, la società si fonda su una mutua utilità dei suoi membri; ma se l’individuo non trae più alcun vantaggio da una simile condizione, ha tutto il diritto di recedere dal patto. La seconda possibile obiezione risiede nel fatto che il suicidio muterebbe l’ordine naturale stabilito da Dio, separando l’anima e il corpo che egli ha unito. Si tratta in realtà di una pretesa priva di fondamento, giustificata esclusivamente dall’eccessivo orgoglio dell’essere umano, che considera in sua funzione l’intero creato:

Quando la mia anima sarà separata dal mio corpo, ci sarà forse meno ordine e meno armonia? Credete che questa nuova combinazione sarà meno perfetta e meno dipendente dalle leggi generali? Che il mondo ci abbia perduto qualcosa e che le opere di Dio siano meno grandi, o piuttosto meno immense?

Pensate che il mio corpo, diventato una spiga di grano, un verme, una zolla erbosa, sia trasformato in un’opera della natura meno degna di lei, e che la mia anima, liberata da tutto ciò che aveva di terrestre, sia divenuta meno sublime⁽²¹⁾?

Nonostante in questo brano non si pronunci sulle motivazioni profonde del suicidio, ma si limiti a mettere in luce come non si tratti di un delitto, Montesquieu si sentirà in dovere di aggiungere – nell’edizione del suo romanzo epistolare del 1754 – un’ulteriore lettera (la numero 77) in cui ritrae parzialmente la posizione: poiché le nostre disgrazie servono a espiare le nostre colpe, bisogna sottomettersi alla volontà del Creatore che ha unito anima e corpo.

La questione del suicidio riemerge nelle *Considérations sur les causes de la grandeur des Romains et de leur décadence* del 1734, nelle quali viene tuttavia adottato un punto di vista più critico e inusuale. Prendendo le distanze dall’entusiasmo dei sostenitori degli “Antichi” – che vedevano nel suicidio di personaggi come Bruto o Lucrezia un estremo atto di libertà e una manifestazione di eroismo – Montesquieu intraprende un’originale analisi psicologica dell’attitudine suicidaria, sino a individuare in essa una paradossale perversione dell’amor proprio:

L’amor proprio, l’amore della nostra conservazione, si trasforma in tante maniere, e agisce per principi così contrari che ci porta a sacrificare il nostro essere per amore del nostro stesso essere; e teniamo talmente a noi stessi che accettiamo di cessare di vivere per un istinto naturale e oscuro, il quale fa sì che ci amiamo più della nostra stessa vita⁽²²⁾.

Quattordici anni più tardi, nell’*Esprit des lois* (1748), Montesquieu

aggiungerà a questa spiegazione, già in parte “patologica”, una vera e propria diagnosi di stampo medico, chiaramente ispirata al dibattito sulla “malattia inglese”. Nei capitoli 12 e 13 del quattordicesimo libro, egli contrappone infatti apertamente il suicidio romano a quello d’oltremarica:

Sulle leggi contro chi si suicida

Noi non leggiamo certo nella storia che i Romani si uccidessero senza motivo; ma gli Inglesi si uccidono senza che si possa immaginare alcuna ragione che li abbia spinti a tale gesto; si uccidono perfino nel pieno della felicità. Questa azione presso i Romani era l’effetto dell’educazione; era connessa alla loro maniera di pensare ed al loro costume; presso gli Inglesi è l’effetto di una malattia, è connessa allo stato fisico della macchina ed è indipendente da qualsiasi altra causa.

Il suicidio, imputato in definitiva a «un difetto di filtraggio del succo nervoso», diventa qui uno strumento di critica sociale. È infatti impensabile che le leggi civili possano perseguire la morte volontaria: «In Inghilterra non si può punire il suicidio più di quanto si puniscano gli effetti della pazzia»⁽²³⁾.

L’atteggiamento di Voltaire è a sua volta non scevro d’ambiguità e, in generale, la questione del suicidio sembra suscitare più la sua curiosità che la sua simpatia. Egli si documentò molto sull’argomento e non mancò di riversare la sua tagliente ironia sulle sanzioni religiose e civili che toccavano i cadaveri e penalizzavano la famiglia del suicida, pur non lesinando critiche anche all’esaltazione filosofica della morte volontaria. Il patriarca di Ferney liquidò ad esempio la drammatica vicenda di Thomas Creech, precedentemente ricordata, con un consiglio tanto lapidario quanto sprezzante: «Se avesse intrapreso un commentario su Ovidio, avrebbe vissuto più a lungo»⁽²⁴⁾.

Uno dei pochi punti della sua opera in cui Voltaire affronta apertamente la questione è la voce “De Caton, du suicide” del *Dictionnaire philosophique*. Fedele al suo gusto per la narrazione e per l’aneddoto, Voltaire parte dalla descrizione di casi concreti (tra i quali spicca il celebre suicidio degli amanti di Lione) per delineare una casistica delle morti volontarie. L’eco del dibattito medico è qui nuovamente ben udibile. Voltaire arriva infatti dapprima ad avanzare l’ipotesi che il suicidio sia regolato da una sorta di ereditarietà – si tratta infatti di «un problema che tutta la sagacia dei più accorti anatomisti non può risolvere»⁽²⁵⁾ –, per poi avvicinarlo apertamente alla follia, come conferma anche una lettera a Marriot del 1767: «Non che il suicidio sia sempre follia [...] ma, in generale, non è in un eccesso di ragione che ci si ammazza»⁽²⁶⁾.

L'istinto di conservazione è infatti normalmente troppo forte, come ricorda una celebre affermazione della sventurata Vecchia del *Candide*, per far sì che il suicidio possa annoverarsi nell'ambito della "normalità": «Ho desiderato uccidermi cento volte, ma amavo ancora la vita. Questa ridicola debolezza è una delle nostre più funeste inclinazioni»⁽²⁷⁾. Per questa ragione, esso non potrà mai originare epidemie: «Non c'è da temere che questa follia di uccidersi possa diventare una malattia epidemica: la natura si è difesa troppo bene; la speranza e la paura sono le potenti molle che essa usa per fermare quasi sempre la mano degli sventurati che sono pronti a colpire se stessi»⁽²⁸⁾.

Un'argomentazione simile è usata per sbeffeggiare la digressione sul suicidio inserita da Rousseau nella *Nouvelle Héloïse*. Jean-Jacques aveva qui deciso a sua volta di non pronunciarsi apertamente, mettendo in bocca al francese Saint-Preux parole a favore del suicidio – «Colui che non sa liberarsi da una vita dolorosa con una rapida morte è simile a colui che preferisce lasciare che una piaga incancrenisca piuttosto che affidarla al ferro salutare d'un chirurgo»⁽²⁹⁾ – e facendo controbattere l'inglese Milord Édouard con argomentazioni a sfavore. Secondo Voltaire, «le sue istruzioni sono ammirevoli. Dapprima ci consiglia di ucciderci [...]. Se ci si annoia, secondo lui, è necessario morire. Ma, buon maestro Jean-Jacques, è ben peggio quando si annoiano gli altri! Che cosa si dovrebbe fare allora? [...] Se si dovesse darti retta, tutto il popolino di Parigi prenderebbe rapidamente congedo da questo mondo»⁽³⁰⁾.

La posizione di Rousseau è in realtà particolarmente interessante, non tanto per le sue convenzionali argomentazioni, quanto per il ribaltamento dell'accusa che il pensiero medico aveva rivolto a quello filosofico. Nel *Discours sur l'inégalité* prima, e nell'*Émile* poi, Jean-Jacques avanza una tesi provocatoria. Se il suicidio è una patologia, essa non è tuttavia per nulla naturale, ma è imputabile semmai proprio all'arte medica, che ha deformato completamente il rapporto dell'essere umano con la morte:

Non saprei dire di quali disturbi ci guariscano i medici, mentre conosco fin troppo bene le malattie funeste che ci comunicano: la vigliaccheria, la pusillanimità, la credulità, il terrore della morte. Ammesso che guariscano il corpo, finiscono col soffocare il coraggio. A che cosa serve che facciamo camminare i cadaveri? È di uomini che abbiamo bisogno e non sono certo uomini quelli che escono dalle loro mani.

Non è difficile capire perché la medicina sia tanto in voga tra noi. È il balocco degli oziosi e dei perdigiorno [...]. Questa gente ha bisogno dei medici che li spaventano sapendo di compiacerli e che offrono loro il solo piacere al quale sono sensibili: la consapevolezza di non essere morti⁽³¹⁾. Le conclusioni sono qui altrettanto radicali: la medicina è in ultima istanza

«un'arte ingannevole», «funesta al genere umano», incapace di arrecare giovamento sia «ai mali della mente che a quelli del corpo». Essa «consuma la nostra vita anziché prolungarla» e, nei rari casi in cui ci riesce, lo fa comunque «a detrimento della specie», sino a privare l'essere umano della capacità di vivere pienamente e morire con dignità: «La natura stessa insegna all'uomo a soffrire con fermezza e a morire serenamente. Sono le prescrizioni dei medici [...] che avviliscono il cuore facendogli dimenticare come si deve morire»⁽³²⁾.

La medicalizzazione del suicidio: il caso Bourdin

La vivacità del dibattito filosofico e letterario (la morte volontaria divenne uno dei tratti caratteristici dell'eroe romantico) si riverberò anche sulla trattatistica medica inerente al suicidio, destinata a rimanere fiorente in Francia per tutta la prima metà dell'Ottocento. L'evoluzione di questo genere di trattatistica, che contribuì in maniera decisiva a decolpevolizzare – in una prospettiva sia morale, sia giuridica – l'idea di morte volontaria, rispecchia fedelmente i più significativi progressi dell'arte medica del periodo. Se il suicidio viene sempre ricondotto a una patologia, le spiegazioni legate alla teoria umorale e al determinismo climatico, ancora predominanti nel *Traité de suicide* (1773) di Jean Dumas⁽³³⁾ e nella *Philosophie de la folie* (1792) di Joseph Daquin⁽³⁴⁾ cedono progressivamente il passo a ipotesi esplicative legate all'affermazione perentoria degli *aliénistes* e del “trattamento morale”. L'allievo di Esquirol Jean-Pierre Falret dedica ad esempio al legame tra malattia mentale e mania suicida un lungo saggio intitolato *De l'hypochondrie et du suicide*, pubblicato nel 1822. Contrariamente a quanto ci si potrebbe aspettare, Falret non si limita a stabilire banalmente un'identificazione tra alienazione mentale e suicidio, pur mettendo in luce l'interdipendenza dei due termini. Egli ci tiene infatti a sottolineare come sia lecito parlare propriamente di suicidio solo quando «vi è una coscienza dell'azione, e tale azione è il risultato funesto della volontà»⁽³⁵⁾. Tutta l'opera presenta così una raffinata tassonomia delle morti volontarie, indagate nella loro dimensione patologica, di competenza del medico – ne sono un esempio la «malinconia suicida intermittente» e la «demenza-suicidio»⁽³⁶⁾ – e non patologica, di competenza della morale.

La sintesi più interessante (e sotto certi aspetti, estrema) del rapporto al contempo solidale e conflittuale che la riflessione medica instaura tra patologia e suicidio è probabilmente rappresentata dall'opera di Claude-Étienne Bourdin, autore di una monografia intitolata programmaticamente *Du suicide considéré comme maladie*, pubblicata nel 1845. Bourdin, medico di origine savoiarda formatosi a Parigi, fu una personalità eclettica nell'ambito

della medicina pratica: i suoi interessi spaziaronο dallo studio dell'alcolismo all'oncologia⁽³⁷⁾. Egli è inoltre considerato, grazie anche alla sua assidua attività nelle *maisons d'aliénés*, tra i precursori della moderna psichiatria. Membro fondatore della Société médico-psychologique, di cui fu presidente nel 1881, fu collaboratore delle *Annales Médico-psychologiques* e membro delle più prestigiose accademie europee. Fu, tra l'altro, membro corrispondente dell'Accademia di Medicina di Torino.

L'obiettivo dello scritto di Bourdin è chiaro sin dalle prime righe. Egli vuole mostrare che «il suicidio è una monomania», ossia un'alterazione mentale in cui l'individuo è ossessionato da un'unica idea costante. Egli prende così apertamente le distanze da qualsiasi spiegazione teologica o filosofica, ancora presente, almeno in parte, nell'opera di Falret: «Sostengo che l'opinione universale che considera il suicidio non come una malattia, ma come un vizio, un crimine o, in certi casi, come un atto di eroismo, è erronea, poiché tale opinione riposa su un'osservazione incompleta, e conseguentemente falsa»⁽³⁸⁾. L'aspetto più interessante introdotto da Bourdin – e che conferma una volta in più la complessità di un dibattito in cui s'intrecciavano strettamente questioni mediche, filosofiche e teologiche – è la distinzione tra i “suicidi ragionevoli” e i “suicidi degli alienati”:

Vedendomi costretto a ripercorrere la storia della morte volontaria, mi sono naturalmente trovato a trattare una questione che è essenziale al mio soggetto, e che mi sembra ciò nonostante del tutto originale: voglio parlare della diagnosi differenziale tra il suicidio dell'alienato e quello dell'uomo sano di mente.

L'inscindibile nesso tra medicina e morale è qui quanto mai evidente, come confermato dalle obiezioni alla sua teoria riportate dallo stesso autore: «Mi si dice: “Scientificamente avete ragione, ma avete torto dal punto di vista morale. È buona cosa lasciare al suicida la responsabilità del suo atto”»⁽³⁹⁾. Bourdin critica pertanto sia la spiegazione filosofica del suicidio incentrata sulla prevalenza del morale sul fisico (che conduce alla legittimazione del suicidio eroico, all'esaltazione del volontarismo e all'affermazione di un'autonomia assoluta della libertà morale), sia l'ipotesi opposta che sanciva la determinazione del morale da parte del fisico (si tratta della soluzione del meccanicismo materialista, che conduce alla negazione della libertà). Dall'inadeguatezza di entrambe queste soluzioni, emerge con chiarezza la peculiare strategia espositiva di Bourdin: «Se riuscirò a dimostrare che il suicidio è una vera malattia [...] avrò liberato i suicidi da ogni possibile accusa di colpevolezza nei loro confronti». In una simile prospettiva, «si può compiangere la mania suicida, ma non si può mai né lodarla, né biasimarla»⁽⁴⁰⁾.

La conclusione dell'opera, al di là di un retorico tentativo di conciliazione con la teologia cattolica, sancisce in realtà con nettezza l'autonomia della spiegazione patologica, portando a compimento quel processo di "medicalizzazione" della questione del suicidio iniziato un secolo prima:

La dottrina che io professo non deve inquietare nessuno, poiché è conforme sia ai principi cattolici, sia all'osservazione medica. La teologia, ammettendo che l'alienato che si è dato la morte non è colpevole di suicidio, ha posto il principio di non imputabilità in *casi determinati*. Bisogna pertanto distinguere i casi in cui l'imputabilità è possibile da quelli dove è impossibile: questo verdetto spetta esclusivamente al medico, che solo può giudicare in tale materia⁽⁴¹⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Flinn MW. *The European Demographic System. 1500-1820*. The Johns Hopkins University Press, 1981, Baltimore.
2. Favre R. *La Mort dans la littérature et la pensée françaises au siècle des Lumières*. Presses Universitaires, 1978, Lyon.
3. McManners J. *Death and the Enlightenment: Changing Attitudes to Death among Christians and Unbelievers in Eighteenth Century France*. Oxford University Press, 1981, Oxford.
4. Vovelle M. *La Mort et l'Occident, de 1300 à nos jours*. Gallimard, 1983, Paris (trad. it. a cura di G. Ferrara degli Uberti e C. Patanè, *La morte e l'Occidente. Dal 1300 ai giorni nostri*. Laterza, 1986, Roma-Bari).
5. Ariès P. *Essais sur l'histoire de la mort en Occident. Du Moyen Âge à nos jours*. Seuil, 1975, Paris (trad. it. a cura di S. Vigezzi, *Storia della morte in Occidente. Dal Medioevo ai giorni nostri*. Rizzoli, 1998, Milano).
6. Ariès P. *L'homme devant la mort*. Seuil, 1977, Paris (trad. it. a cura di A. Garin, *L'uomo e la morte dal Medioevo ad oggi*. Mondadori, 1992, Milano).
7. Caraccioli L-A. *Le tableau de la mort, par l'auteur de la jouissance de soi-même*. Bassompierre, 1761, Liège, p. 130.
8. Rousseau J-J. *Julie ou la Nouvelle Héloïse*, in *Œuvres complètes*, a cura di M. Raymond e B. Gagnebin. Gallimard, 1959-1995, 5 voll., 1964, Paris, vol. II, p. 704; trad. it. a cura di E. Pulcini, *Giulia o la nuova Eloisa*. Rizzoli, 1998, Milano, p. 729.
9. Verri A. Lettera a P. Verri del 27 novembre 1766, in *In viaggio a Parigi e a Londra (1766-1777)*. Carteggio di P. e A. Verri, a cura di G. Gasperi. Adelphi, 1980, Milano, p. 543.
10. Holbach P-H-Th. Voce "Mort" della *Théologie portative, ou Dictionnaire abrégé de la religion chrétienne*, in *Œuvres philosophiques*, a cura di JP. Jackson. Éditions Alive, 1998, vol. I, Paris, p. 567.
11. Diderot D, d'Alembert J-B Le Rond. *Encyclopédie ou dictionnaire raisonné des sciences, des arts et des métiers par une société de gens de lettres*. Briasson, David, Le Breton-Faulche, 17 voll., 1751-1765, Paris-Neuchâtel, vol. X, pp. 716-717.
12. Ivi, p. 718.
13. Milanesi C. *Morte apparente e morte intermedia. Medicina e mentalità nel dibattito sull'incertezza dei segni di morte (1740-1789)*. Istituto della Enciclopedia Italiana, 1989, Roma.
14. Bruhier J-J. *Dissertation sur l'incertitude des signes de la mort et l'abus des enterrements et embaumements précipités*. De Bure, 1749, Paris, pp. 4-5.
15. Cheyne G. *The English Malady or a Treatise of Nervous Diseases of all Kinds*. Tavistock, 1733, London; rist. anastatica Routledge, 1991, New York.
16. Mims C. *When We Die: What Becomes of the Body*. Robinson, 1998, London, p. 33.
17. Barbagli M. *Congedarsi dal mondo: il suicidio in Occidente e in Oriente*. Il Mulino, 2009, Bologna, p. 111.
18. Minois G. *Histoire du suicide: La société occidentale face à la mort volontaire*. Fayard, 1995, Paris, capitolo IX: *Le débat sur le suicide au siècle des Lumières*, pp. 246-287.

19. Holbach P-H-Th. *Système de la nature ou Des lois du monde physique et du monde moral*, a cura di I. Belaval. Olms, 1966, Hildesheim, p. 367.
20. Montesquieu. *Lettres persanes*, in *Œuvres complètes*, a cura di R. Caillois. Gallimard, 2 voll., 1956, Paris, vol. I, p. 246; trad. it a cura di D. Felice, in *Tutte le opere (1721-1754)*. Bompiani, 2014, Milano, p. 211.
21. Ivi, p. 247; trad. it. cit., p. 213.
22. Montesquieu. *Considérations sur les causes de la grandeur des Romains et de leur décadence*, in *Œuvres complètes*, cit., vol. II, p. 136; trad. it. in *Tutte le opere (1721-1754)*, cit., p. 701.
23. Montesquieu. *De l'esprit des lois*, in *Œuvres complètes*, cit., vol. II, pp. 485-486; trad. it. in *Tutte le opere (1721-1754)*, cit., p. 1387.
24. Voltaire. Voce “De Caton, du suicide” delle *Questions sur l'Encyclopédie*, in *Œuvres complètes de Voltaire*, a cura L. Moland. Garnier, 1877-85, 52 voll., Paris, vol. XVIII, p. 91; trad. it. a cura di D. Felice e R. Campi, in *Dizionario filosofico*. Bompiani, 2013, Milano, p. 825.
25. *Ibidem*.
26. Voltaire. Lettera a Marriot del 26 febbraio 1767, in *Correspondence: January-February 1767*, a cura di Th. Besterman, Institut et Musée Voltaire-Les Délices, 1961, Oxford-Genève, p. 257.
27. Voltaire. *Candide*, in *Œuvres complètes de Voltaire*, cit., vol XXI, p. 162.
28. Voltaire. Voce “Suicide, ou homicide de soi-même” delle *Questions sur l'Encyclopédie*, in *Œuvres complètes de Voltaire*, cit., vol. XX, p. 445; trad. it. cit., p. 2765.
29. Rousseau J-J. *Julie ou la Nouvelle Héloïse*, in *Œuvres complètes*, cit., vol. II, p. 382; trad. it. cit., p. 402.
30. Voltaire: *Lettres sur la “Nouvelle Héloïse”*, in *Œuvres complètes de Voltaire*, cit., vol. XXIV, p. 175.
31. Rousseau J-J. *Émile*, in *Œuvres complètes*, cit., vol. IV, p. 269; trad. it. a cura di E. Nardi, *Emilio o della educazione*. La Nuova Italia, 1995, Firenze, pp. 30-31.
32. Ivi, p. 270; trad. it. cit., pp. 31-32.
33. Dumas J. *Traité du suicide ou du meurtre volontaire de soi-meme*. Changuion, 1773, Amsterdam.
34. Daquin J. *La philosophie de la folie, ou Essai philosophique sur le traitement des personnes attaquées de folie*. Née de la Rochelle, 1792, Paris.
35. Falret JP. *De l'hypochondrie et du suicide. Considérations sur les causes, sur le siège et les traitements de ces maladies, sur les moyens d'en arrêter les progrès et d'en prévenir le développement*. Croullebois, 1822, Paris, p. 3.
36. Ivi, pp. 289 e 293.
37. Bourdin C-E. *Traitement des affections cancéreuses. Indications et contre-indications de l'opération dans le traitement du cancer*. Cosse et Dumaine, 1844, Paris.
38. Bourdin C-E. *Du suicide considéré comme maladie*. De Hennuyer et Turpin, 1845, Batignolles, p. 7.

39. Ivi, p. 9.

40. Ivi, pp. 21 e 91.

41. Ivi, p.92

PARTE VIVA E PARTE MORTA

Enrico Pasini

Dipartimento di Filosofia e Scienze dell'Educazione, Università degli Studi di Torino
Mail: enrico.pasini@unito.it

Parole chiave: *Parti organiche*
Mereologia del vivente
Vita/morte

Key words: *Organic parts*
Mereology of the Living
Life/Death

Riassunto

Le prime trattazioni delle parti umane o delle parti dei viventi come un concetto determinato si debbono ad Aristotele e Galeno. In esse ha un ruolo importante l'opposizione di parte viva e parte morta. L'esperienza su cui si basa questa concettualizzazione sarà modificata dai progressi della chirurgia, come possiamo vedere nelle trattazioni della stessa distinzione all'inizio dell'età moderna, quando nel campo sia della medicina sia della filosofia si fa intervenire nella discussione il problema delle sensazioni provate dai pazienti negli arti amputati. Esempi più recenti permettono di osservare una costante necessità di riconcettualizzazione, sebbene la teoria non sempre ne sia all'altezza.

Abstract

The first theoretic treatments of the concept of 'part of a living being', or 'part of the human body', are due to Aristotle and Galen, and they pave the way for every subsequent discussion of such matters. In their conceptualizations, the opposition of living part and dead part plays an important role. The experience such conceptualizations are based upon will be modified by surgical progress, as we can see from examples of re-thinking of the same distinction by Early-Modern philosophers and surgeons. The problem of sensations amputees declare to feel in removed limbs is interestengly intertwined with such re-thinking. Also more recent examples show the enduring necessity of such re-conceptualization, to which both philosophic and medical theorizations relate often only accidentally.

1. Una delle prime trattazioni autonome e specifiche del concetto di ‘parte di un vivente’, di un essere animato, o, diremmo noi, di un organismo, si deve ad Aristotele, il quale dedica al tema un’opera nota proprio come *De partibus animalium*. La posizione di Aristotele è che, innanzitutto, vi è una specificità nella condizione di essere parte di un animale, inteso come un tutto organico; questa condizione comporta un insieme di caratteristiche o funzioni senza le quali un corpo vivente, nella sua totalità, non può essere tale, né una certa parte di esso può essere tale⁽¹⁾.

Vi è qui un qualche genere di rapporto necessario, una necessità naturale che, pensa Aristotele, non è né logica né metafisica, ma va intesa in senso ipotetico, «condizionale», così come si dice che il nutrimento è ‘necessario’ «perché non è possibile che il vivente esista senza di esso»⁽²⁾; come si dice che la salute è assolutamente necessaria, mentre il farmaco lo è come per ipotesi, ossia quale mezzo per la salute e condizionatamente alla necessità di questa. Tale necessità ipotetica o condizionale è dunque limitata dalla considerazione di uno scopo. È la necessità propria di ciò che è strumentale, e parlando del corpo animale e delle sue parti, di ciò che è organico, dunque sia nelle arti sia nelle scienze della natura^(3,4,5,6).

Nella *Metafisica* Aristotele afferma che, dal punto di vista della definizione, «il dito si definisce mediante tutto l’animale»⁽⁷⁾; vi è, dunque, una prevalenza anche epistemologica del tutto rispetto alle parti. Le parti degli animali, come i cosiddetti ‘corpi semplici’ (terra, fuoco, ecc.), non possono essere considerate sostanze⁽⁸⁾; anzi le parti materiali in un certo senso precedono l’insieme di materia e forma, in un altro senso no: infatti non possono sussistere separate, dal momento che un dito non in qualsiasi condizione è il dito di un animale, perché «un dito morto è un dito soltanto in modo equivoco»⁽⁹⁾.

Lo stesso vale nel rapporto con la funzione, che propriamente caratterizza la parte. È grazie all’essere disposte alla funzione che svolgono, che le parti possono entrare nella definizione dell’animale:

"l’animale è qualcosa di sensibile, e non può essere definito senza il movimento, e perciò neppure senza le membra disposte in una particolare condizione. Del resto neppure la mano è incondizionatamente parte dell’uomo, ma lo è soltanto in quanto è in grado di svolgere una funzione, cioè soltanto in quanto è animata, perché, se non è animata, non è una parte dell’uomo"⁽¹⁰⁾.

Sotto il profilo epistemologico il settimo libro della *Metafisica* ha stretti legami con le tarde opere biologiche di Aristotele, e anche dal punto di vista

della mereologia del vivente – e di ciò che definisce una parte vivente per differenza dalla stessa parte in quanto morta – vi è una stretta consonanza.

Le parti di un tutto organico, argomenta Aristotele nel *De partibus animalium*, possono essere analizzate in termini di funzioni, ossia di potenza, o capacità⁽¹¹⁾, una considerazione che va aggiunta alla spiegazione puramente materiale. Le parti, in quanto considerate come organi, ossia strumenti, hanno dunque una connotazione esplicitamente finalistica: «La natura adatta infatti gli organi alla funzione, non la funzione agli organi»⁽¹²⁾ (p. es. le zampe lunghe per gli uccelli la cui vita è palustre, o le mani per l'animale più intelligente di tutti). Nel secondo libro del *De partibus*, Aristotele distingue tre livelli di composizione: quello degli elementi e delle qualità o facoltà primitive, quello delle parti *omoiomere* o omogenee degli animali (osso, carne, sangue, in alcune delle quali si trova, tra l'altro, la sensibilità), e quello delle parti *anomoiomere* o non omogenee (viso, mano). Di queste ve ne sono che sono composte, divisibili in parti differenziate: la mano non si divide in mani; parti che contengono altre parti organiche diverse, come la mano contiene le dita, si chiamano membra. «Gli animali constano dunque di questi due tipi di parti», ma quelle omogenee sono finalizzate a costituire quelle non omogenee, che sono propriamente le parti organiche: «di queste ultime infatti (per esempio l'occhio, le narici, il viso tutto, il dito, la mano, l'intero braccio) sono proprie le operazioni e le funzioni»⁽¹³⁾.

Questo tema appariva già in uno scritto di Aristotele dedicato ai fenomeni atmosferici, che contiene però anche una trattazione fisica di carattere generale: ivi si legge che gli elementi compongono i corpi omeomeri e da questi derivano tutti i prodotti della natura, ossia i corpi anomeomeri, composti di parti organiche, cioè strumentali a un fine. Ciò è meno evidente per le parti omeomere come la carne e l'osso, ancor meno per il fuoco e l'acqua: sono corpi in cui prevale la materia e il fine è poco riconoscibile. Invece ciascuna delle parti organiche è in funzione di un fine:

"e non è semplicemente acqua o fuoco, né carne o visceri; e ciò vale a maggior ragione per il viso e per la mano. Tutti questi corpi sono definiti in base alla loro funzione, ed ognuno di essi è veramente, solo se ha la capacità di compiere la propria funzione, come l'occhio se vede; mentre ciò che non ha tale capacità ha solo lo stesso nome, come l'occhio di un morto, o l'occhio di pietra, o una sega di legno, che è tale non più di una sega dipinta. Tutto ciò vale anche per la carne: ma la sua funzione è meno evidente di quella della lingua"⁽¹⁴⁾.

Per quanto riguarda la materia, dunque, tutti i corpi derivano dagli elementi di cui si è parlato, mentre «per quanto riguarda l'essenza essa consiste nella definizione. Ciò è del tutto chiaro per i corpi superiori ed in generale per cose

come gli organi ed i corpi strutturati secondo un fine». E qui Aristotele introduce, a spiegare meglio questa differenza tra l'elemento materiale e l'elemento formale o essenziale, il punto che ci interessa: «Ed è ancora più evidente che un cadavere è un uomo solo per omonimia, ed anche la mano di un morto è mano solo per omonimia, così come i flauti di pietra possono essere detti flauti: infatti anche essi sembrano essere come degli strumenti»⁽¹⁵⁾.

Nel *De partibus animalium*, gli esempi del cadavere e della riproduzione artificiale della singola parte, che per l'aspetto esterno somigliano al corpo vivo e alle sue parti, ma non sono veramente tali, sono usati ancora più apertamente per confutare la teoria materialista dei corpi viventi:

"Se poi ciascuno degli animali e delle loro parti consistesse nella configurazione e nel colore, sarebbe corretto quanto dice Democrito: questo infatti pare fosse il suo assunto. Dice dunque che ad ognuno è chiaro quale sia la forma dell'uomo, poiché esso è riconoscibile dalla configurazione e dal colore. Anche il cadavere, però, ha lo stesso aspetto esteriore, e tuttavia non è un uomo"⁽¹⁶⁾.

Ciò vale in modo uguale per la parte di un corpo vivente quando il corpo di cui è parte non sia più tale, o per la riproduzione della stessa parte in una materia non vivente, in quanto, come il ritratto di un medico, o lo strumento del suonatore rappresentato in una statua, avrebbe perso, o non potrebbe avere, la funzione che le sarebbe propria:

"Ancora, è impossibile che sia veramente una mano quella fatta di un qualsiasi materiale, ad esempio bronzo o legno, se non per omonimia, come il medico dipinto. Essa non potrà infatti adempiere la propria funzione, come non potranno adempiere la propria funzione né flauti di pietra, né il medico dipinto. Similmente, nessuna delle parti di un cadavere – dico ad esempio l'occhio, la mano – è più veramente tale"⁽¹⁷⁾.

La parte morta, in un certo senso, perdendo la funzione è ridotta alle componenti omeomere, come Aristotele lascia intendere altrove: «anche un morto si può credere che sia carne ed ossa più che mano o braccio»⁽¹⁸⁾.

2. Anche i pensatori più astratti, o le loro dottrine, devono talvolta fare i conti con innovazioni che cambiano radicalmente l'esperienza che strutturava la loro concettualizzazione, portando in questa, se non la necessità di un cambiamento altrettanto radicale, almeno una spinta in direzione, *sooner or later*, del mutamento. Altrettanto vale, del resto, per i massimi rappresentanti della teorica medica. Per quanto riguarda le parti del corpo umano, una tale

innovazione è data dall'insieme delle tecniche sviluppate dalla chirurgia dei Romani. Il principale autore che le trasmette alla posterità è l'enciclopedista Cornelio Celso, vissuto sotto Tiberio, che compone un *De medicina* a lungo perduto e stampato soltanto nel 1478⁽¹⁹⁾. I Romani conoscono l'anatomia del sistema circolatorio (praticano la dissezione dei cadaveri) e sanno che trasporta principalmente sangue: così, per primi, applicano sistematicamente il laccio emostatico, introducono la sutura e inventano la pinza vascolare. Compiono per questo mezzo grandi progressi soprattutto in materia di amputazioni, una pratica risolutiva nel caso di un membro infetto o gangrenoso, purché non conduca a una morte più rapida⁽²⁰⁾.

Un secolo dopo Cornelio Celso, pressoché gli stessi concetti di Aristotele sulle parti sono ripetuti dall'altro grande rappresentante del pensiero classico sul vivente, ossia Galeno, il quale dedica alle parti del corpo umano un'opera che sarà nei secoli un sempreverde del pensiero teleologico. Rispetto ad Aristotele, Galeno aggiunge, nella definizione delle parti del corpo umano come organi, i criteri fisici di separatezza parziale e di circoscrizione:

"Come si dice che ciascuno degli animali è una cosa a sé per il fatto che, avendo una superficie che lo circoscrive, in nessun punto appare collegato agli altri, così anche fra le sue parti, si dice che l'occhio, il naso, la lingua, il cervello, sono ciascuna una cosa a sé per il fatto che appaiono dotate di una propria superficie che le circoscrive [...] tutti i corpi che non hanno ovunque un contorno proprio e non sono interamente collegati ad altri si chiamano parti"⁽²¹⁾.

Il proposito di Galeno, che ha un approccio alle parti, sotto questo aspetto, assai meno sofisticato di quello aristotelico, non è studiarne le funzioni, ma le utilità: per esempio, quanto siano utili le unghie nella mano, o la forma allungata del piede. L'approdo, ovviamente, sarà in ultimo funzionalistico: «L'utilità di tutte queste [parti] riguarda l'anima. Infatti il corpo è strumento di essa e molto differiscono le parti degli animali, proprio perché differiscono le anime»⁽²²⁾. Le parti organiche, per Galeno, sono dotate perlopiù di facoltà o potenze naturali corrispondenti alla funzione ed esercitate inconsapevolmente. Benché l'utilità non si possa stabilire correttamente se non dopo aver appurato la funzione della parte, Galeno considera però che le funzioni siano già note da altre ricerche, oppure note a tutti, com'è per la mano la funzione del prendere.

Proprio la trattazione della mano è programmaticamente ispirata al filosofo stagirita: «Bene dunque diceva Aristotele che la mano è come uno strumento preposto agli strumenti»⁽²³⁾. La mano, strumento degli strumenti, atta

all'universalità dell'animo umano, serve a prendere ogni cosa, tanto che la sua parte principale sono i muscoli che la muovono a tale scopo. È a questo proposito che ritroviamo la distinzione, anche qui introdotta a scopo argomentativo, tra la parte viva e la parte morta: «Se dunque l'azione della mano è la presa, non potrebbe prendere nulla se rimanesse immobile (non sarebbe infatti diversa da una di pietra o morta)»⁽²⁴⁾.

Mano di cadavere, mano morta: ai nostri occhi è evidente una differenza, della quale è logico domandarsi quanto sia presente a questi autori, antichi sì, ma che sono anche fonti quasi perpetue del pensiero sul corpo vivente. Che per Galeno, pienamente consapevole dello stato della chirurgia dei suoi tempi, la mano morta sia o non sia lo stesso della mano di un morto; che Aristotele non richiamasse mai, tra i suoi esempi, il caso non impossibile di una parte recisa, è materia che non pone un problema concettuale. È evidente infatti che tutto ciò che essi dicono del cadavere si applica altrettanto bene a una parte disconnessa dal corpo: essa stessa non sarà infine che una sembianza di mano o di altro organo. Ma la lacuna, o l'incertezza, o la negligenza; qualcosa insomma che segnala un disallineamento tra esperienza e teoria, tra scienza medica e riflessione filosofica, è pure evidente.

3. Alcune di quelle pratiche, che scompaiono insieme con l'impero romano, sono riscoperte dalla scuola chirurgica di Bologna, la cui dottrina giunge in Francia con Lanfranco da Milano nella seconda metà del XIII secolo. Proprio a questa nuova tradizione, e al suo massimo rappresentante nel XVI secolo, il chirurgo militare Ambroise Paré, ci volgeremo ora. Paré è soprattutto un grande chirurgo militare, abile nel trattare le più orribili ferite e mutilazioni. In uno scritto autobiografico, intitolato *Apologie et Traité contenant les voyages faits en divers lieux*, vanta la sua abilità nelle suture vascolari e l'efficacia di tale pratica nelle amputazioni. Si richiama più volte a Celso. Dà grande importanza all'esperienza concreta piuttosto che alla teoria: «Celuy là qui combat contre l'experience, / N'est digne du discours d'une haute science»⁽²⁵⁾. È del resto l'atteggiamento proprio di un chirurgo: «Les operations de chirurgie s'apprennent à l'œil et au toucher»⁽²⁶⁾.

Date le circostanze che danno origine a questo contributo, può essere interessante menzionare brevemente la sezione intitolata «Le Voyage de Thurin». Nell'anno 1536 Francesco I decise l'invasione dei domini sabaudi e l'esercito francese, presa Susa, scese a Torino ai primi di aprile Paré era con l'esercito: vide la presa del castello di Susa, quando il capitano Le Rat che guidava l'assalto fu ferito da un'archibugiata. Io lo medicai, dice Paré con ostentata modestia, e Dio lo guarì:

"il receut un coup d'harquebuse a la cheville du pied dextre, où tout subit tomba en terre, et alors dit: *A ceste heure Le Rat est pris*. Ie le pensay, et Dieu le guarist"⁽²⁷⁾.

Dell'ingresso a Susa, cavalcando sui morti e udendo sotto gli zoccoli dei cavalli le grida di chi era ancora vivo, vi è una descrizione terribile, tanto che Paré si dice pentito di aver lasciato Parigi per assistere a un simile spettacolo:

"Nous entrasmes a foudre en la ville, et passions par sus les morts, et quelques uns ne l'estans encore, les oyons crier sous les pieds de nos cheuaux, qui me faisoient grande compassion en mon cœur"⁽²⁸⁾.

Narra poi che, entrato in una stalla per riparare i cavalli, vi trovò tre soldati addossati al muro, il viso sfigurato, che non vedevano né udivano, né potevano parlare, con gli abiti che bruciavano ancora per un'esplosione. Giunse un vecchio soldato, che gli chiese se si potessero guarire e alla sua risposta negativa, con grande stupore di Paré, li uccise compassionevolmente:

"ie dis que non: subit il s'approcha d'eux et leur coupa la gorge doucement et sans cholere. Voyant ceste grande cruauté, ie luy dis qu'il estoit un mauvais homme. Il me fit response, qu'il prioit Dieu, que lors qu'il seroit accoustré de telle façon, qu'il se trovast quelqu'un qui lui en fit autant, a fin de ne languir miserablement"⁽²⁹⁾.

Paré racconta qui anche di come giunse accidentalmente ad abbandonare la cauterizzazione delle ferite con olio bollente, uno dei progressi clinici a cui è maggiormente dovuta la sua fama. Essendone a un certo punto rimasto privo, si limita ad applicare alle ferite un unguento 'digestivo', atto cioè a favorire la suppurazione delle piaghe. Tormentato dall'idea che i feriti non cauterizzati potessero morire d'avvelenamento, li visita di primo mattino e li trova assai migliorati, a differenza di quelli che aveva potuto cauterizzare: «Adonc ie me deliberey de ne iamais plus brusler ainsi cruellement les pauvres blessés des harquebusades»⁽³⁰⁾.

Osservazione e innovazione, dunque, insieme a una sorta di riflessiva ritrosia, sono presentate implicitamente come la sua cifra professionale, al di là della grandissima abilità pratica che gli è universalmente riconosciuta. In fatto di parti, Paré propone nel suo *De l'Anatomie* una trattazione ispirata a Galeno, di cui riproduce la definizione; distingue tra parti semplici, particolari (parti di altre parti) e 'universali'. Le parti semplici, osserva assai modernamente, non sono tali che alla vista, perché in verità «on n'en trouvera

pas un seule simple, attendu que toutes se nourrissent, vivent, et sentent, manifestement ou occultement»⁽³¹⁾. La trattazione è comunque piuttosto tradizionale, accademica quasi. Ma se consideriamo il nostro tema, in altri scritti meno teorici troviamo punti di distacco significativi, se non decisivi, rispetto alla tradizione classica.

Per Paré, innanzitutto, la distinzione tra parte viva e parte morta si è sicuramente già affievolita e al tempo stesso complicata, tanto che, in un capitoletto sui rimedi vescicatori del suo *Des medicaments*, troviamo l'indicazione del metodo per ridare vita e vigore alla 'parte già quasi morta', con rimedi più dolci che non brucino la parte stessa:

"Nous usons de ces remedes és affections longues, quand les autres remedes n'ont profité assez [...] on en use aussi pour restituer la vie et vigueur à la partie ja presque morte, par revocation de chaleur et esprits vitaux a icelle"⁽³²⁾.

Questo approccio, d'altronde, richiede poi criteri per riconoscere la parte che non sia 'quasi', ma 'affatto morta', di cui Paré tratta specificamente ne *La maniere de traicter les playes*: parte affatto morta che però, dal punto di vista del chirurgo, certo non è la parte di un cadavere, né si tratta necessariamente di una parte recisa, anche se, raggiunto quello stato, lo dovrà essere. La concentrazione sul caso patologico porta dunque chiaramente in direzione opposta a quella dei classici.

Tra i segni della necessità di amputazione di una parte «parfaitement mortifiée», quello decisivo è la «totale privation du sentiment». Ma per questo aspetto non ci si può fidare delle dichiarazioni dei pazienti, i quali dicono di provare un dolore che, in realtà, immaginano soltanto, per un'eccessiva reattività nei confronti della parte malata: «Car il ne vient que d'une grande apprehension de la douleur extreme, qui estoit en la partie au parauant»⁽³³⁾. L'inattendibilità delle presunte sensazioni riguardanti parti ormai morte, sebbene ancora comprese nel corpo vivente, è confermata dalle sensazioni che gli amputati ritengono di provare in parti che, invece, sono state effettivamente amputate. Si tratta della prima, famosa descrizione della cosiddetta 'sindrome dell'arto fantasma'^(34,35):

"De ce faux sentiment auras argument manifeste apres l'amputation des parties mortifiées. Car les patientz long temps apres l'amputation faicte disent encore sentir douleur és parties mortes et amputées: et de ce se plaignent fort, chose digne d'admiration, et quasi incredible à gentz, qui de ce n'ont experience"^(36,37).

L'esperienza, così importante per Paré, ci assicura di questa incredibile condizione. Va osservato che questa descrizione è in contrasto netto con la sua stessa definizione del dolore nel *De medicaments*: il dolore richiede le cause efficienti, ossia l'alterazione subita o la «solution de continuité»; richiede altresì che la parte a cui sono connesse queste sensazioni sia ancora capace di sensazione («soit sensible»); e in terzo luogo, "qu'il se face apprehension de ladite alteration ou solution de continuité. Autrement si l'on n'apperçoit point les causes de douleur, nonobstant la sensibilité de la partie, douleur ne se sera point"⁽³⁸⁾.

Si ripresenta qui, in modo pur diverso da quanto abbiamo incontrato in Aristotele e Galeno, il disallineamento tra l'evidenza e la riflessione. Che siamo su uno spartiacque intellettuale lo mostra però un altro famoso chirurgo francese, Laurent Joubert, il quale, scrivendo sullo stesso tema trent'anni dopo, recupera la nozione aristotelico-galenica della parte morta come parte in senso equivoco, ma al tempo stesso sostituisce a quella classica un'esemplificazione significativa. Non più flauti di pietra e mani di legno, infatti, ma protesi chirurgiche:

"veu mesmemens que tels membres amputez n'ont plus de vie, ny de sentiment: et pour en parler proprement, ne sont plus membres sinon par equivocation, tout ainsi qu'un oeil de verre, un nez d'argent, un bras de fer, une jambe de bois, etc."⁽³⁹⁾.

Joubert azzarda anche una spiegazione del fenomeno. Escluse «alienation» e «imagination fauce», formula un'ipotesi che sta a mezzo tra anatomia galenica e fisiologia meccanica: lo spirito 'sensifico', ossia il fluido sottile che si muove nei nervi, dirigendosi verso le parti amputate giunge al limite dell'amputazione e rimbalza indietro, producendo come una riflessione delle parti amputate tal quale in uno specchio. Tale riflessione inganna il 'senso interno', ossia il luogo di confluenza delle sensazioni esterne, portandolo a collocare il dolore al di là dell'estremità del moncone, così come lo specchio fa vedere le cose come se fossero al di là della propria superficie¹:

"Est-ce point que l'esprit sensifique, discourant par les nerfs, represente le sentiment des parties retranchées, ausquelles il souloit influer et s'estendre? Ores qu'il ny peut parvenir, il fait une reflexion à l'endroit du retranchement: auquel estant vrayement la douleur, ce neantmoins y est causé un ressentiment de mal aux parties qui souloient estre: Ou bien la susdicte

¹ Una spiegazione ripresa tra gli altri dal famoso medico tedesco Wilhelm Fabricius von Hilden nella terza centuria delle sue *Osservazioni*^(40,41).

reflexion, faict comme en un miroir, certaine representation des parties retranchées: ausquelles par consequent est attribuée la douleur, qui n'est qu'au lieu ou se fait le rabbat. Adonc le sens commun (centre des autres, et juge commun ou superieur) se laisse abuser à tel faux sentiment⁽⁴²⁾.

Del dolore delle parti mancanti si discuterà per tutto il secolo XVI: sarà chiamato «dolore immaginario»², o «sensatio paradoxa»⁽⁴⁵⁾. Appare anche nelle opere di un filosofo, Descartes, di cui è noto il contributo alla formazione di un nuovo impianto delle scienze della vita. In un trattato che lascerà inedito, l'*Homme*, in cui offre una coerente trattazione meccanicista della fisiologia umana, Descartes si serve dell'espedito di supporre che il corpo di cui sta parlando «non sia altro che una statua o macchina di terra che Dio forma espressamente per renderla il più possibile simile a noi», tanto da mettervi «all'interno tutti i pezzi (*pièces*) che si richiedono per fare sì che cammini, mangi, respiri», ossia che «imiti» tutte le funzioni del nostro corpo che si può ritenere «procedano dalla materia e non dipendano che dalla disposizione degli organi»⁽⁴⁶⁾. Non parti, ma 'pezzi': qui abbiamo, in apparenza, un pieno rovesciamento del modello classico.

Descartes richiama «orologi, fontane artificiali, mulini e altre macchine simili le quali, pur non essendo fatte che da uomini, nondimeno hanno la forza di muoversi da sé in parecchie maniere diverse», per dire che in fondo questa macchina di divina produzione non gli sembra eccedere la capacità del suo lettore di concepirne i movimenti. Non si metterà, dice, a descrivere le ossa, i nervi, i muscoli, le vene, le arterie, lo stomaco, il fegato, la milza, il cuore, il cervello, «né tutti gli altri diversi pezzi di cui essa deve essere composta, poiché li suppongo del tutto simili alle parti del nostro corpo che hanno gli stessi nomi»: anche le parti microscopiche «potrò farvele conoscere più facilmente e più chiaramente, parlandovi dei movimenti che ne dipendono», cioè descrivendone le funzioni che vi si compiono, lo scopo meccanico, potremmo dire, di ciascuna di esse⁽⁴⁷⁾. Il paragone con le macchine idrauliche, quali «potete aver visto nelle grotte e nelle fontane che sono nei giardini dei nostri re»⁽⁴⁸⁾, ritorna per spiegare il funzionamento dei diversi apparati organici e, in particolare, del sistema nervoso, in cui gli impulsi sono trasmessi per il movimento di una materia molto sottile, come un vento o una fiamma, gli 'spiriti animali':

² In una lettera da Bratislava di Paul De Sorbait, medico di corte a Vienna, pubblicata negli atti dell'Accademia Leopoldina⁽⁴³⁾, da alcuni attribuita erroneamente a Paul Amman sulla scorta di Price e Twombly⁽⁴⁴⁾.

"si può benissimo paragonare i nervi della macchina che vi descrivo ai tubi delle macchine di queste fontane, i suoi muscoli e i suoi tendini agli altri diversi congegni e molle che servono a muoverle, i suoi spiriti animali all'acqua che le muove, di cui il cuore è la fonte e le concavità del cervello sono i serbatoi"⁽⁴⁹⁾.

Anche la respirazione e le altre attività naturali e ordinarie, che dipendono dal corso di quegli spiriti, sono «come i movimenti di un orologio o di un mulino che il corso ordinario dell'acqua può rendere continui»⁽⁵⁰⁾. Le parti organiche vanno dunque intese come 'pezzi' meccanici: piccole macchine integrate – o, se si vuole, incorporate – in un complesso macchinario, delle quali si descrive la funzione soltanto nel momento in cui non si possa dettagliarne la struttura e le operazioni; e questa stessa funzione viene descritta esplicitando i movimenti che ne dipendono.

Non vi è dunque differenza tra un organismo umano e la sua replica meccanica, tanto che se ne può concludere che, all'opposto di Aristotele, per Descartes una mano separata e una mano compresa nel corpo vivente non si differenzierebbero se non per la mancanza, nella prima, del principio del movimento che la mantenesse 'viva' e funzionante, ma esse sarebbero, dal punto di vista qualitativo, la stessa 'macchina', non più differenti di quanto differiscano due orologi uguali, uno fermo e uno in movimento.

Descartes è convinto che questa macchina, che ha in effetti un principio autonomo movimento grazie al calore prodotto da una intensa fermentazione avente luogo nel cuore, sia un'entità indipendente dall'anima, nella quale soltanto sono percezione, intelligenza, la vita psichica in generale; che differisce metafisicamente dal corpo come una sostanza da un'altra sostanza. In sue note andate perdute, di cui rimane traccia in appunti presi dalle sue carte da Leibniz, Descartes introduce a questo proposito un argomento peculiare con cui dimostrare che l'anima non è diffusa in tutto il corpo: se così fosse, infatti, "essa corrisponderebbe alle singole parti del corpo, cosicché, tolta una parte del corpo, si toglierebbe anche quella parte dell'anima che seguisse da essa: come nella cetra, tolte certe corde, si tolgono anche certe voci. Ma, al contrario, vediamo che nell'uomo, amputate le braccia, i piedi, le orecchie e simili, rimane tuttavia tutta l'anima, cosicché qualcuno potrebbe avere un braccio tagliato e tuttavia non saperlo"⁽⁵¹⁾.

L'uso filosofico di questo innovativo fatto di esperienza, che la medicina registra da non più di qualche decennio, è in Descartes assai ampio e variegato. Serve anche a corroborare il dubbio iperbolico delle *Meditazioni sulla filosofia prima*:

"Ma, in seguito, molte esperienze hanno a poco a poco distrutto tutta la fede che avevo prestato ai sensi [...] anche su quelli interni: poiché, vi è cosa più intima del dolore? e, tuttavia, ho sentito talora dire da persone mutilate nelle braccia e nelle gambe, che sembrava loro ancora qualche volta di provar dolore nella parte amputata"⁽⁵²⁾.

Nello stesso testo, Descartes dichiara che le «sensazioni di fame, di sete, di dolore, ecc. non sono altro che maniere confuse di pensare, che provengono e dipendono dall'unione, e come dalla mescolanza, dello spirito con il corpo»⁽⁵³⁾. Ora proprio a dipanare un poco questa mescolanza, e a distinguere nel processo della sensazione la sede corporea in cui si verifica uno stimolo dalla sede in cui avviene la percezione corrispondente, Descartes fa intervenire di nuovo (e in forma sempre più circostanziata) il dolore che i pazienti amputati provano nella parte mancante. E qui abbiamo l'incontro esplicito di filosofia e medicina. Fromondus, uno dei miei critici, dice Descartes, si stupisce che io affermi che la sensazione non ha luogo se non nel cervello:

"Ma spero che mi aiuteranno a convincerlo *tutti i medici e i chirurghi*, i quali sanno che coloro a cui sono state amputate le membra, sovente credono di provare dolore in quelle parti di cui mancano. Conobbi un tempo una fanciulla alla quale, perché si facesse trattare più facilmente una ferita grave che aveva in una mano, erano bendati gli occhi ogni volta che il chirurgo la visitava. Amputato che le fu il braccio per fermare la gangrena, furono posti in suo luogo dei panni e per diverse settimane ella non seppe di esserne ormai priva; e tuttavia lamentava vari dolori ora alle dita, ora al metacarpo ora all'avambraccio, dei quali pure mancava, essendo affetti, nel braccio, quei nervi che prima scendevano dal cervello a quelle parti. Il che certamente non sarebbe accaduto, se il senso del dolore, o, come si dice, la sensazione, avesse luogo fuori dal cervello"⁽⁵⁴⁾.

I pazienti amputati, quindi, realmente provano dolore, e sentono altresì erroneamente che il dolore provenga da quelle parti. Descartes, nei *Principi di filosofia*, presenta questo stesso caso e ne offre la spiegazione fisiologica nei termini seguenti, strettamente meccanici:

"Del che non si potrebbe dare altra ragione, se non che i nervi che prima scendevano dal cervello alla mano, e ora finivano nel braccio, presso il gomito, vi erano mossi nello stesso modo in cui avrebbero dovuto esserlo prima nella mano per far provare all'anima posta nel cervello la sensazione di questo o quel dito dolente. E ciò mostra evidentemente che il dolore della

mano non è sentito dall'anima in quanto è nella mano, ma in quanto è nel cervello"⁽⁵⁵⁾.

Si tratta di un meccanismo non così differente da quello proposto in termini più precisi ma, come abbiamo visto, anche più ingenui, da Joubert. Il contesto complessivo è però diverso e più ardito: in un certo senso, per Descartes, nulla è specificamente 'vivente'; dunque siamo a un tempo oltre e al di qua di Paré e Joubert. La distinzione tra parte vivente e parte morta è data qui semplicemente dall'effettiva separazione, ma, anche in questo caso, non ha valore qualitativo. Una mereologia del vivente che era durata millenni, rimanendo intatta nel suo impianto fondamentale anche quando fu sottoposta alle minuziose discussioni logico-metafisiche della analitica medievale, da Abelardo a Tommaso⁽⁵⁶⁾, sembra essersi sgretolata.

Va detto che anche in anni molto recenti, proposte teoriche sulle parti del vivente possono, dal punto di vista filosofico, rifarsi espressamente ad Aristotele. Si veda questo tentativo di mereologia del corpo umano come sistema vivente:

"If an element becomes causally disconnected from its system, as when a heart is refrigerated in the course of a heart-transplant operation, then it ceases to be an element for a certain period of time. As Aristotle expressed it: '[...] no part of a dead body, such I mean as its eye or its hand, is really an eye or a hand'"⁽⁵⁷⁾.

Beware of mereologists, è stato commentato a proposito di un altro tentativo, simile a questo nel far prevalere le ragioni 'filosofiche' su ogni altra esigenza. È significativo, detto incidentalmente, che George Khushf, nel saggio così intitolato, muove dall'esempio concreto del trapianto di cuore⁽⁵⁸⁾, mentre nei lavori di mereologia del corpo umano o vivente, nell'odierno campo filosofico, dominano le discussioni sul trapianto di cervello (integrale e parziale!), intese come strumento per valutare i criteri di identità individuale. Ma abbiamo ampiamente visto come sia contingente il rapporto tra concettualizzazione e datità storiche, tecniche, a volte anche scientifiche, cioè apparentemente già concettualizzate.

Da Descartes si dipartono due possibili sviluppi nella concezione filosofica e scientifica del vivente: quello di Malpighi e Leibniz porta verso un'intensificazione del meccanicismo, in cui le parti organiche sono macchine microscopiche e di illimitata complessità, o sono composte da macchine siffatte; l'altro, con Kant, porta al recupero teleologico della funzione come preconditione per ogni conoscenza, anche riduzionistica, delle parti stesse. Ma l'esigenza odierna di ridefinizione della comprensione

delle parti viventi, e della loro differenza dalle parti morte, è dovuta a tutt'altri sviluppi: la biochimica, se non produce con chiarezza una nuova mereologia del vivente, mette in discussione quella tradizionale a tutti i livelli; mentre ormai la vita delle parti fuori dal corpo vivente è non soltanto possibile, ma indispensabile alla pratica chirurgica.

BIBLIOGRAFIA

1. Aristotele. *Part. an.* I, 1; 642a7-9; *Opere biologiche*, a cura di D. Lanza, M. Vegetti. Utet, 1971, Torino, p. 569.
2. Aristotele. *Part. an.* 1.1, 639b24-27, 642a11-13; *Met.* 5.5, 1015b9-15.
3. Aristotele. *Part. an.* I, 3; 643a25.
4. Campanella S. *Sulla necessità ipotetica delle sostanze naturali individuali in Aristotele*. Lexicon Philosophicum, 2013; 1: 91-121.
5. Charles D. *Aristotle on Hypothetical Necessity and Irreducibility*. Pacific Philosophy Quarterly, 1988; 69: 1-53.
6. Tipton JA. *Philosophical Biology in Aristotle's Parts of Animals*. Cham (CH), 2014, Springer Int.
7. Aristotele. *Met.* VII, 10; 1035b10-11; *Metafisica*, a cura di C.A. Viano. Utet, 1974, Torino, p. 382.
8. Aristotele. *Met.* VII, 16; 1040b16.
9. Aristotele. *Met.* VII, 10; 1035b23-25; *Metafisica*, a cura di C.A. Viano. Utet, 1974, Torino, p. 382.
10. Aristotele. *Met.* 7.11 1036b26-31 *Metafisica*, a cura di C.A. Viano. Utet, 1974, Torino, p. 386.
11. Aristotele. *Part. an.* I, 1; 640b22.
12. Aristotele. *Part. an.* IV, 12; 694b14; *Opere biologiche*, a cura di D. Lanza, M. Vegetti. Utet, 1971, Torino, p. 728.
13. Aristotele. *Part. an.* II, 1; 646b10-14; *Opere biologiche*, a cura di D. Lanza, M. Vegetti. Utet, 1971, Torino, p. 588.
14. Aristotele. *Meteor.* IV, 12; 390a7-b2; *Meteorologica*, a cura di L. Pepe. Guida, 1982, Napoli, p. 176.
15. Aristotele. *Meteor.* IV, 12; 389b28-390a4; *Meteorologica*, a cura di L. Pepe. Guida, 1982, Napoli, p. 175, modif.
16. Aristotele. *Part. an.* I, 1; 640b29-35; *Opere biologiche*, a cura di D. Lanza, M. Vegetti. Utet, 1971, Torino, p. 563-64.
17. Aristotele. *Part. an.* I, 1; 640b35-641a5; *Opere biologiche*, a cura di D. Lanza, M. Vegetti. Utet, 1971, Torino, p. 564.
18. Aristotele. *De gen. et corr.* I, 5; 321b31-32; *La generazione e la corruzione*, a cura di M. Migliori, L. Palpacelli. Bompiani, 2013, Milano, p. 55.
19. *Cornelii Celsi De Medicina*. Florentiae a Nicolao [Laurentio] impressus Anno Salutis MCCCCLXXXVIII
20. Gabriel RA. *Man and Wound in the Ancient World*, Potomac Books, 2012, Washington (D.C.), pp. 175-176.
21. Galeno. *De usu part.* I, 1; *Opere scelte*, a cura di I. Garofalo, M. Vegetti. Utet, 1978, Torino, p. 319.

22. Galeno. *De usu part.* I, 2; *Opere scelte*, a cura di I. Garofalo, M. Vegetti. Utet, 1978, Torino, p. 319.
23. Galeno. *De usu part.* I, 4; *Opere scelte*, a cura di I. Garofalo, M. Vegetti. Utet, 1978, Torino, p. 323.
24. Galeno. *De usu part.* I, 10; *Opere scelte*, a cura di I. Garofalo, M. Vegetti. Utet, 1978, Torino, p. 332.
25. Paré A. *Les oeuvres*. Veufve de C. Rigaud et C. Obert, 1633⁹, Lyon, p. 897.
26. Paré A. *Les oeuvres*. Veufve de C. Rigaud et C. Obert, 1633⁹, Lyon, p. 899.
27. Paré A. *Les oeuvres*. Veufve de C. Rigaud et C. Obert, 1633⁹, Lyon, p. 900.
28. Paré A. *Les oeuvres*. Veufve de C. Rigaud et C. Obert, 1633⁹, Lyon, p. 900.
29. Paré A. *Les oeuvres*. Veufve de C. Rigaud et C. Obert, 1633⁹, Lyon, p. 900.
30. Paré A. *Les oeuvres*. Veufve de C. Rigaud et C. Obert, 1633⁹, Lyon, p. 900.
31. Paré A. *Les oeuvres*. Veufve de C. Rigaud et C. Obert, 1633⁹, Lyon, p. 68.
32. Paré A. *Les oeuvres*. Veufve de C. Rigaud et C. Obert, 1633⁹, Lyon, p. 847.
33. Paré A. *La maniere de traicter les playes faictes tant par hacquebutes, que par fleches*. Par la veuve Iean de Brie, 1551, Paris, p. 58.
34. Finger S. *Five Early Accounts of Phantom Limb in Context: Paré, Descartes, Lemos, Bell, and Mitchell*. *Neurosurgery*. 2003; 52: 675-686.
35. Price DB, Twombly NJ. *The Phantom Limb Phenomenon: a medical, folkloric, and historical study. Texts and translations of 10th to 20th century accounts of the miraculous restoration of lost body parts*. Georgetown U.P., 1978, Washington.
36. Paré A. *La maniere de traicter les playes faictes tant par hacquebutes, que par fleches*. Par la veuve Iean de Brie, 1551, Paris, p. 59.
37. Paré A. *Les oeuvres*. Veufve de C. Rigaud et C. Obert, 1633⁹, Lyon, p. 358.
38. Paré A. *Les oeuvres*. Veufve de C. Rigaud et C. Obert, 1633⁹, Lyon, p. 830.
39. Joubert L. *Traicté des arbusades, contenant la vraye essence du mal, et sa propre curation*. P. l'Huillier, 1570, Paris, c. 63r.
40. Fabricius von Hilden W. *Observationum et curationum cheirurgicarum centuria tertia*. Typis Hieronymi Galleri, 1614, In nobili Oppenheimio.
41. Fabricius von Hilden W. *Observationum et epistolarum chirurgico-medicarum centuriae*, ed. J.S. Henninger. Typis et sumptibus J. Beckii, 1717, Argentorati, III, 14, p. 32.
42. Joubert L. *Traicté des arbusades, contenant la vraye essence du mal, et sa propre curation*. P. l'Huillier, 1570, Paris, 63v.
43. De Sorbait P. *Observatio XVI. Dolor imaginarius*. In: "Miscellanea Curiosa Medico-Physica Academiae Naturae Curiosorum, sive Ephemeridum Medico-Physicarum Germanicarum Curiosarum Annus Secundus, Anni scilicet MDCLXXI", 1688: 32, Sumpt. J. Fellgibeli, Francofurti et Lipsiae.

44. Lemos A. *The Phantom Limb: an 18th-Century Latin Dissertation. Text and translation, with a medical-historical and linguistic commentary*, ed. by D.B. Price, N.J. Twombly. Georgetown U.P., 1972, Washington.
45. Camerarius RJ (praes.) Wunderlich JJ (resp.). *Paradoxa sensatio, sive dolor membri amputati*. Reisius, 1693, Tubingae.
46. Descartes R. *Œuvres*, éd. C. Adam, P. Tannery (d'ora in poi: AT). Vrin, 1973-1976, Paris, vol. XI, pp. 119-120; *Opere scientifiche*, a cura di G. Micheli. UTET, 1966, Torino, pp. 57-58.
47. Descartes R. AT XI, 120-121; *Opere scientifiche*, a cura di G. Micheli. UTET, 1966, Torino, p. 58.
48. Descartes R. AT XI, 130; *Opere scientifiche*, a cura di G. Micheli. UTET, 1966, Torino, p. 72.
49. Descartes R. AT XI, 131; *Opere scientifiche*, a cura di G. Micheli. UTET, 1966, Torino, p. 73.
50. Descartes R. AT XI, 131; *Opere scientifiche*, a cura di G. Micheli. UTET, 1966, Torino, p. 73.
51. Descartes R. AT XI, 649; *Opere filosofiche*, a cura di E. Garin. Laterza, 1992, Roma-Bari, vol. II, p. 504.
52. Descartes R. *Med.* VI; AT 7, 76-77; *Opere filosofiche*, a cura di E. Garin. Laterza, 1992, Roma-Bari, vol. I, p. 71.
53. Descartes R. *Med.* VI; AT 7, 81; *Opere filosofiche*, a cura di E. Garin. Laterza, 1992, Roma-Bari, vol. I, p. 75.
54. Descartes R. Lettera a Plempius per Fromondo, 3 ottobre 1637; AT 1, 420 (corsivo mio).
55. Descartes R. *Pr. Phil.*, IV, 196; AT VIII, 320; AT IX, 615; *Opere filosofiche*, a cura di E. Garin. Laterza, 1992, Roma-Bari, vol. II, pp. 357-58 (modif. secondo il testo latino).
56. Henry DP. *Medieval mereology*. Grüner, 1991, Amsterdam.
57. Smith B, Papakin I, Munn K. *Bodily Systems and the Modular Structure of the Human Body*. In "Ontologies in Medicine", ed. by D.M. Pisanelli, 2004: 39-63, IOS Press, Amsterdam, p. 48.
58. Khushf G. *Beware of Mereologists Bearing Gifts: Prolegomena to a Medical Metaphysics*. *Theoretical Medicine and Bioethics*. 2013; 34: 385-408.

LA MORTE DELLE PROTEINE DEL CERVELLO

Davide Schiffer

Centro Ricerche, Fondazione Policlinico di Monza
Mail: davide.schiffer@unito.it

Parole chiave: *Memoria*
Pensiero
Memory specific proteins
Post mortem

Key words: *Memory*
Thought
Memory specific proteins
Post mortem

Riassunto

L'autore analizza i possibili meccanismi che costituirebbero il substrato organico delle funzioni mnesiche e cognitive. Le ipotesi sono due: in un caso memoria e pensiero sono il frutto di una continua fluttuazione di segnali nelle rete neuronale; nell'altro sono il prodotto delle memory specific proteins contenute nei neuroni dell'ippocampo. Se nel primo caso la morte del corpo coinciderebbe con quella delle funzioni cognitive e mnesiche, nel secondo caso ci sarebbe, invece, un lasso di tempo tra la morte dell'organismo e il deterioramento della componente proteica substrato della memoria. L'autore si interroga allora sulla possibilità di una temporanea persistenza di pensieri e emozioni post mortem.

Abstract

The author analyzes the possible mechanism that constitute the organic substratum of cognitive and memory functions. The hypotheses are two: in one case, memory and thought are the result of a persistent fluctuation of signals in the neural networks, in the other case they are the product of memory specific proteins in the 'hippocampus' neurons. In the first case, the death of the body would correspond with that of cognitive and memory functions, in the second case, there would be instead a length

of time between the death of the organism and the decay of the memory specific proteins. The author inquires into the possibility of a temporary persistence of thought and emotion post mortem. Sulla morte cellulare in un organismo vivente sappiamo tutto. Le cellule muoiono per apoptosi, per necrosi, per autofagia e sui loro meccanismi non abbiamo molti segreti. L'unica incognita che ci pesa è che non riusciamo a far morire le cellule del cancro, o per lo meno a farle morire tutte in modo da guarirne.

Tutte le cellule muoiono, con tempi diversi, quando muore l'organismo, mentre possono morire singolarmente o in insiemi anche quando non muore l'organismo. Nel primo caso si instaura il rigor mortis tre ore dopo la morte, dovuto alla scissione di ATP in ADP+P che non può essere rigenerato. Le proteine si scindono in aminoacidi e poi questi degradano. Si creano ponti chimici fra le proteine, actina e miosina. Compare l'autolisi, si accumula CO₂, aumenta l'acidità, si rompono le membrane e dai lisosomi escono enzimi che attaccano le proteine.

Nella morte dell'organismo, le cellule vanno incontro a morte per mancanza di O₂, di glucoso e di sostanze nutritizie, ma questo non avviene improvvisamente per tutte; le cellule si distribuiscono secondo una sensibilità differenziata rispetto a mancanza di O₂, glucoso etc. Tutto ciò perché nella vita cellulare quello che conta di più sono il metabolismo energetico, le proteine e il DNA. Il primo fornisce l'energia, le seconde sono responsabili della morfogenesi autonoma e il terzo della invariabilità. Un esempio di successione di eventi nell'organismo dopo cessazione della funzione cardiaca è il seguente: mancanza di O₂ (non re-sintesi di ATP), sensibilità cellulare differenziata, tempo di traduzione della morte, tempo di autolisi, modificazione delle proteine (COOH, NH₂, SH, -SS-), iper-cromatosi nucleare, mitosi portate a termine.

Uno degli argomenti che mi ha sempre attratto è come si comportano le proteine della memoria e, quindi, la funzione di memoria nella morte dell'organismo, sempre che la base proteica di questa continui ad essere sostenuta⁽¹⁾. Sappiamo che la memoria a breve termine dipende da una modificazione funzionale delle sinapsi, mentre quella a lungo termine, la cosiddetta consolidazione della memoria, dipende dall'attivazione di geni particolari che determinano una sintesi proteica dalla quale dipende la plasticità sinaptica e cioè la modificazione anatomica delle sinapsi. Il processo interessa l'ippocampo con passaggio alla corteccia frontale.

Altre interpretazioni sono state date in alternativa o in associazione a quella appena ricordata. Importante è che i meccanismi invocati sono gli stessi che stanno alla base dell'origine del pensiero, con le stesse incertezze. Ferma restando la plasticità sinaptica, le funzioni cognitive sono viste come espletate a livello di reti neuronali in cui i neuroni potrebbero avere la sola funzione di generare potenziali elettrici attraverso il metabolismo energetico e trasmettere segnali. Altre ipotesi invece sostengono la primarietà del livello intra-neuronale e la possibilità che gruppi insostituibili di neuroni "complessi" siano i portatori di cognizioni elementari. Vi sarebbe cioè un dualismo nell'interpretazione del substrato organico delle funzioni mnesiche e cognitive.

Nella prima ipotesi, la memoria, così come il pensiero, sono stati concepiti come frutto di una continua fluttuazione di segnali nelle rete neuronale. Si pensi solo alla selezione dei neuroni di Edelman. E' stato introdotto il termine di "connettoma", sulla falsariga del "genoma", "proteoma" e altre denominazioni, per indicare la totalità delle connessioni tra neuroni del sistema nervoso⁽²⁾. Esso comprende i neuriti, dendriti, spine dendritiche, sinapsi con tutto quello che sappiamo sulla specializzazione morfo-funzionale dei neuroni, la generazione e trasmissione di segnali, le spikes etc.

Nella seconda ipotesi, si dà risalto alle "memory-specific proteins" e si ipotizza nella malattia di Alzheimer un annullamento immunologico di proteine specifiche in neuroni dell'ippocampo, denominati place cells responsabili dell'immagazzinamento della memoria, mentre il corpo cellulare agirebbe solo nella memoria in corso di processazione. Questa osservazione è stata compiuta nei dendriti con uno speciale microscopio a fluorescenza in vivo. Da tenere presente che la questione delle proteine nei dendriti nel neurone post-sinaptico ha una lunga storia e altre proteine sono state chiamate in causa come RbAp48 o la Orb2.

Ma se fossero le proteine le vere responsabili, come si comporterebbe la memoria con la morte? Cosa succederebbe alle cellule substrato di memoria quando a morire sia l'organismo? Il primo evento verificabile dopo la morte è l'autolisi (auto dissoluzione) e vi è un tempo fra la morte e l'inizio dell'autolisi in cui le proteine non sono intaccate. Questo lo sappiamo, specie se procediamo alla fissazione dei tessuti con liquido di Bouin. Nelle sezioni istologiche, anche dopo fissazione, si possono svelare ancora i gruppi COOH e NH₂, il gruppo fenolico della tirosina, il gruppo sulfidrilico SH della cisteina, i legami -SS- della cistina.

Un'esperienza viene dalla coltivazione in vitro delle cellule. Vi è un tempo x fra il prelievo di un frammento di tessuto, staccato da un organo, entro cui le cellule messe in coltura vivono. Questo tempo è variabile e per le cellule cancerose può anche essere di molte ore. Dunque sappiamo che la funzione proteica può essere mantenuta per un certo tempo dopo la morte dell'organismo o per separazione di cellule dall'organismo. Cosa succede con la loro funzione?

Non conosciamo il punto di incontro fra la soggettività e il biologico, come ha detto Erich Kandel⁽³⁾ e quindi l'ultimo confine fra le cartesiane res cogitans e res extensa, anche se la prima si è ridotta a favore della seconda negli ultimi decenni scientifici. Possiamo supporre che questo punto risieda nelle proteine, ma non riusciamo ad immaginare come si possa articolare il dato, per esempio, ottenuto con la spettrometria di massa, o con qualche nuova

strumentazione che non conosciamo, e un certo ricordo o frammento di pensiero.

Cito un brano tratto dal mio libro *Attraverso il microscopio*⁽⁴⁾. "Non so quanti cervelli umani, di cane, di gatto, di scimmia, di ratto, di topo, di bovini, di suini, di pecora, di cavia, di oca ho visto nella mia carriera. Migliaia. Non ho tenuto il conto. Andavo regolarmente nel Dipartimento di Patologia alle autopsie dei pazienti neurologici deceduti a discutere i reperti con i miei amici patologi. Il momento dell'autopsia, quando il cervello viene estratto dalla cavità cranica è sempre stato per me occasione di raccoglimento, di intensa emozione, di pietà. Vedere l'organo, di colore sui generis, adagiato sul palmo della mano del patologo, inerte e spento, dopo essere stato, lui, per una vita la persona che giaceva in quel momento sul tavolo settorio, mette l'osservatore a confronto con i problemi della morte, dell'universo, della mente, di Dio, dell'essenza della persona umana. Tutta quella ricchezza di strutture macroscopiche, microscopiche a vari livelli di grandezza, molecolari, chimiche etc che portano accumulata una lunga esperienza e che hanno contenuto idee, pensieri, sentimenti ed emozioni, che hanno dato vita a quegli occhi adesso spenti e velati e azione a quelle membra immobili e rigide, non c'è più. O meglio non è più attiva. Mi sono spesso chiesto se nel momento in cui l'individuo muore, visto che poi all'esame istologico-molecolare le varie strutture rimangono visibili, i pensieri e i sentimenti che si sono generati nei neuroni e nelle sinapsi svaniscono o vi rimangono racchiusi come immobilizzati, tanto da poter essere visti non dico al microscopio ma con qualche mezzo che il progresso scientifico ci fornirà? O che possa essere così, almeno per un po' di tempo? O che invece la struttura senza la funzione non è più niente? Viene a mancare il soffio vitale caro ai greci. La clinica neurologica, la neurofisiologia e le neuroscienze cognitive ci hanno detto come funzionano i neuroni e le sinapsi e sappiamo tutto sulla elettrofisiologia cellulare, sui trasmettitori, su come si propaga lo stimolo nervoso e qual'è la relativa biologia molecolare. Tuttavia non sappiamo come si genera il pensiero, anche se sappiamo che dove i neuroni sono attivi lì aumenta il flusso di sangue e si scinde o si rigenera l'ATP. Questo ce lo ha insegnato la risonanza magnetica a diffusione. Tuttavia Kandel ha ribadito che la congiunzione fra l'atto neurale e la soggettività non lo conosciamo [...]." D'accordo, ma è così strano, visto che l'esperienza comunque incide sull'anatomia, pensare che i pensieri lascino una traccia? Non mi sembra; come pure non mi sembra meno strano che una volta decomposta la sostanza nervosa non possa più contenere frammenti di pensieri e sentimenti, anche se fuori dal flusso vitale.

BIBLIOGRAFIA

1. Schiffer D. *L'inafferrabile presente e l'onda lunga del passato*. Golem Edizioni, 2016, Torino. (in corso di stampa).
2. Seung S. *Connettoma. La nuova geografia della mente*. Codice, 2013, Torino.
3. Kandel E. *Alla ricerca della memoria*. Codice, 2005, Torino.
4. Schiffer D. *Attraverso il microscopio. Neuroscienze e basi del ragionamento clinico*. Springer, 2011, Milano, (pp. 185-86).

**MORIRE È UNO SPRECO DI TEMPO?
LA MORTE TECNICA E LE SUE CONTROINDICAZIONI
FILOSOFICHE**

Davide Sisto

Dipartimento di Filosofia e Scienze dell'Educazione dell'Università di Torino
E-mail: da.sisto@gmail.com

Parole chiave: *Morte*
Vita
Male Morale
Natura

Key words: *Death*
Life
Moral Evil
Nature

Riassunto

Il presente saggio prende le mosse da una provocazione di Gunther Anders, il quale definisce la morte come spreco di tempo. Questa concezione del morire è strettamente collegata all'idea che vivere equivalga a funzionare e che gli esseri umani debbano diventare entità meccaniche. Una volta messe in luce le conseguenze negative di questo modo di pensare, soprattutto all'interno della relazione medico-paziente, il saggio intende ripensare l'etica della cura a partire da una concezione della vita in cui la morte svolge un ruolo fondamentale e imprescindibile.

Abstract

The starting point of this essay is one of Günther Anders' provocative statements, that defines death as a waste of time. This conception of dying is tightly related to the idea according to which living means functioning, and human beings should become mechanical entities. Once the negative consequences of this way of thinking have been laid out, especially in the relationship between doctor and patient, this essay wants to rethink the ethics of cure moving from a conception of life where death plays a fundamental and needful role.

Il più scandaloso degli sprechi: la morte come male morale

Nel secondo volume – pubblicato tra il 1979 e il 1980 – della sua opera principale, *L'uomo è antiquato*, Günther Anders sostiene polemicamente che il XX secolo, volto all'onnipotenza del progresso, considera inammissibili tutti gli eventi estranei al fare, quindi non utilizzabili in qualche modo per la produzione di oggetti materiali. «Il fatto che si diano ancor sempre avvenimenti che esistono semplicemente in sé e per sé e non servono neppure come materiale o fonte di energia è per noi uomini d'oggi il più scandaloso degli sprechi»⁽¹⁾. Tra questi avvenimenti si distingue in particolar modo la morte, lo spreco di tempo per eccellenza all'interno del vorticoso flusso di produzione e smaltimento con cui viene delineata la prassi quotidiana delle nostre esistenze. Un flusso che rende inavvertito da tutti – come scrive Philip Larkin nella poesia *Vecchi scemi* – il frenetico salutarsi dei singoli pezzi che ci compongono, prossimi a frantumarsi quando la morte ci viene a far visita^(2,3). Anders, a proposito, non esclude che, prima o poi, si trovi il modo di trasformare il frantumarsi dei cittadini in energia o di ricavarne qualche profitto.

Cinica provocazione – a primo acchito – in linea con il carattere generalmente disincantato del pensiero filosofico di Anders, l'idea del morire come spreco di tempo assume invece un suo realistico significato se inserita all'interno di un contesto socio-culturale che fa equivalere il vivere al funzionare e, di conseguenza, il curare al riparare. Dal Dopoguerra in poi si diffonde, infatti, in Occidente la convinzione che al concetto di vita vada applicato il sistema di rappresentazione delle macchine costruite con raziocinio dalla mente umana. Tale sistema, su cui si basa l'atteggiamento riduzionistico incentrato sulla risoluzione razionalistica di ogni problema (il fatto X è l'effetto specifico Y di una causa altrettanto specifica Z), non è altro se non il prodotto principale di una specie di “monismo tecnologico” con cui l'uomo cerca di sconfiggere scientificamente la morte. Il monismo tecnologico consiste, di fatto, nell'eliminare con coscienza le differenze tra le azioni umane, che producono determinati effetti su ciò che accade nel mondo, e gli eventi o processi biologici indipendenti, ritenuti almeno fino alla metà del XX secolo gli unici responsabili delle malattie e delle morti degli individui⁽⁴⁾. Nel momento in cui scompaiono queste differenze, diventa proibitivo tracciare il confine che separa le cause “naturali” dalla responsabilità umana in merito agli eventi della vita, quindi dal possibile errore dell'uomo in relazione alle singole morti.

Ne consegue l'obiettivo di applicare l'etica e la morale al processo biologico della morte. Si attribuisce, cioè, un valore morale negativo alla morte, il cui rapporto con la vita comincia a essere regolato dalla dialettica di

giusto e ingiusto, dialettica non necessariamente riconducibile a motivazioni di carattere religioso. Vivere è giusto, morire è ingiusto: non è più contemplabile una morte naturale, quale evento o processo del tutto indipendente dalle attività dell'uomo e implicito nelle leggi stesse della vita. L'unica forma di giustizia ammessa è quella che permette a ogni individuo, in quanto essere vivente, di vivere a tempo indeterminato; l'interruzione della vita viene, pertanto, interpretata come la più radicale delle ingiustizie che possano capitare a un essere umano. Morire è imprescindibilmente un male e un errore, a cui l'uomo è obbligato a porre rimedio con tutti gli strumenti medici e tecnologici a disposizione, mirando al conseguimento del livello massimo di piacere. Tale livello coincide con una situazione ideale in cui il piacere è costante, privato di ogni dolore e imperfezione.

Il monismo tecnologico, in definitiva, attribuisce all'uomo – illusoriamente – un ruolo attivo nella dialettica vigente tra la vita e la morte. Stabilito che morire non è giusto, occorre che l'uomo ripristini a tempo indeterminato una condizione di giustizia, tale da farci conseguire nel corso della vita una perfezione e una positività completamente prive di imperfezioni e mancanze, dunque in linea con il principio meccanico del funzionamento.

Va detto che, da un punto di vista emotivo, è del tutto legittimo e comprensibile associare la propria morte o quella delle persone amate all'ingiustizia, assegnando così un significato morale negativo al morire. Tutti vorremmo, anche solo per un banale istinto di autoconservazione, vivere il più a lungo possibile e tenere strette a noi – per sempre – le persone a cui vogliamo bene. La morte, in questo senso, è l'evento più drammatico e doloroso che si possa immaginare, ciò che scalfisce la promessa e la speranza della continuità, a cui ci affidiamo giorno dopo giorno. Al tempo stesso, l'idea che la morte sia un male radicale che l'uomo ha il dovere di sconfiggere non è certo una peculiarità del mondo contemporaneo, per usare un eufemismo, come dimostrano già solo i miti di Prometeo e di Gilgamesh. Tuttavia, a partire dalla seconda metà del Novecento, l'equivalenza tra la morte e il male morale, nonché tra il morire e lo spreco di tempo, si radicalizza in Occidente a causa di innumerevoli ragioni culturali, sociali, filosofiche, ecc.:

1) in primo luogo, lo sviluppo del processo di secolarizzazione svuota gradualmente il morire di qualsivoglia significato religioso, marginalizzando da un punto di vista sociale, politico ed economico la visione simbolica della natura e del mondo;

2) in secondo luogo, le innovazioni tecnologiche, scientifiche e mediche del Novecento permettono di migliorare costantemente la qualità e la durata della vita delle persone, parcellizzando contemporaneamente la morte in tante piccole morti e allontanandola via via dalle nostre vicende quotidiane. Se per i medici dell'Ottocento il problema più impegnativo era non scambiare per morto un uomo ancora vivo, oggi il rischio maggiore che corre il mondo della medicina è quello di ritenere viva una persona che di fatto è già morta;

3) in terzo luogo, le leggi del capitalismo neoliberale, strettamente collegate a una dominante disforia economica, la quale spinge la società ad accumulare in modo acritico cose e a dotare di virtù il concetto di quantità, rappresentano il motivo principale dello sviluppo di malattie della tristezza come la depressione, le quali sono strettamente correlate all'incapacità odierna di comprendere il ruolo della sofferenza, del limite e delle imperfezioni all'interno della vita⁽⁵⁾.

Questi tre aspetti culturali, sociali e filosofici, a cui se ne aggiungono molti altri di natura variegata, in primis la rimozione socio-culturale del morire, nel momento in cui ci spingono nella direzione di una vita confortevole e contraddistinta dal minor numero di fatiche possibili, creano la cornice esistenziale perfetta per negare alla morte il riconoscimento di un ruolo nevralgico in relazione al piacere e alla vita. Ciò che conta è soltanto il possesso del piacere e la contemporanea eliminazione del dolore e, parallelamente, il possesso della vita e la contemporanea eliminazione della morte. Ne derivano due conseguenze fondamentali, su cui ci concentreremo nei paragrafi successivi:

a) la traduzione del rapporto tra vita e morte in termini oppositivi, di modo che la morte non venga pensata mai come parte integrante della vita e la vita come ciò che è tale perché vi è la morte. Traduzione a cui si accompagna la separazione radicale della malattia dalla salute delle singole persone;

b) la concezione dell'uomo e, in generale, dell'identità soggettiva come entità meccaniche, automatiche, in un certo qual modo assimilabili ai prodotti industriali.

Il divorzio della morte dalla vita: la morte tecnica

L'esclusione reciproca tra la vita e la morte, di modo che la morte sia interpretata semplicemente come assenza di vita e la vita sia considerata teoricamente possibile senza la morte, rappresenta il fondamento primo dell'equivalenza tra vivere e funzionare. Tale esclusione può essere

serenamente affermata a partire dall'idea che l'organismo umano non sia altro che una macchina, applicando in ambito medico l'automazione lavorativa imposta gradualmente, a partire da fine Ottocento, da chi – come, per esempio, Frederick W. Taylor – mirava a bilanciare nelle fabbriche l'introduzione di strumenti artificiali alla progressiva dequalificazione del lavoro operaio⁽⁶⁾.

Un organismo è vivo perché funziona, perché adempie le proprie funzioni resistendo alla morte; è morto, perché non funziona, perché le proprie funzioni non sono state capaci di opporre resistenza. L'organismo è quindi pensato come una macchina, il cui valore intrinseco è racchiuso nella capacità di prestazione, nell'efficienza e nella manutenzione di sé; di conseguenza, la malattia viene concepita come un incidente, un guasto che deve essere necessariamente riparato. Affinché la prestazione organica sia efficace e la manutenzione sia tale da eludere qualsivoglia guasto, l'atteggiamento medico deve essere totalmente incentrato ad attuare su un piano pratico l'imperativo di riparare: far funzionare, cioè, l'organismo a tutti i costi, cercando di controllare la durata della vita e di procrastinare l'ingresso nella morte^(7,8). Come osserva la tanatologa Marina Sozzi, la mentalità del Novecento è contraddistinta da un pensiero di questo tipo: «se il corpo è in panne, lo portiamo dal medico, che in un tempo X (dipende dal tipo di riparazione richiesta) lo riporta alla situazione di partenza»⁽⁹⁾, come succede quando portiamo l'automobile dal meccanico.

Questa rappresentazione meccanica dell'organismo, fondata sui binomi rigidi vivere/funzionare e morire/non funzionare, comporta la crescita esponenziale del ruolo del “tecnico” che, legittimato dalle proprie competenze, «ritiene di avere nel proprio ambito tutti i diritti, compreso, all'occorrenza, quello di decidere della vita e della morte»⁽¹⁰⁾. Alla tecnica spetta, così, il compito di modificare qualsivoglia processo naturale; pertanto si capisce, da una parte, l'ossessione maturata dalla scienza medica, dall'industria della salute e dai mass media per la prevenzione e per la salute, il cui obiettivo principale è combattere la morte e l'invecchiamento all'interno di un ambiente sociale sempre più volto alla sterilizzazione del sentire, in particolare, e del vivere, in generale. Si comprende, dall'altra, il collegamento tra la supremazia dell'uomo tecnico e la scomparsa della morte naturale nella classificazione internazionale delle malattie (ICD-I O), dal momento che quando una persona muore, deve essere per forza a causa di una specifica, contingente malattia⁽¹¹⁾.

Quest'ultimo punto è molto importante poiché mostra come la sempre più diffusa individualizzazione clinica della morte sia il frutto di un'applicazione meccanica della relazione causa-effetto alle varie funzioni vitali. Il decesso di

un individuo non è un evento inevitabile della vita, un processo inscritto nelle leggi della vita che prende piede dall'istante della sua nascita, ma l'effetto specifico di una specifica causa. La morte come concetto o categoria universale è inevitabile, ma ogni suo esempio concreto e particolare è contingente; in tal modo, ci illudiamo che tale contingenza possa essere respinta, differita o addirittura evitata. «La morte – osserva Bauman – è onnipotente e invincibile, ma nessuno dei suoi casi specifici lo è. Tutte le morti hanno delle cause, ciascuna morte ha una causa, ciascuna morte particolare ha la sua causa particolare [...] Non sentiamo di gente che muore di mortalità. Muoiono solo di cause individuali, muoiono perché c'è stata una causa individuale»⁽¹²⁾.

Il prevalere della morte tecnica sul morire trova la sua spiegazione puntuale nella convinzione acquisita che mai nessuno “muore di mortalità” e che, di conseguenza, il decesso di ciascuno ha una sua specifica causa individuale. Quando ha luogo il decesso di una persona, la prima domanda che nasce spontanea è: “di che cos'è morta?”. Ci interessa, cioè, la singola, specifica causa che ha provocato quell'evento speciale, benché morire di per sé – nella sua astrattezza – non sia mai evitabile: la specificità della causa e la natura speciale dell'evento ci danno l'illusoria certezza che a noi non può succedere lo stesso evento determinato dalla stessa causa. Un caso particolarmente significativo del linguaggio comune, di cui mi sono occupato altrove⁽¹³⁾, è quello della persona X che muore a causa di un tumore: in riferimento a ciò, si dice generalmente che la persona X è stata “stroncata da un male incurabile”, un'espressione che conferma in modo chiaro la riduzione della vita a un ingranaggio e l'attribuzione di un valore morale negativo alla malattia e alla morte.

I grandi progressi tecnologici ci hanno – in altre parole – spinto a credere che ogni singolo aspetto della vita sia pervaso dalla responsabilità umana, generando una profonda schizofrenia. Schizofrenia dovuta al fatto che, da una parte, la morte continua a regnare sovrana ma, dall'altra, sembra farlo senza necessità, in modo cioè solo accidentale e contingente. Tutto ciò ha una ricaduta drammatica sulle modalità con cui viene imbastita generalmente la relazione medico-paziente, ricaduta i cui effetti sono ben riassunti dall'ex chirurgo Sherwin B. Nuland nelle parole che seguono:

"Ogni specialista dovrebbe ammettere di avere a volte convinto un paziente a sottoporsi a procedure diagnostiche o terapeutiche in momenti in cui, dato lo stadio della malattia, ciò era al di là di ogni logica e in cui forse sarebbe stato più opportuno lasciare l'Enigma insoluto. Se, di fronte a un malato terminale, un medico fosse in grado di guardare dentro di sé, riconoscerebbe che le sue decisioni e i suoi consigli sono motivati

dall'incapacità di rinunciare a risolvere l'Enigma e ammettere la sconfitta anche quando risulta – teoricamente – ancora possibile trovare una soluzione. Per quanto possa essere premuroso e gentile nei confronti del paziente che ha in cura, egli finisce per mettere da parte tale atteggiamento, perché l'Enigma lo affascina e l'incapacità di risolverlo lo fa sentire debole⁽¹⁴⁾.

Il fascino dell'Enigma e la debolezza provata per l'incapacità di risolverlo, in primo luogo, spingono i medici a distorcere il significato che connota il tradizionale concetto di “dominio” della malattia attribuito alla scienza medica. Questa, invece di pensare il dominio della malattia come conoscenza del suo decorso, in vista di una sua possibile regolamentazione, confonde tale dominio con l'acquisizione di una padronanza arbitraria della vita, volta all'eliminazione radicale del male che genera sofferenza⁽¹⁵⁾. In secondo luogo, tale mix di fascino e debolezza produce l'idea che la qualità dell'assistenza sanitaria debba dipendere dall'applicazione di protocolli basati sull'evidenza e sulla chiarezza, i quali per la loro stessa natura considerano i pazienti alla stregua di «unità standardizzate di malattia», come sostiene Iona Heath nel suo libro *Modi di morire*. Simili protocolli, i cui parametri di giudizio sono quelli della perfezione o della performance, non sono in grado di accogliere «l'unicità delle storie individuali, i valori, le aspirazioni e le priorità particolari di ogni singola persona e il modo in cui cambiano nel corso del tempo. Di conseguenza un intervento razionale basato sull'evidenza può rivelarsi inopportuno, dispendioso e vano»⁽¹⁶⁾. Ciò perché ogni intervento razionale basato sull'evidenza e sui protocolli sembra non voler tener conto della morte come inevitabile conclusione della vita: «sul piano teorico naturalmente – ammette il medico e chirurgo Atul Gawande – sapevo bene che i miei pazienti potevano morire, ma ogni reale evenienza di decesso mi appariva una trasgressione, come se le regole con cui pensavo si stesse giocando non fossero state rispettate. Non saprei dire che gioco avessi in mente, ma in ogni caso era uno al quale noi vincevamo sempre»⁽¹⁷⁾.

L'uomo-macchina nella boutique dei sentimenti confezionati

Il collegamento tra l'idea della morte come spreco di tempo e il concetto di trasgressione con cui si interpreta ogni reale evenienza di decesso prepara il terreno a una concezione dell'essere umano quale entità meccanica e automatica.

Come osserva il sociologo Manuel Castells, sottrarre la morte alla nostra esistenza comporta una tale sovversione del ciclo della vita da rendere la vita «un paesaggio piatto, punteggiato da momenti scelti di esperienze alte e basse, nella boutique interminabile dei sentimenti confezionati»⁽¹⁸⁾. Boutique interminabile dei sentimenti confezionati: l'attribuzione di un valore morale

alla morte e alla sofferenza, a cui si accompagna l'imporsi della morte tecnica sul morire e l'equivalenza tra vivere e funzionare, ha effetti devastanti sul nostro modo di intendere l'uomo e l'identità soggettiva.

All'interno di questa vita-boutique viene rafforzata l'idea che il dolore sia «un momento dell'esistenza in cui nell'individuo viene a fissarsi l'impressione che il suo corpo sia altro da lui»⁽¹⁹⁾, al punto da percepire in sé una dualità intollerabile che lo imprigiona in una carne ribelle, costringendolo alla sofferenza. Si cerca, pertanto, di trovare a una simile situazione una via di fuga razionale. E tale via di fuga consiste nello sviluppare una concezione automatica e meccanica dell'uomo: egli viene visto come la summenzionata unità standardizzata di malattia, in cui evidenza e razionalità rappresentano gli elementi che lo devono descrivere e a cui corrisponde una specie di sistema chiuso, disincarnato e autoreferenziale. Un sistema, cioè, condizionato dall'autonomia totale di una ragione procedurale, con i suoi modelli schematici e con i suoi principi fondati sul meccanismo rigido di causa-effetto, nonché regolato da un modello di pensiero analitico e riduzionista che destituisce completamente di valore conoscitivo la sensibilità, il sentimento, l'immaginazione e la creatività, quali modalità fuorvianti per la strutturazione pedagogica del singolo individuo. Le caratteristiche proprie di ogni individuo devono essere infatti «simmetriche», rispondere cioè a un ordine lineare privo di discontinuità e imperfezioni organiche, nonché slegate da quelle forme di irrazionalità che ci rendono – apparentemente – distratti e scomposti⁽²⁰⁾. L'uomo-sistema chiuso non può, dunque, essere altro che un uomo automatico e autoreferenziale, isolato completamente dai condizionamenti dell'ambiente circostante, quindi senza stimoli e reazioni, la cui vita è votata all'ordine assoluto e al conseguimento quotidiano dell'equivalenza effettiva tra reale e razionale.

Proprio questo tipo di modello umano – tutto evidenza e razionalità – è a fondamento del radicale processo di farmacologizzazione sociale e di medicalizzazione della vita, descritto per esempio da Ivan Illich come iatrogenesi culturale e sociale, che sta creando un notevole dibattito sul piano della filosofia della medicina e che è a fondamento, al tempo stesso, dello sviluppo teorico delle Medical Humanities. Tale dibattito si interroga se sia veramente lecito ambire a una realizzazione concreta di un'equivalenza effettiva tra reale e razionale: siamo proprio sicuri che ogni avvenimento della vita sia l'effetto di una determinata, chiara e ordinata causa? Ragionare in questo modo porta, per esempio, nella direzione della psichiatria biologica o biopsichiatria, la quale non è interessata alla personalità specifica del paziente, nella sua unicità e irripetibilità, né all'architettura olistica della patologia. Essa, fondandosi sul meccanismo di causa-effetto e

sull'equivalenza di reale e razionale, identifica l'azione terapeutica con la descrizione del sintomo e con l'individuazione di una possibile causalità cerebrale, prescrivendo il farmaco correlato o consigliando, al massimo, una psicoterapia cognitivista. Le conseguenze sociali e culturali dell'equivalenza tra reale e razionale, partendo dall'idea di uomo come entità meccanica, non possono che andare nella direzione di quella sorta di "normalizzazione sociale" di cui parla Jean Baudrillard: tutto ciò che non aderisce allo standard richiesto, al protocollo prestabilito, all'evidenza auto-imposta viene considerato come "anormale", favorendo il progressivo sviluppo delle teorie che interpretano la vita in termini quantitativi e non qualitativi⁽²¹⁾. Queste teorie, accostando il complesso al patologico, virano in maniera vigorosa verso l'omologazione sociale e verso una concezione apatica della cura, dalla quale non può che seguire una sempre più problematica incomprensione tra il curante e il curato. Come sottolineano Benasayag e Schmit, la complessità che definisce il carattere proprio del vivente sembra essere diventata patologica. Ma nel momento in cui si accosta la complessità alla patologia, si rimane imprigionati all'interno di una realtà che non è più in grado di farsi carico del dolore e della sofferenza, senza ritenerli competenze esclusive della tecnica con i suoi strumenti razionali⁽²²⁾.

Precarietà e bisogno di mancanza: vivere è morire

Il quadro teorico appena descritto, all'interno di cui matura l'idea andersiana della morte come spreco di tempo è, in questi ultimi anni, al centro del dibattito pubblico in Occidente, coinvolgendo tanto il mondo della scienza e della medicina quanto quello della filosofia. Recentemente, Gian Domenico Borasio, che dirige la cattedra di Medicina Palliativa dell'Università di Losanna, e il già menzionato Atul Gawande hanno sottolineato con una certa preoccupazione – all'interno delle loro ultime monografie – come alla Facoltà di Medicina si studino moltissime materie, tranne la mortalità. I libri di medicina non fanno praticamente riferimento all'invecchiamento, alla fragilità e alla morte: «per come la vedevamo noi e per come la vedevano i nostri docenti – scrive Gawande – obiettivo dell'istruzione universitaria era insegnare a salvare le vite, non a prendersi cura di come finivano»⁽²³⁾.

Modificare questo stato di cose richiede l'arduo impegno di prendere coscienza che "si muore di mortalità", cioè che la morte è un elemento che definisce la vita di per se stessa, e che ogni singolo uomo va valorizzato nella sua unicità, a prescindere da tutti quei protocolli che lo riducono meccanicamente a un'unità standardizzata di malattia. Non c'è modo di comprendere il senso proprio della vita prescindendo dal suo legame con la

fine né c'è modo di capire la salute tenendola separata dalla malattia, come evidenzia Georges Canguilhem con le parole seguenti:

"Le malattie sono crisi della crescita verso la forma e la struttura adulta degli organi, crisi di maturazione delle funzioni di autoconservazione interna e di adattamento alle sollecitazioni esterne. Sono anche crisi nello sforzo intrapreso per eguagliare un certo modello di attività scelta o imposta, e nel migliore dei casi per proteggere valori e ragioni del nostro vivere. Le malattie possono talvolta essere il prezzo da pagare per uomini che sono stati creati viventi senza volerlo e devono imparare col tempo che tendono per forza, sin dalla nascita, a una fine imprevedibile eppure ineluttabile"⁽²⁴⁾.

Creati viventi senza volerlo: per offrire un sostegno efficace alla medicina e alla scienza in generale, il compito del pensiero filosofico in relazione al rapporto tra vita e morte consiste proprio nell'evidenziare, con costanza, come la precarietà delle strutture organiche sia, di fatto, ciò che le rende tali. Non vi è alcunché di organico che non sia precario. La precarietà è uno degli aspetti principali che identifica chiaramente l'essere un organismo vivente, il quale è in vita perché è precario ed è precario perché la sua condizione di essere vivente implica la morte quale suo naturale punto di arrivo. Non è un caso che Anders sottolinei sarcasticamente come l'uomo provi, di fatto, invidia nei confronti delle pesche scioppate in scatola, poiché queste "riescono" ad aggirare la precarietà organica mediante la meccanica riproduzione in serie. Barattano, cioè, la propria specifica identità soggettiva con l'omologazione in più riproduzioni anonime, pur di evitare la morte individuale e conseguire una sorta di eternità. L'equivalenza tra organico e precario è un caposaldo della filosofia di Schelling il quale, nel rappresentare un punto di riferimento decisivo per le scienze della complessità nel XX secolo, mostra come tale precarietà organica dipenda dall'indeterminatezza e dall'incompletezza che appartengono al concetto di vita. Vita è perennemente processo, mai prodotto. E dal suo essere strutturalmente un processo indeterminato e incompiuto deriva una situazione esistenziale all'interno di cui, da una parte, l'equilibrio di ogni singolo individuo è di continuo perturbato e, dall'altra, lo stato di quiete con cui si può annullare tale perturbazione, lungi dall'essere lo scopo agognato, risulta essere invece il pericolo più temuto. La vita, sia in senso generale sia nel senso specifico di ogni singolo essere vivente, altro non è se non fuga dalla staticità della completezza e dallo stato di quiete, dunque ricerca strenua della mancanza, di cui essa si nutre per accentuare ulteriormente il bisogno di mancanza, non per trovare appagamento. Vivere significa, fondamentalmente, eccitare la propria condizione di manchevolezza, la quale va superata in una condizione successiva a sua volta mancante rispetto a quella ulteriormente successiva e

così via. Ecco perché la vita nutre in sé la malattia quale sua fondamentale componente, giacché è il rapporto dialettico che la malattia instaura con la salute a rendere possibile il perdurare costante dell'attività organica frenetica e della lotta ch'essa perpetra contro il corso della natura, il cui esaurimento coincide con la morte⁽²⁵⁾. «Che la si chiami o meno evoluzione – continua Canguilhem – e qualunque sia la spiegazione per la quale si opta, la successione storica di organismi a partire da quella che si chiama oggi l'evoluzione chimica prebiotica, è una successione di viventi condannati a essere solo vitali, a vivere cioè, ma senza garanzie di riuscirci totalmente. La morte è nella vita, e di questo la malattia è il segno. [...] Le malattie sono gli strumenti della vita con i quali il vivente, in questo caso l'uomo, è obbligato a confessarsi mortale»⁽²⁶⁾.

Tenendo conto di quanto è stato appena detto, si comprende l'errore macroscopico di concepire il vivere come funzionare, l'individuo come un'entità meccanica e, quindi, la morte come spreco di tempo. La struttura e l'organizzazione della vita rimandano di continuo a un divenire abitato dalla fine, la quale ne traccia anticipatamente tutti i contorni. L'uomo, così come ogni altro essere vivente, non è condannato a tale divenire; si trova semplicemente al suo interno poiché questo è l'unico modo possibile di essere presente nel mondo.

Prenderne coscienza significa, in primo luogo, ristabilire un rapporto equilibrato con la propria morte, la quale – al di là della fisiologica paura che la sua immagine suscita – può svolgere un ruolo nevralgico per il proprio percorso di crescita e di formazione personale. Colui che diviene limpidamente consapevole che la sua struttura precaria non è un'ingiustizia o una colpa, ma la condizione necessaria per lo svolgimento di tutte le sue attività in vita, può imparare a ridimensionare quella frenesia che, dettata dall'ansia della performance, identifica la vita con la quantità. Proprio qui si nasconde il senso ultimo della famosa affermazione di Montaigne, secondo cui chi impara a morire disimpara a servire, emancipandosi dalle catene della funzionalità a tempo indeterminato⁽²⁷⁾.

In secondo luogo, la definizione della vita a partire dalla morte risulta essere determinante per capire qual è l'autentico compito della medicina e come deve strutturarsi il rapporto tra medico e paziente. Lungi dall'essere un'esigenza d'ordine economico che occorre far valere all'interno di una cornice legislativa, la salute, in quanto «unità spontanea delle condizioni di esercizio di vita»⁽²⁸⁾, include sempre in se stessa la possibilità della disfatta imminente. Tale disfatta, il più delle volte, non dipende in alcun modo dall'arbitrio umano. E questo va ricordato per reimpostare in maniera più equilibrata un'etica della cura volta alla qualità della vita. «Conviene

impegnarsi a guarire gli uomini dalla paura di dover eventualmente sforzarsi di guarire – senza garanzia alcuna di successo – da malattie il cui rischio è inerente al godimento stesso della salute»⁽²⁹⁾.

Da queste brevi osservazioni si evince che la morte, lungi dall'essere uno spreco di tempo, rappresenta piuttosto quella compiutezza della vita, che – secondo Walter Benjamin – sanziona tutto ciò che ogni narratore può raccontare. Per Benjamin, un racconto risulta, infatti, essere tanto più realistico e veritiero quanto più riesce a narrare la morte, sia essa intesa come evento storico e universale, che riguarda un'intera popolazione, che come evento individuale, proprio di una specifica persona. Ciò perché per il filosofo tedesco la morte – intesa come processo e non semplicemente come fatto o evento che ha luogo quando si termina di vivere – è criterio e misura della vita⁽³⁰⁾. Criterio e misura della vita: la morte, come scrive Jacques Derrida, «dichiara ogni volta la fine del mondo nella sua totalità, la fine di tutto il mondo possibile, ed ogni volta la fine del mondo come totalità unica e quindi insostituibile e quindi infinita»⁽³¹⁾. Nel dichiarare la fine del mondo come totalità unica, insostituibile e infinita, la morte fornisce lo strumento più prezioso al nostro quotidiano districarci tra precarietà e mancanze.

BIBLIOGRAFIA

1. Anders G. *L'uomo è antiquato. II. Sulla distruzione della vita nell'epoca della terza rivoluzione industriale*. Bollati Boringhieri, 2007, Torino.
2. Larkin P. *Vecchi scemi*. In "Finestre alte", 2002: 24-25, Einaudi, Torino.
3. Spellman W.M. *Breve storia della morte*. Bollati Boringhieri, 2015, Torino.
4. Callahan D. *The Troubled Dream of Life. In Search of a Peaceful Death*. Georgetown University Press, 2000, Washington.
5. Benasayag M., Schmit G. *L'epoca delle passioni tristi*. Feltrinelli, 2005, Milano.
6. Pinna L. *Uomini e macchine. La sfida dell'automazione*. Bollati Boringhieri, 2014, Torino.
7. Sisto D. "Stroncato da un male incurabile": come la morte tecnica ha prevalso sul morire. *Lessico di etica pubblica*. 2015; 1: 127-142.
8. Sisto D. *Narrare la morte. Dal romanticismo al post-umano*. Ets, 2013, Pisa.
9. Sozzi M. *Sia fatta la mia volontà*. Chiarelettere, 2014, Milano.
10. Ellul J. *Il sistema tecnico. La gabbia delle società contemporanee*. Jaca Book, 2002, Milano.
11. Borasio G.D. *Saper morire. Cosa possiamo fare, come possiamo prepararci*. Bollati Boringhieri, 2015, Torino.
12. Bauman Z. *Mortalità, immortalità e altre strategie di vita*. Il Mulino, 2012, Bologna.
13. Sisto D. "Stroncato da un male incurabile": come la morte tecnica ha prevalso sul morire. *Lessico di etica pubblica*. 2015; 1: 127-142.
14. Nuland S.B. *How We Die: Reflections of Life's Final Chapter*. Knopf, 1995, New-York.
15. Gadamer H.G. *Dove si nasconde la salute*. Cortina, 1994, Milano.
16. Heath I. *Modi di morire*. Bollati Boringhieri, 2008, Torino.
17. Gawande A. *Essere mortali. Come scegliere la propria vita fino in fondo*. Einaudi, 2016, Torino.
18. Castells M. *La nascita della società in rete*. Ube Paperback, 2014, Roma.
19. Le Breton D. *Antropologia del dolore*. Meltemi, 2007, Roma.
20. Sisto D. *Improvvisare una stabilità senza equilibrio. La complessità come antidoto all'uomo automatico*. *Itinera. Rivista di filosofia e di teoria delle arti*. 2015; 10: 395-412.
21. Baudrillard J. *Lo scambio simbolico e la morte*. Feltrinelli, 2009, Milano.
22. Benasayag M., Schmit G. *L'epoca delle passioni tristi*. Feltrinelli, 2005, Milano.
23. Gawande A. *Essere mortali. Come scegliere la propria vita fino in fondo*. Einaudi, 2016, Torino.
24. Canguilhem G. *Sulla medicina*. Einaudi, 2007, Torino.
25. Schelling F.W.J. *Sistema dell'idealismo trascendentale*. Rusconi, 1997, Milano.
26. Canguilhem G. *Sulla medicina*. Einaudi, 2007, Torino.

27. Montaigne de M. *Saggi*. Bompiani, 2012, Milano.
28. Canguilhem G. *Sulla medicina*. Einaudi, 2007, Torino.
29. Canguilhem G. *Sulla medicina*. Einaudi, 2007, Torino.
30. Benjamin W. *Il narratore. Considerazioni sull'opera di Nikolaj Leskov*. In "Scritti 1934-1937", 2004: 320-345, Einaudi, Torino.
31. J. *Ogni volta unica, la fine del mondo*. Jaca Book, Milano, 2005.

**L'AUTOPSIA "QUESITO CLINICO E QUADRO DELLE
SOFFERENZE DELL'UOMO VIVO" NEL PENSIERO DI GIACOMO
MOTTURA**

Serena Buzzi

Dipartimento di Studi Umanistici, Università degli Studi di Torino

Mail: serena.buzzi@unito.it

Parole chiave: *Morte*
Cadavere
Autopsia
Morale
Utilità

Key words: *Death*
Corpse
Autopsy
Ethics
Usefulness

Riassunto

L'articolo ricostruisce le coordinate del dibattito socio-culturale sul tema dell'impiego medico delle spoglie. Si inquadrerà il problema attraverso un'analisi delle principali tappe della legislazione italiana, focalizzando le ricerche sull'attività dell'anatomo-patologo torinese Giacomo Mottura (1906-1990), il cui operato è testimoniato da innumerevoli scritti autografi conservati, come lascito della famiglia, presso l'Archivio dell'Università di Torino. Fra il materiale rinvenuto si trovano anche delle epistole di varie persone che, a seguito delle sollecitazioni mediatiche del tempo, richiesero personalmente che le loro spoglie venissero impiegate per scopi medici.

Abstract

The article reconstructs the coordinates of the socio-cultural debate on the medical exploitation of mortal remains. The problem will be studied through the analysis of the main phases of the Italian law on the subject, focusing on the activity of the Turin

pathologist Giacomo Mottura (1906-1990), whose work is reflected by countless surviving autographs, left by his the family and now kept in the University of Turin Archive. Among this writings, there are many letters, sent by various people who, following this period media debate, asked personally their corpses to be used for medical purposes.

Introduzione

Per molte centinaia di anni l'apertura del cadavere ebbe varie finalità, tra cui la verifica morfologica, spesso con risvolti funzionali, l'accertamento delle cause di morte in sede giudiziaria e lo studio dei segni patologici lasciati negli organi dalle malattie. La diagnosi fatta in vita veniva confermata sistematicamente dal riscontro autoptico da Giovan Battista Morgagni secondo un grandioso progetto, volto a comprendere se le lesioni osservate fossero le cause o le conseguenze di queste malattie^(1,2).

Con il perfezionarsi della capacità di indagine, non più limitate agli aspetti, anche fini, delle alterazioni degli organi, ma estese alla struttura parenchimale e cellulare, per mezzo dell'istologia, l'autopsia divenne una sorta di libro aperto in cui leggere tutta la storia biologica del paziente^(3,4). Eppure, alla metà del XX secolo, questa forza investigativa si smorzò e perse di interesse in campo medico.

Parallelamente, dal punto di vista sociologico e psicologico, si produssero dei forti cambiamenti sulla concezione della morte: da un processo immutato per migliaia d'anni, che vedeva la centralità del moriente, si passò alla metà del XIX secolo a un rifiuto e conseguente marginalizzazione del pensiero della morte, come cosa vergognosa^(5,6). Proprio su questo punto, sostenendo con forza l'importanza della morte e l'utilità sociale del riscontro autoptico, richiamò l'attenzione Giacomo Mottura, illustre anatomo-patologo, che occupò la scena scientifica italiana a cavallo dei decenni centrali del XX secolo.

Nato a Torino il 25 giugno 1906, e poi morto qui il 14 aprile del 1990, la sua brillante carriera universitaria, che lo vide ordinario di Anatomia e Istologia patologica, prima a Pisa e successivamente a Torino (dal 1951), andò di pari passo con le sue affermazioni scientifiche di grande rilievo. Entrò a far parte dell'Accademia di Medicina di Torino dal 1939, di cui fu anche commissario straordinario nel 1946, in un momento storico cruciale, quando i bombardamenti distrussero sede, registri, biblioteca. Fu socio nazionale dell'Accademia dei Lincei dal 1976, dell'Accademia delle Scienze di Torino dal 1980 e socio corrispondente di prestigiose istituzioni culturali straniere, quali la *Gesellschaft für Pathologie*, la *International Academy of Pathology*, la *European Society of Pathology*. Nel 1963 assunse un ruolo determinante nell'istituzione del Registro dei tumori per il Piemonte, il primo di questo tipo in Italia. Fece parte dell'*International center for the histological classification of female genital tracts tumours*, istituito dalla OMS nel 1969. Nel 1968 fu insignito della medaglia d'oro dei benemeriti della scuola e della cultura e nel 1969 del premio Feltrinelli dell'Accademia dei Lincei per la medicina.

L'interesse per il tessuto linfatico, nelle sue varie componenti, accompagnò tutta la sua vita di studioso, a partire dai linfonodi mediastinici, studiati come tappe topografiche dei processi primari polmonitici o tubercolari, fino alle modificazioni del tessuto linfatico nelle risposte antigeniche o al meccanismo dei complessi anticorpali coinvolto nella formazione dei centri germinativi del tessuto linfatico. I suoi studi sulle neoplasie del tessuto linforeticolare aprirono nuove strade interpretative di studio patologico tali da coinvolgere in modo duraturo la sua scuola. Particolare menzione meritano le sue ricerche sulla morfologia degli organi linfatici in rapporto con le alterazioni di funzione, sui tumori del tessuto linfatico, sul significato storico e sociale dell'anatomia patologica, sulla morfologia della pneumoconiosi da polveri industriali, silicosi e asbestosi^(7,8,9).

Il professor Mottura individuò la differenza fondamentale dei quadri morfologici della silicosi rispetto a quella dell'asbestosi e fu uno dei primi ricercatori a fornire dati precisi ed esaurienti sulle alterazioni polmonari e pleuriche provocate dall'asbestosi, ancora drammaticamente attuale oggi per le sue sequele^(10,11). Nel pensiero di Mottura la presa di posizione sull'utilità sociale dell'attività del medico ebbe ricaduta per esteso anche sul concetto della morte e sull'utilità dell'esame autoptico, che poteva essere considerato proficuo sia a scopo fisiopatologico per la diagnosi dei malati in vita, sia a scopo didattico, per gli studenti di medicina^(12,13,14).

Lo studio del pensiero di Mottura sull'utilizzo delle salme, inteso come strumento a beneficio della società, è stato reso possibile da una illuminata decisione della famiglia, che ha voluto donare l'intero archivio personale all'Archivio Storico dell'Università di Torino, alla cui responsabile, Dottoressa Paola Novaria, va la mia gratitudine per la diponibilità e competenza.

Questa scelta ha reso pubbliche carte e testimonianze, che serviranno agli studiosi per una ricostruzione della figura oltre che del travagliato e affascinante periodo storico in cui è vissuto. Si tratta di lettere, appunti, annotazioni, riflessioni scritte, bozze di lavori, articoli di giornale, fotografie, medaglie etc., tutti scrupolosamente e ordinatamente conservati. In particolare fra i documenti del fondo si annoverano: bilanci, statuti, delibere, raccolte di atti, documentazione relativa all'istituzione del Registro dei tumori in Piemonte (1963), corrispondenza scientifica legata ai Lincei o lettere indirizzate a personaggi noti come Rita Levi-Montalcini, Umberto Mastroianni, Renato Dulbecco, Renzo Olivetti, Raffaele Lattes, Carlo Dionisotti, documenti più personali, come fotografie dei compagni di liceo, disegni satirici e ricordi scolastici degli anni del Liceo d'Azeglio.

La questione del riscontro autoptico e la posizione di Mottura

Attraverso alcuni di questi documenti emerge la *vexata quaestio* del riscontro autoptico e necroscopico, non solo secondo il punto di vista scientifico e clinico di Mottura, ma anche delle persone intorno a lui, della gente comune, che gli si rivolgeva con fiducia di essere ascoltata e compresa. Si avverte infatti, leggendo gli scritti di Mottura e anche i ritagli di giornale, la presenza di un acceso dibattito in corso in quegli anni.

Uno dei principali problemi che veniva denunciato dal settore medico italiano era, all'epoca di Mottura, la carenza di cadaveri, in quanto la disponibilità del riscontro del cadavere era possibile solo nel caso di persone povere. Dal 1924 esisteva in Italia una legge che prescriveva il riscontro diagnostico dopo la morte per ogni deceduto in ospedale, legge che però subì una brusca limitazione con le norme restrittive del R.D. del 21 dicembre del 1942, n. 1880. Il Regolamento di polizia mortuaria allora dispose che il riscontro diagnostico venisse permesso solo sulle salme di deceduti non abbienti e non militari, mentre per i rimanenti risultava necessario il consenso dei congiunti o la richiesta dell'autorità militare.

La distinzione dei cadaveri secondo il censo o l'uniforme venne introdotta in Italia negli anni in cui invece all'estero, si pensi all'Unione Sovietica, a Stati Uniti, Germania, Francia e Belgio, la pratica delle autopsie cominciava a diffondersi con un crescendo di utili risultati scientifici.

Mottura denunciava la situazione con queste parole⁽¹⁵⁾. «Nell'epoca romana, del medioevo e in parte ancora del rinascimento si usava riservare per gli studi anatomici i cadaveri dei delinquenti giustiziati: l'uso sanciva così l'opinione comune che lo studio anatomico avesse in sé qualcosa di infamante. Le cose, come si vede, nel moderno stato italiano sono cambiate principalmente in questo, che il motivo di disdoro non sta nella delinquenza, ma nella deficienza del censo.

Ma già nel gennaio del '59 venne presentato da cinque senatori (Antonio Bonadies, Pietro Lombardi, Ennio Zelioli Lanzini, Domenico Macaggi, Giuseppe Alberti) un disegno di legge per semplificare l'iter e favorire le necroscopie, eliminando le norme restrittive del '42. Pur non figurando come nome nel disegno di legge, in quanto non senatore, Mottura ebbe il merito di aver dato suggerimenti per le nuove norme e di aver favorito l'esame e il dibattito sulla questione⁽¹⁶⁻¹⁹⁾.

Il disegno di legge presentato in Senato, per quanto innovatore, fu espressione delle tendenze moderate degli anatomo-patologi italiani. Invece una corrente più estrema, rappresentata dal Comitato Direttivo del Collegio dei primari degli ospedali riuniti di Roma, chiese l'automaticità del diritto al riscontro diagnostico, ma il disegno di legge, modificò e ridusse queste

richieste, lasciando l'arbitrio di decidere se opportuna o necessaria l'autopsia all'anatomo-patologo dell'ospedale. Un'intenzione dichiarata fin dal disegno di legge fu l'esclusione delle discriminazioni perché tutti i cadaveri, se opportuno, venissero sottoposti a riscontro diagnostico.

L'impegno per la formulazione del nuovo disegno di legge di Mottura si evince da tutti i suoi scritti e dai carteggi, in cui discuteva esplicitamente sulla nuova forma che doveva assumere il testo di legge e faceva delle riflessioni sociologiche sul tema. In un caso, ad esempio, fra i suoi appunti manoscritti⁽²⁰⁾ si leggono i pensieri qui riportati fedelmente:

«Sto occupandomi a chiarire l'aspetto sociale dello studio del cadavere, come complemento del servizio ospedaliero e come mezzo didattico. Vecchia questione. Me ne occupo a Pisa in termini, come dire, prefettizi, per stroncare abusi e pregiudizi. Non so se ne uscirà materia per un saggio. La pratica dell'autopsia incontra una certa resistenza nel pubblico. Pubblico incolto? Il colto non si oppone perché è esonerato. Tra il non pagante veramente è il più colto che meno si oppone". (Frase collocata a margine, ad integrazione della precedente).

Analisi dei motivi di questa resistenza. Molti cadono come pregiudizi alimentati da moventi speculativi. Il rispetto alla salma vuol dire per molti funerali a pagamento, fiori ecc. perciò chi paga pretende anche che la salma non sia toccata. Si trova sempre chi si offre garante di questo rispetto, mediante tariffa o mancia (suore, infermieri, becchini, le stesse amministrazioni di ospedali). La legge (il regolamento di polizia mortuaria sancisce questo concetto, che la salma più rispettata non debba essere toccata) e i congiunti di un deceduto pagante possono opporsi al riscontro diagnostico dopo morte). Questo privilegio di classe alimenta l'opposizione degli umili che rifiutano di concedere la salma del congiunto in quanto non pagante e cercano di eludere la legge mediante mance e tributi clandestini. Presso gli umili (*scil. c'è*) la convinzione che si tratti di uno spreghio. (Frase a margine, ad integrazione del periodo).

E in altra sede, in un testo da lui battuto a macchina⁽²¹⁾, parlava anche di un sedicente pregiudizio religioso, mettendo in chiaro però che la Chiesa non aveva mai ostacolato lo studio del cadavere:

»[...] Mi manca un'esatta cognizione della posizione della Chiesa. Ho di seconda mano le seguenti nozioni: una famosa "Costituzione" di Bonifacio VIII, *De sepulturis* del 1299, che vieta il disseppellimento e la bollitura che si praticava per trasportare i resti di personaggi illustri; si è fatto appunto a questo Papa di essersi con ciò opposto alla pratica dello studio anatomico, ma papa Benedetto XIV nel 1737 rettificava con una notifica che ciò non aveva che vedere con la "sezione anatomica tanto necessaria per imparare".

[...] Altro non so di atti ufficiali. Balbo mi dice che Don De Luca, che non conosco, potrebbe aiutarmi. A parte gli atti ufficiali, è chiaro che la Chiesa non si oppone, ma impone un certo atteggiamento che cercherò di apprendere e di formulare. Eliminati gli errori, i pregiudizi e le mistificazioni rimarrà un residuo di rispetto che è quello autentico. [...] Basterebbe del resto considerare che furono i Papi a interessarsi della cattedra di anatomia nelle Università di Bologna e di Roma fin dal rinascimento, e che S.Francesco di Sales lasciò il proprio corpo da studiare agli anatomici. Il pregiudizio dell'intangibilità del cadavere ha piuttosto tradizioni pagane e risale ai tempi in cui si attribuivano al corpo funzioni postmortalì, senza le quali lo spirito del trapassato non avrebbe potuto avere riposo. Con ciò non si vuol dire che alla salma non si debba rispetto [...]. Si tratta di definire esattamente i termini del rispetto alla salma da una parte e della sua utilizzabilità sociale, scientifica e didattica dall'altra. Evidentemente non c'è dissidio, ma non vedo chiara la necessaria sintesi. È necessario che il cadavere sia studiato in quanto era uomo vivo, non per ricavarne, p.es., materiale commerciabile (frase collocata a margine)».

Di fatto Mottura da un lato studiava per verificare la diagnosi, dall'altro per la ricerca patologica e denunciava l'uso di una serie di ingegnosi accorgimenti tesi a eludere la legge, impiegati non tanto da chi aveva a cuore il bilancio dell'ospedale, quanto da tutti coloro che nel culto materiale del cadavere, nel suo trasporto, nel suo onere, trovavano motivo di commercio.

L'anatomo-patologo infatti considerava la salma un prezioso ricordo della vita, e proprio in questo senso, per quella parte così importante della vita che era la malattia mortale, il patologo la faceva oggetto di esame, senza interessarsi del cadavere al di fuori del riferimento alla vita ormai trapassata, e della trasferibilità di saperi a vantaggio della vita della comunità umana. Questo avvicinamento del morto al vivo era per lui il più forte motivo di rispetto che un medico umano potesse provare per le salme e proprio a questo criterio sosteneva che si dovevano ispirare le manualità del riscontro diagnostico, da compiersi con assoluta scrupolosità di igiene, di correttezza tecnica, di decoro.

Mottura inoltre respingeva il fraintendimento dell'autopsia come oltraggio o offesa al cerimoniale religioso delle esequie, dicendo che non vi era nulla nella religione che giustificasse il rispetto del corpo in un senso di proprietà esclusiva dell'individuo ed affermando che la competizione fra scienza e religione non aveva alcun fondamento.

Il cadavere era da intendersi come la spoglia dell'uomo trapassato e non più come una persona. In proposito scriveva: «Il cadavere non è dunque soggetto di diritto diretto, come l'essere umano vitale (il feto, il bambino,

l'idiota e l'uomo impazzito), ma solo di diritto indiretto, in quanto ha una relazione di appartenenza alla persona che ha vissuto in quelle spoglie»⁽²²⁾.

Con la nuova legge del '61 si sancì la prevalenza dell'interesse medico e sociale per la conoscenza della diagnosi e decadde la distinzione tra poveri e solventi. Secondo l'anatomo-patologo torinese la nuova legge sollevò i medici settori dalla condizione di dover spesso agire di nascosto e in proposito ricordava i frequenti rinvii di fronte al magistrato di medici giudicati per aver compiuto, fra le varie autopsie della giornata, anche quelle di persone "solventi".

Dalle descrizioni di Mottura emerge che le opposizioni più forti alle nuove norme per i riscontri diagnostici provenivano spesso dagli ambienti di chi ricavava lucro dalle onoranze funebri, mentre i familiari per lo più sapevano distinguere il rispettoso culto dei morti dall'inutile culto delle salme.

Dal punto di vista medico, come è espresso in varie sue riflessioni, da questa nuova norma derivò un duplice ordine di vantaggi di tipo scientifico, diagnostico e didattico. In primo luogo infatti l'autopsia, definita in più occasioni da Mottura "quesito clinico e quadro delle sofferenze dell'uomo vivo", permise il più efficace e istruttivo controllo delle diagnosi di causa di morte. In proposito, in termini ricchi di partecipazione, sosteneva che compito dell'anatomo-patologo era quello di prolungare "fin oltre lo sventurato epilogo della malattia la sollecitudine verso i sofferenti". Inoltre la diffusione delle autopsie consentì in sede scientifica di redigere statistiche sanitarie sulle cause di morte più precise e attendibili. Mottura infatti deplorava la "collezione di paralisi cardiache" e "collassi cardiocircolatori" indicati per lo più come cause generiche di morte, mentre solo il riscontro diagnostico poteva davvero chiarire la reale causa di morte. Infine l'esame necroscopico divenne un mezzo didattico, vale a dire utile a promuovere gli studi di istologia patologica sia per i medici, sia per i giovani impegnati nelle aule universitarie.

Il ruolo dei media e il coinvolgimento popolare

Ma la questione non rimase solo un dibattito di politici e medici e della classe dirigente, il problema si aprì e divenne presto di dominio pubblico, coinvolgendo tanti diversi ceti sociali. Il mezzo principale che favorì questa apertura fu la stampa, nazionale e internazionale⁽²³⁻²⁷⁾, che accolse diverse posizioni e contribuì a divulgare informazioni e saperi tecnici, aiutando la formazione di una coscienza civica e sollecitando iniziative personali a larga scala.

Proprio grazie alla stampa il dibattito toccò gente comune, che arrivò a scrivere direttamente a Giacomo Mottura per offrire la propria salma⁽²⁸⁾.

Talora veniva direttamente citato l'articolo letto, che aveva colpito le persone così da indurle poi a scrivere: ad esempio, in una lettera indirizzata a Mottura (Torino, 1958) lo scrivente, di cui qui come altrove per rispetto della privacy non vengono indicati il nome o cognome, di 85 anni, con moglie, senza figli ed eredi diretti, esordiva dicendo di aver letto «l'interessante, convincente, altruistica ed umanissima comunicazione sullo *Specchio dei Tempi*»⁽²⁹⁾ e poi dichiarava di voler offrire la sua salma per l'Istituto di anatomia patologica all'università di Torino, a condizione che dopo l'accertamento diagnostico la sua salma ricomposta venisse consegnata alla Società di cremazione di Torino.

O ancora si può ricordare il caso un'infermiera (Torino, 1958) che, facendo riferimento allo stesso articolo, diceva: «... è il corpo di una vecchia infermiera di Croce Rossa che ha collaborato coi medici per ridare la salute a tanti infermi e in morte vuole ancora cooperare per illuminare sempre più i medici nella loro grande missione».

In maniera analoga, a seguito di una lettura di articolo di giornale, un'altra signora (Torino, 1957) scriveva:

«On.le Direzione dell'Istituto di Anatomia e Istologia patologica dell'università di Torino, avendo letto nel n. 75 del giornale "La Stampa" l'articolo dell'Ill.mo Direttore Prof. Mottura "Il riscontro diagnostico ed il rispetto dei morti" e dopo ragionevole riflessione ho deciso di aderire all'invito espresso nell'articolo. Prego pertanto la Segreteria di codesto Istituto di indicarmi le modalità necessarie per fare la regolare donazione del mio cadavere. Chiedo un'unica cosa: che a mio Figlio sia risparmiato qualsiasi spesa di trasporto o altro genere.

Con ossequio, N.N.»

Tutta la corrispondenza ricevuta da Mottura a proposito dell'offerta delle propria salma è un'espressione e testimonianza concreta del dibattito sociale che si sollevò sull'argomento. Nei fondi archivistici, che vanno sotto il nome di Giacomo Mottura, e in particolare nel faldone "Riscontri diagnostici", si trova una cartellina dal titolo "Corrispondenza relativa ad offerta delle proprie spoglie". La raccolta comprende venti lettere, databili in anni compresi fra il 1956 e il 1969, e indirizzate da persone del Piemonte e della Liguria (Torino, Moncalieri, Luserna S. Giovanni, Racconigi, Sanremo) appartenenti a vari ceti sociali. Talora il titolo professionale del mittente è espressamente indicato in forma abbreviata, come "ing. o rag.": è questo, ad esempio, il caso di un ingegnere (Torino, 1958), che suggeriva e auspicava la creazione di un'associazione o un centro nazionale volontario per le autopsie, dicendo:

«Si potrebbe temere che non vengano eseguite le volontà testamentarie dei defunti. Davanti invece ai diritti di un'associazione dove il socio ha firmato le sue volontà e versa il contributo (come per esempio la società per la cremazione) gli altri non potrebbero più fare opposizione o fingere di ignorare il Testamento.»

Anche un commendatore (Torino, 1958), che mostrava familiarità e confidenza con Mottura, dopo avergli fatto gli auguri di buon onomastico, gli proponeva serenamente la propria salma, scrivendo:

"L'occasione mi sembra propizia per rinnovarti l'offerta, ben modesta invero quanto sentita, delle mie spoglie che potrai, giunta l'ora, reclamare immediatamente e sezionare, far studiare o trapiantare come meglio ti parrà e vorrai fare. Le frattaglie ed i rottami residuati vorrei farli portare alla Cremazione alla quale appartengo fino dalla ben lontana giovinezza".

Oltre a mittenti mediamente colti e interessati alle questione, come nel caso di chi arrivava a discettare sul contenuto della norma, offrendo anche proposte, ci sono per lo più lettere di persone semplici, di umile estrazione, come si evince dallo stile, dalle forme dialettali e spesso dagli errori ortografici. Su queste persone più che sulle altre si nota l'incidenza informativa esercitata dai media, nello specifico dai giornali. Pur nella eterogeneità delle persone, si riscontra come denominatore comune di tutti un trascorso clinico patologico, che li ha resi più sensibili alla questione della cura e della ricerca.

Le offerte delle salme erano ora molto brevi, come il caso di una donna (Torino, 1958), che si limitava a dire: «Spett.le Direzione, vi prego, quando il Signore mi chiamerà a sé, di servirsi del mio corpo per i vostri studi. Grazie», ora molto estese, quasi si trattasse di un lascito testamentario, come nel caso di un'altra signora (Torino, 1958), che scrisse oltre dodici pagine. Spesso le persone facevano un breve *excursus* delle loro patologie, quasi a voler dare un quadro clinico di ciò che stavano offrendo, per determinarne il valore e orientare il futuro indirizzo di ricerca. A volte, poi, alle offerte delle salme si univano richieste pratiche sulle modalità da seguire per rendere questa scelta una ufficiale volontà testamentaria o ancora per far prelevare la salma direttamente a casa.

Ad eccezione di tre lettere, di cui una proveniente da Luserna San Giovanni (1956) e due da Torino (1957), si conserva la risposta del professor Mottura, che in maniera sempre analoga, a prescindere dal ceto di appartenenza del mittente, ringraziava per la generosità e l'interessamento manifestati e suggeriva come procedere. In certi casi, ove la lettera ricevuta lo richiedeva, l'anatomo-patologo riportava pure riferimenti normativi per ulteriori delucidazioni. In queste lettere si trovano sintetizzate, seppur in

poche righe, sofferenze, anni di vita, aspettative, bilanci e considerazioni di persone ormai giunte al tramonto della loro esistenza e, si presume, animate da una grande saggezza e lucidità. Ma è opportuno ora lasciar spazio alla voce di alcune di queste persone e alla risposta di Mottura. Nulla infatti può essere più chiaro ed eloquente del far rivivere questi dialoghi epistolari.

Il signor N.N., che scriveva da Sanremo nel 1968, espresse in forma epistolare la sua intenzione di offrire la sua salma, oltre che il suo interesse per l'argomento, sottoponendo all'attenzione di Mottura anche delle proposte di modifica del testo di legge R.D.L 10. 2. 1924, N. 549, articolo 7, con il suggerimento di scrivere invece che «se ne facessero espressa richiesta», «ne avessero fatto espressa richiesta in quanto volontà espressa in vita».

Si riportano, a titolo di esempio della risonanza pubblica sulla riflessione cittadina, degli altri stralci della sua lettera:

"Egregio professor Mottura,

mentre nelle cliniche, ospedali, università mediche si continua a sezionare cadaveri per dare modo agli studenti in medicina e scienziati di studiare la loro materia, lei mi dice che non può accettare la mia spoglia per destinarla allo stesso scopo di cui sopra perché mancano regolamentazioni al riguardo. Quei cadaveri che sono stati, per il passato, adoperati a tale scopo a chi appartenevano? Erano persone esenti dalle leggi? Comunque, per non mettermi in polemica, accetto la sua negazione, mentre non posso accettare il suggerimento di lasciare disposto che venga eseguito riscontro autoptico sul mio cadavere, perché ciò sarebbe la stessa cosa chiesta da me, con l'aggravante che verrebbe eseguito di nascosto, mentre il mio desiderio è che si faccia col massimo della reclame quale punto di partenza per un cambiamento delle cose e ciò perché la scienza ha bisogno di molti cadaveri da studiar per lo sviluppo di essa, e perché non è giusto continuare con la finzione che, per l'immortalità dell'anima, anche il corpo deve essere sprecato conservandolo integro per l'aldilà. Che ridere! Veda se può ripensarci e mi onori di una successiva, definitiva decisione. N.N., Sanremo, 30 aprile '68."

Ancora il 18 maggio del '68 lo stesso mittente concludeva la sua lettera dicendo: «vorrei vivamente che tale questione si definisse con la maggior sollecitudine, per il conseguente pericolo di finire ai vermi in caso contrario, data la mia età». Nella risposta (conservata insieme alla missiva) del maggio del '68 Giacomo Mottura accludeva anche due articoli di legge: articolo 1 della legge del 15 febbraio 1961, n. 83 e regio decreto legge 10 febbraio 1924 n. 549, articolo 7 e concludeva:

[...] Se Lei intende trovare la giusta procedura adatta alle Sue volontà, La consiglio di rivolgersi al titolare della cattedra di Medicina legale

dell'Università di Genova, Prof. Aldo Franchini, oppure al medico provinciale di Imperia. Sarei lieto se Lei potesse contribuire a dimostrare che le nostre leggi sono difettose su questo punto.

Distinti saluti,

Giacomo Mottura

Con schietta semplicità non solo esprimeva le sue intenzioni, ma si presentava pure, un altro signore, che nel 1958 scriveva dalla Casa di Riposo Giovanni Agnelli di Moncalieri. Si mantiene fedelmente il testo epistolare, anche nel caso di errori ortografici:

Spett.le Direzione,

Istituto di Anatomia Patologica.

La informo che alla mia morte il mio corpo diventerà di sua proprietà per essere soggetto a quelli studi che lo crederanno. Il mio aspetto è buono e direi quasi florido, malgrado i 70 anni che pochi mi danno ed i miei malanni al fegato, alle gambe con flebiti, vene varicose ed eczemi. Sono stato operato alla gamba S ed al naso per polippi. Ho avuto l'epatite acuta, ecc...L'eczema scrotale e ho sofferto di dolori lombari e reumatici, anemia e debolezza di cuore. Ho scritto tutto questo perché forse Le sarà necessario e non potendo camminare non mi sento di venire direttamente io. Con ossequio la saluto
Dev.mo N.N.

P.S. Gli occhi li lascio alla banca degli occhi.

La risposta è sostanzialmente identica, anche nella forma alla quella prima riportata. L'unica differenza è che per quanto riguarda l'offerta della cornea, si pregava di rivolgersi alla Croce rossa, banca degli occhi, sita in via XX settembre 88, a Torino.

E ancora, sempre dello stesso tenore, perché proveniente da un ceto sociale basso e semplice, si documenta la lettera di una signora, che si apriva con grande sincerità, raccontandosi e chiedendo, se necessario una risposta tramite mezzi mediatici:

Illustrissimi Dottori,

sono mamma di quattro figli. Vorrei dopo la mia morte offrire il mio corpo all'Istituto di Anatomia Patologica dell'Università di Torino. Gli occhi vorrei offrirli ad una persona cieca. Ho già scritto al Professor Mario Dogliotti e per questo attendo una risposta per sapere come devo fare lo scritto e a chi devo consegnarlo. A me basta una benedizione in casa, e poi del mio corpo ne facciano quello che vogliono, se serve ben lieta di donarlo per studio. Gli occhi ci tengo proprio che servano a dare la luce a qualche persona cieca. Datemi una risposta o per mezzo dello Specchio del Tempo o direttamente.

Con ossequio N.N.

Torino, 29 luglio 1958

P.S. lascio un scritto a miei famigliari e devono mantenere quello che lascio scritto.

Conclusioni

[...] *Ma appena poi questo termine di tempo sia trascorso, subito morire, ecco, è meglio che vivere.*

Poi che molti mali nascono in cuore: una volta la casa

va in rovina e ne segue dolorosa povertà;

uno poi è privo dei figli, dei quali molto

bramoso se ne va sotterra all'Ade;

un altro ha un morbo che gli rode il cuore: e non esiste alcuno

fra gli uomini, cui Zeus non dia molti mali.

Così, lontano da morbi e da affanni penosi

sessantenne mi colga il destino di morte.

(Mimnermo, fr. 2-3 West).

Codesto verso togliolo, ti prego, dammi retta,

non m'invidiare se la penso meglio,

cambia, dolce poeta, le parole e canta:

“Ottantenne mi colga il di fatale”.

[...]

E non manchino lacrime alla mia morte: ai cari

vorrei lasciare eredità di pianto.

[...]

Sempre imparando molte cose invecchio

(Solone, fr. 20 West).

Il destino di morte ha da sempre popolato i pensieri degli uomini, e le due frasi, molto diverse fra loro, dei lirici greci Mimnermo e Solone, sebbene non distanti temporalmente, in qualche modo sono l'espressione della costante e varia riflessione sociale sul tema dell'accettazione dell'epilogo della vita e dell'elezione del suo momento ideale.

Mutatis mutandis, da questa stessa consapevolezza, in epoca moderna, con forte senso di partecipazione al consorzio umano e ai progressi scientifici, è nata la volontà di mettere le proprie spoglie al servizio della scienza.

Come già detto, le lettere pervenute a Mottura sono testimonianze preziosissime di questo dibattito, che non coinvolse solo la classe dirigente, ma che toccò tutte le sfere sociali, senza distinzioni. La scelta di trattare l'argomento dell'esame necroscopico attraverso l'esame di alcune epistole si orienta nella direzione della microstoria, intesa non come *petite histoire* aneddotica e screditabile, ma come microanalisi locale, storiografia

imperniata anche sulle categorie sociali meno potenti e celebri, sulle singole figure, in una prospettiva circoscritta e ravvicinata, che già Carlo Ginzburg aveva illustrato e sostenuto. Come ha detto Carlo Ginzburg «la specificità della microstoria italiana va cercata in questa scommessa conoscitiva»⁽³⁰⁾.

Ecco allora l'interesse da volgere ad ogni aspetto di un'epoca, perché le tracce di una cultura e società sono latenti e onnipresenti e la loro ricerca è una sfida intellettuale, un laboratorio privilegiato di sapere critico.

La lettera, in quanto fonte primaria, è la concreta rappresentazione di quell'ossimoro "eccezionale normale" usato da Edoardo Grendi⁽³¹⁾ e poi spiegato in questo modo: «la testimonianza/documento è eccezionale in quanto riflette una normalità tanto normale, da risultare più spesso sottaciuta»⁽³²⁾. Per questo la raccolta di lettere più di ogni altro mezzo risulta essere una miniera da perlustrare, badando però alla problematicità, intrinseca in ogni documento, che non può effettivamente descrivere i fatti, ma la loro percezione.

Tutte le persone scriventi, quasi spinte da un desiderio di lasciare una traccia alla posterità, hanno dimostrato di aver accettato la morte, cercando in qualche modo di renderla "utile", una θάνατος χρήσιμη, volendo un po' evocare, con queste forme greche, le riflessioni elegiache d'apertura.

La battaglia sulla questione è stata portata avanti con varie tappe legislative, come quella del 1990, dirimente sulla questione del riscontro diagnostico, sul rilascio di cadaveri a scopo di studio, sul prelievo di parti di cadavere per trapianto terapeutico e sulle autopsie e i trattamenti per la conservazione dei cadaveri (artt. da 37 a 48 del Regolamento di Polizia Mortuaria approvato con D.P.R. n. 285/1990) e del 1993, in cui si stabiliva che i corpi non reclamati da congiunti fino al sesto grado di parentela, potessero essere utilizzati a fini scientifici (Regio Decreto 31 agosto 1993), fino al 2013, in cui fu approvato un testo unico di legge sulla donazione del corpo *post mortem* a fini di studio e ricerca. La donazione è stata definita espressione dei valori di solidarietà e di promozione della cultura e della ricerca e si è dichiarata la necessità di rispettare sempre e comunque il corpo per il suo legame con la persona e per il suo valore simbolico e affettivo.

Inoltre è stato riconosciuto il fondamentale principio del consenso consapevole e informato del donatore (che può anche limitare la ricerca e la dissezione ad alcune parti del corpo) e della condivisione, auspicabile, della famiglia.

Ad oggi, nonostante siano già state condotte campagne di sensibilizzazione, la scarsa informazione e quindi una coscienza non ancora adeguatamente formata, hanno impedito un vero mutamento con centri di

riferimento certificati dal Ministero della salute, una procedura unitaria per la donazione, con tempi certi per l'utilizzo delle salme, e la copertura delle spese funerarie da parte dello Stato. Di fatto la situazione, sebbene migliorata, come testimonia il centro presente anche a Torino, ancora non è cambiata del tutto e si denuncia un numero spesso esiguo di donazioni e quindi di disponibilità per usi scientifici e didattici, fatto che spinge a volte al commercio semiclandestino dall'estero. Si sono comunque già riscontrati benefici nella ricerca e in particolare nella sperimentazione di nuove tecniche chirurgiche, nella valutazione dell'efficacia di protesi ortopediche, nell'elaborazione di interventi ricostruttivi per vittime di incidenti o ustioni gravi, e persino nello studio di malattie gravi, come il morbo di Alzheimer. Nel caso in cui donatore esprima il consenso a concedere alcune parti del proprio corpo per una durata di tempo illimitata, queste possono essere conservate, appositamente preparate, e utilizzate a scopo didattico.

La battaglia delle persone scriventi non è quindi stata vana, ma ha consentito un primo ed importante passo della storia medica e sociale verso la sensibilizzazione a un problema etico, oltre che scientifico, quale l'utilizzo delle salme a scopo di ricerca.

BIBLIOGRAFIA

1. Morgagni G. *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis libri quinque*. Ex Thytopographia Remondiniana, 1761, Venezia.
2. Risse GB. *La sintesi fra anatomia e clinica*. In “Storia del pensiero medico occidentale. II. Dal Rinascimento all’inizio dell’Ottocento”, 1996: 291-334, Laterza, Bari.
3. Quigley Ch. *The Corpse: A History*. McFarland, 1996, Jefferson-London.
4. Heilbron JL. *The Oxford Companion to the History of Modern Science*. Oxford University Press, 2003, Oxford.
5. Ariès P. *Essais sur l'histoire de la mort en Occident du Moyen-Âge à nos jours*. Éditions du Seuil, 1975, Paris.
6. Andreini A, Armocida G, Barcaro R, Beltrame L, Borgo M, Borri M, Braccini T, Brodesco A, Canadelli E, Canetti L, Carli A, Carnevale D, Cestari M, Ciampini EM, Crisma A, D'Alessandro A, De Frenza L, De Santis D, di Palo L, Dibattista L, Donato MP, Droscher A, Duranti T, Efrati C, Fantini B, Filippi GG, Giovanetti S, Marinozzi S, Picozzi M, Pizzetti FG, Raho JA, Romani FR, Rufo F, Spataro S, Traetta L, Verderame L. *Storia della definizione di morte*. Franco Angeli, 2014, Milano.
7. Mottura G. *L'interpretazione patogenetica dell'asbestosi polmonare sulla base del reperto info-ghiandolare*. *Rass Med Indust.* 1939; 10: 321-331.
8. Mottura G. *L'ammalato per contratto di lavoro. Considerazioni indotte dallo studio delle malattie polmonari da polveri industriali*. *Cultura e realtà* 1950; 1: 69-70.
9. Vigliani EC, Mottura G, Maranzana P. *Association of pulmonary tumors with asbestosis in Piedmont and Lombardy*. *Ann NY Acad. Sci.* 1965; 132: 558-584.
10. LaDou J, Landrigan P, Bailar JC, Foa V, Frank A. *Asbestos is still with us: repeat call for a universal ban*. *Int J Occup Med Environ Health.* 2010; 23(2): 201-207.
11. Altomare C, Bona M, Cucci M, Ghio D, Vanesa Gregorc, Luigi Isolabella, Filippo Martini, Nicola Murgia, Angela Quatraro, Giampiero Rossi. *Amianto: responsabilità civile e penale e risarcimento danni*. Maggioli Editore, 2012, Sant’Arcangelo di Romagna.
12. Ascenzi A, Mottura G. *Il Trattato di anatomia patologica per il medico pratico*. UTET, 1971, Torino.
13. Mottura G. *Tecnica delle autopsie per riscontro diagnostico*. UTET, 1963, Torino.
14. Mottura G. *Il Giuramento di Ippocrate. I doveri del medico nella storia*. Editori Riuniti, 1986, Roma.
15. Mottura G. *Sulla questione delle autopsie. Compiti e prospettive dell’anatomia patologica*. *Minerva Medica.* 1952; 43: 28-29.
16. Giusti G. *Trattato di medicina legale e scienze affini*. Cedam, 2009, Padova.
17. *Documenti relativi alla legge 15.2.1961 n. 83*. In “Fondo Mottura”, Archivio storico Università di Torino.
18. *Corrispondenza relativa all’iter della legge 15.2.1961 n. 83*. In “Fondo Mottura”, Archivio storico Università di Torino.
19. Mottura G. *Una norma che crea odiose discriminazioni. Occorre riformare la legge sull’esecuzione dell’autopsia*. *La Nuova Stampa.* 1958; 171: 22-23.

20. *Bibliografia varia*. In “Fondo Mottura”, Archivio storico Università di Torino.
21. *Riscontri necroscopici-Autopsia Pisa*. In “Fondo Mottura”, Archivio storico Università di Torino.
22. *Bibliografia varia*. In “Fondo Mottura”, Archivio storico Università di Torino.
23. *Ritagli di stampa*. In “Fondo Mottura”, Archivio storico Università di Torino.
24. Lixia A. *Ladri di cadaveri*. Pensiero medico. 1952; 41: 15-16.
25. Maisel A. *Come i morti possono salvare i vivi*. Reader's Digest. 1956; 410: 23-25.
26. Mottura G. *L'opera del chirurgo al servizio dell'umanità. Il riscontro diagnostico ed il rispetto dei morti*. La Nuova Stampa. 1956; 75: 14.
27. Barolini A. *I giardini della morte*. La Stampa. 1963; 228: 18-19.
28. *Corrispondenza relativa ad offerta delle proprie spoglie*. In “Fondo Mottura”, Archivio storico Università di Torino.
29. Mottura G. *L'autopsia e gli assistiti delle Mutue*. Specchio dei tempi. 1956; 41: 11.
30. Ginzburg C. *Microstoria. Due o tre cose che so di lei*. Quaderni storici. 1994; 86: 511-539.
31. Grendi E. *Microanalisi e storia sociale*. Quaderni storici. 1977; 37: 506-520.
32. Grendi E. *Ripensare la microstoria?* Quaderni storici. 1994; 86: 539-549.

CORPI VIVI, CORPI MORTI, CORPI IN DECADIMENTO: GIUDIZIO E USO DEI CORPI NEGLI ANATOMISTI INGLESI DEL SEICENTO

Lucia Randone

Dipartimento di Filosofia e Scienze dell'Educazione, Università degli Studi di
Torino, Via Sant'Ottavio 20, 10124 Torino
Mail: lucia.randone@unito.it

Parole chiave: *Giudizio*
Metodo
Anatomia

Key words: *Judgement*
Method
Anatomy

Riassunto

L'articolo considera la seguente ipotesi interpretativa: a dirigere, nel Seicento, la pratica dissezionaria non furono solamente l'avvento di nuove filosofie mediche o il perfezionamento di strumenti e tecniche di sperimentazione, ma fu innanzitutto un'attitudine investigativa caratterizzata da prudenza, perizia ed equità e, fin dall'antichità, associata all'idea del buon medico come persona dotata di giudizio.

Abstract

The article discusses the following interpretive hypothesis: the art of dissection, during the Seventeenth century, was directed not only by the new medical philosophies or by the improvement of instruments and techniques of experimentation, but also it was led, first of all, by an attitude which was characterized by prudence, expertise and equity. Since antiquity they were all connoted the idea of the good physician as a person who was endowed with judgment.

Introduzione

Durante il Cinquecento gli anatomisti dimostrarono la parzialità della conformazione anatomica descritta da Galeno e, in tal modo, resero vana la produzione di commenti agli scritti galenici, sgretolando così il fondamento su cui poggiavano la loro credibilità e il loro prestigio professionale. Al di là della necessità, che a questo punto si presentava, di creare nuove forme di legittimazione professionale, il fatto stesso che l'anatomia diventasse indagine e *historia*, ossia una descrizione progressiva e aperta all'assimilazione di nuove conoscenze, poneva urgentemente la questione di una ridefinizione degli atteggiamenti conoscitivi dell'anatomista⁽¹⁾.

Questa ridefinizione, volta non solo a riconsiderare in termini di credibilità i nuovi anatomisti, ma a illustrare l'educazione a essi necessaria per condurre un'indagine corretta, mi sembra abbia attinto all'idea, propria della tradizione medica, del buon medico come persona dotata di giudizio. L'esercizio del giudizio descrive primariamente il medico nella sua attività terapeutica ed è quel costume che permette di acquisire e ben valutare diversi indizi e, in particolare, come la composizione e la salute dell'individuo varino in relazione a fattori interni (come l'equilibrio degli umori o l'età) ed esterni (come la conformazione dell'ambiente o il clima delle stagioni)^(2,3). La capacità di connettere informazioni molteplici e di tipologia assai differente tra loro, così come la terminologia che identifica il giudizio in ambito terapeutico (come il sedere spesso e per lungo tempo accanto ai pazienti, il soppesare e annotare con attenzione i sintomi, il meditare con diligenza su essi e il paragonarli tra loro), sembrano anche descrivere l'attitudine conoscitiva di alcuni anatomisti del Seicento.

L'intento dell'articolo è quello di indagare le zone di convergenza tra la sfaccettata nozione di *habitus* legata alla facoltà di ben giudicare e il problema del metodo che, tra Cinque e Seicento, è oggetto di particolare riflessione da parte di filosofi e scienziati. A tal fine esamineremo, in primo luogo, le valenze che i termini ragione ed esperienza assumono in quei testi programmatici dove l'acquisizione e l'esercizio del giudizio sono espressione dell'educazione e della perizia del medico dotto. Qui ragione ed esperienza rappresentano strumenti che occorre utilizzare in modo assiduo, sentieri conoscitivi che occorre percorrere con diligenza al fine di diventare dei medici esperti nell'esercizio della propria arte, ovvero medici che conoscono la natura al punto da poter prudentemente intervenire su essa per riportare o mantenere la salute dell'uomo. In secondo luogo, esamineremo come quanto espresso con il termine giudizio sia ciò che indirizza e rende possibile la prassi anatomica, ossia una descrizione accurata, metodica e condotta a

partire da contesti differenti, come possono essere i corpi di animali e uomini o, in questo caso, corpi vivi, morti e in decadimento.

Il giudizio del medico tra educazione e perizia

In Inghilterra, a partire dalla seconda metà del Cinquecento, i testi ippocratici e galenici furono utilizzati per descrivere il procedere del buon medico, identificato con il medico formatosi presso l'università.

Questi testi, nel corso del Medioevo e poi soprattutto del Rinascimento, avevano contribuito a definire e sistematizzare lo statuto scientifico della medicina. Essi non contenevano solo un corpo di dottrine e tecniche di cura ma, nel tracciare i costumi che un buon medico deve possedere, sottolineavano anche l'importanza di un imprescindibile nesso tra moralità, conoscenza e competenza. Ad esempio, qualità come la sobrietà, la generosità e la dedizione non erano presentate come semplici virtù che il medico deve far proprie, ma come ciò che lo conduce a operare al meglio delle sue abilità, senza alcuna forma di negligenza⁽⁶⁾. Tali qualità finivano così per determinare la natura che il ragionamento e l'esperienza del medico dovevano avere affinché questi potesse garantire al paziente la cura più efficace. Nella celebre descrizione di Galeno, il buon medico è colui che non è interessato alle frivolezze della vita o al denaro, ma vuole acquisire la temperanza e la più vasta conoscenza possibile della natura. Egli, pertanto, legge con minuziosità i testi di quanti hanno scritto prima di lui e verifica quanto appreso recandosi nei villaggi al fine di ottenere un'esperienza di prima mano circa le caratteristiche dell'ambiente in cui le persone vivono (in particolare dei luoghi in cui sono costruite le città e dell'acqua che gli abitanti bevono); infine, grazie a una formazione nel «metodo logico», egli è in grado di mettere in pratica tutte queste conoscenze applicandole con prudenza ed efficacia ai singoli casi⁽⁷⁾. In altre parole, il possedere perizia nell'arte medica era considerato espressione dell'unione di particolari virtù morali e intellettuali — come il possedere una buona memoria, un intelletto affilato, un'attenta capacità di osservazione nonché le virtù della prudenza, umiltà e diligenza — intrinsecamente legate tra loro. E ciò ben si accordava con la natura che, in particolar modo a partire dall'epoca umanistica, stavano assumendo le università, luoghi in cui dominava la filosofia aristotelica, che aveva posto grande attenzione all'apprendimento delle virtù, e luoghi il cui fine non era il mero apprendimento di nozioni, ma l'acquisizione di una buona disposizione caratteriale⁽⁸⁾.

Prenderemo ora in considerazione due scritti al fine di mostrare come i testi classici venissero utilizzati in Inghilterra non solo per difendere una categoria professionale e istituzionale contro il proliferare di medicastri, ma

anche per salvaguardare un'attitudine investigativa che si riteneva potesse essere acquisita e che, proprio per il fatto di essere il frutto di una particolare dedizione e laboriosità (dunque non solo un dono divino o una disposizione naturale), permetteva di fare corrette inferenze e indirizzare al meglio le indicazioni curative e preventive.

In *A Detection and Querimonie of the Daily Enormities and Abuses Comitted in Physick* (1566), il medico John Securis si pone come obiettivo quello di definire, seguendo le indicazioni di Ippocrate, Galeno e Sylvius, «the office and condition of a good physician»⁽⁹⁾. Secondo Ippocrate e Galeno, il buon medico è anche un filosofo e le qualità che lo contraddistinguono sono le seguenti: il non essere sprezzante e testardo, il condurre una vita onesta, il possedere quelle buone maniere che permettono di avere con il paziente discrezione, capacità comunicative e autorevolezza e, infine, l'aver appreso la più ampia conoscenza possibile del funzionamento della natura. Securis prosegue poi, riportando l'opinione di Sylvius, medico e chirurgo galenico di cui era stato allievo a Parigi, affermando che il medico deve possedere un corpo atto a ben sopportare lo studio e deve essere istruito fin dall'infanzia in grammatica, logica, musica, astronomia, aritmetica, geometria e filosofia⁽¹⁰⁾.

È dunque l'acquisizione di una formazione culturale complessiva, ossia un profondo studio e la conoscenza di diverse materie, che forgia l'individuo sviluppando in lui quelle virtù, insieme intellettive e morali, che ne distingueranno poi il conoscere e l'agire in veste di medico: a coloro che sostengono di essere provvisti di una particolare propensione alla cura determinata dall'influenza delle stelle, ricorda come nulla siraggiunga «unlesse you applye yourselfe with great diligence and study», mentre, a coloro che affermano che il potere di guarigione sia un dono di Dio, risponde che esso è concesso solo a chi conduce «a most pure, sobre and holy life», frutto anch'esso dell'educazione⁽¹¹⁾.

L'educazione — su cui tanto Galeno quanto la scuola salernitana avevano posto enfasi^(12,13) e che, nella prospettiva di Sylvius, assume la connotazione di formazione universitaria — oltre ad assicurare l'autorevolezza e l'affidabilità necessarie nel confronto con il paziente, traccia anche l'attitudine che guiderà il medico nel conoscere e nel provvedere alla salute di questi. Da qui la definizione di scienza che Securis propone: «Science is an habite, (that is) a ready, prompt and bent disposition to do any thyng, confirmed and gotten by long study, exercise and use»⁽¹⁴⁾. Essa risulta interessante per due motivi: da un lato perché la distinzione tra *scientia* e *ars*, che aveva impegnato i dibattiti sullo statuto della medicina nei secoli precedenti, viene ricomposta mediante il termine *habitus*, ossia ponendo

l'attenzione sulla disposizione del medico; dall'altro perché la scienza, proprio in quanto *habitus* ormai acquisito grazie al lungo esercizio e allo studio, viene identificata con una pronta disposizione ad agire. Si tratta di una definizione di scienza a cui si sovrappone un ideale di *paideia* che, nonostante sia volto a difendere una classe di professionisti, non è interessato alle qualità del medico in sé ma a come, a partire dalla loro acquisizione e dal loro esercizio, possano scaturire un'indagine e una prassi lungimiranti.

L'enfasi sull'educazione domina anche *A Short Discoverie of the Vnobserved Dangers of Seuerall Sorts of Ignorant and Vnconsiderate Practicers of Physicke in England* (1612), opera del medico John Cotta. In questo scritto, infarcito di riferimenti all'*Etica Nicomachea* e alla *Politica* di Aristotele, la pratica della medicina non viene fatta dipendere dall'eccellenza dei rimedi, ma dal loro utilizzo saggio e prudente, ossia dall'eccellenza dell'artigiano, descritta in termini come «order [...] knowledge [...] a mature and iudicious eye [...] prudent circumspection and provident forecast»⁽¹⁵⁾.

Secondo Cotta, i due strumenti mediante i quali è possibile raggiungere la massima conoscenza sono la ragione e l'esperienza: «Right reason and true experience are two of the sole inseparable instruments of all humane knowledge»⁽¹⁶⁾. In medicina, affinché la conoscenza e l'azione conducano alla salute del paziente, occorre che tali strumenti vengano perfezionati fino a diventare arte, la quale viene definita come un'attitudine che si acquisisce lentamente e in maniera progressiva («art is an habit: an habit is by small degrees and length of time and custome acquired, and thence riseth by litle and litle to perfection and full growth»). Il procedere tanto degli empirici quanto dei metodici (ossia le 'scuole' ellenistiche rivali di cui scritti programmatici come quello di Cotta si servivano per descrivere la malpratica sanitaria a loro contemporanea) è dunque scorretto in quanto non è espressione di competenza: gli empirici mancano «of true methode & the habite of right operation and practice according to reason (which is art)»; i metodici, invece, pur possedendo le facoltà mentali, non le hanno trasformate in un'arte (essi, ad esempio o perché troppo giovani o perché occupati in più professioni, non le hanno perfezionate facendole diventare un loro costume)⁽¹⁷⁾.

Per superare l'agire di empirici e metodici occorre, secondo Cotta, dedicarsi allo studio, che viene descritto come un «ruminatio into due digestion», un continuo uso delle facoltà della propria mente che, «by long exercise and use», conduce ad acquisire «a habite and true method». Tale studio, però, non consiste solamente nella lettura di testi, ma è anche osservazione e consultazione della natura, a cui, per altro, esso deve essere sempre indirizzato. Due sono i motivi per cui il medico «must ever have

Nature for his chiefe counsellor»: in primo luogo perché, per ben governare la natura al fine di preservarla, egli deve imparare la condizione corruttibile di ogni cosa e le leggi che ne governano i mutamenti; in secondo luogo perché è lo stesso studio della natura a permettere al medico di coltivare le disposizioni virtuose necessarie per l'indagine, a condurlo «unto the establishment of prudence and discretion». La natura dunque è l'oggetto di studio del medico non solo perché è essa ciò verso cui egli deve rivolgere la propria azione, ma anche perché è ciò da cui «prudence and wisdom flow»⁽¹⁸⁾. Lo studio della natura e l'essere un buon medico risultano dunque legati tra loro da finalità al contempo conoscitive ed educative: il «iudicious Physician» è colui che è «diligently and prudently in his faculties exercised according to art»⁽¹⁹⁾ e l'*ars* si fonda e si sviluppa «upon the principles of nature»⁽²⁰⁾.

I testi di John Securis e John Cotta sono due esempi di come alcuni medici galenici, a cavallo tra Cinque e Seicento, si servissero di testi dell'antichità medica, e in particolare di Galeno, per definire ciò che permette e in cui propriamente consiste la conoscenza esperta. Una situazione simile si verificava anche nel contesto delle attività manuali associate alla medicina, dove ciò che differenziava, ad esempio, i chirurghi dai barbieri non dipendeva solo dal fatto che l'agire dei chirurghi fosse sorretto da precise conoscenze topografiche, ma anche perché esso era il frutto di una disposizione a un'assidua e attenta pratica in grado di condurre alla comprensione della parte da curare⁽²¹⁾. I chirurghi, dunque, per differenziarsi dal procedere dei medicastri, imperiti e inesperti, dovevano sì seguire le più aggiornate conoscenze anatomiche, ma anche un metodo di conoscenza e azione sul corpo che, lungi dall'essere un insieme di procedure strettamente formalizzate, altro non era che l'espressione della loro competenza. E come per Cotta l'esperienza è l'esercizio diligente e prudente delle proprie facoltà (indirizzate allo studio della natura), così la competenza del chirurgo, frutto anch'essa di lunga pratica, si esprime in operazioni tecniche caratterizzate da ordine, perizia e diligenza. Nelle parole di Thomas Gale, che servì come chirurgo di guerra, un chirurgo «must be experte, that is he muste be garnished wyth muche and long experience, which is excogitated be firme and certayne reasons, and by them also confirmed»⁽²²⁾.

Abilità settoria e disposizioni virtuose in Harvey, Willis e Charleton

Come è noto, la mancata conoscenza di cause e il disinteresse verso la cura del paziente costituiscono le critiche principali che venivano mosse all'arte dissettoria. Perché, allora, per William Harvey l'anatomia può fornire informazioni che possono portare a una conoscenza causale? E perché, per

Thomas Willis e Walter Charleton, questa stessa conoscenza può essere indirizzata alla cura? Per rispondere a queste domande occorre porre l'attenzione non tanto sull'intenzione, presente in questi autori, di individuare nella sensibilità una fondamentale fonte conoscitiva o nella sperimentazione uno strumento indispensabile per superare le conoscenze degli antichi, quanto piuttosto su che cosa volesse dire essere dei medici esperti, ossia detentori di un bagaglio di virtù, conoscenze e competenze (la cui prima espressione era una particolare disposizione all'indagine) che, sebbene non propriamente scienza esso stesso, ne costituiva in ogni caso la premessa essenziale.

Messa ormai da parte ogni reverenza nei confronti dell'autorità testuale, l'anatomia è per Harvey un'indagine all'interno della quale viene posta gran enfasi alla dimensione dell'esperimento (nel *De motu cordis* (1628), ad esempio, Harvey afferma che è possibile correggere le ipotesi tramandate dagli antichi attraverso «dissectione anatomica, multiplici experientia, diligenti et accurata observatione»⁽²³⁾) e il cui fine è giungere a una conoscenza causale, anche se questa, come nel caso della circolazione del sangue, non è, tuttavia, pienamente accessibile. Tale indagine viene innanzitutto descritta come un'abilità. Secondo la definizione di anatomia fornita da Harvey nelle sue *Prelectiones anatomie universalis* (1616), «anatomia est facultas quae oculari inspectione et sectione partium usus et actiones»⁽²⁴⁾: l'anatomia è una *facultas*, un'abilità, appunto, dell'individuo che consiste nel saper utilizzare la dissezione e l'ispezione oculare per avere una conoscenza causale delle parti, ossia comprenderne il movimento (*actio*) e l'idoneità a compiere ciò per cui sono designate (*usus*)^(25,26). Questa abilità dell'anatomista può essere intesa come quell'attitudine alla ricerca che è stata sopra definita come l'esercizio del giudizio. Alcuni passi del *De motu cordis*, ad esempio, mostrano l'interesse a comprendere la dimensione dell'esperimento all'interno di una corretta disposizione alla ricerca: per Harvey l'anatomista deve seguire la testimonianza dei propri occhi e delle proprie mani e non «cum falsa sophistica ratione adversus sensum» essere mero specchio della propria vanità e dei propri cattivi costumi⁽²⁷⁾; deve inoltre rimuginare più volte tra sé e sé e controllare «sensus iudicio» ogni dettaglio in modo scrupoloso⁽²⁸⁾; non essere precipitoso (come fece invece Leonardo Botallo che si vantò di aver scoperto, sulla base evidentemente di poche osservazioni, un nuovo passaggio del sangue tra vena cava e ventricolo sinistro)⁽²⁹⁾ e cercare le condizioni migliori in cui poter esaminare i particolari da lui indagati (ad esempio propone di compiere l'esperimento delle legature, volto a dimostrare come il flusso di sangue avvenga dal cuore alle estremità per poi farvi ritorno, su un uomo magro, con vene ampie e riscaldandone le mani in modo da aumentare l'afflusso

di sangue)⁽³⁰⁾.

Secondo Thomas Willis, lo stato di ignoranza in cui versano gli studi sul cervello non è tanto dovuto alle teorie degli antichi, quanto alla mancanza di un'accurata procedura di dissezione, motivo per cui egli auspica come necessario «not to proceed after the common way of Dissection», ma seguire un metodo appropriato («Method or Anatomical Administration»)⁽³¹⁾. In *The Anatomy of the Brain and the Description and Use of the Nerves* (1664) egli scrive che, sebbene le parti che formano il cervello siano così intricate e così racchiuse in altri corpi da rendere il lavoro dell'anatomista particolarmente difficile, egli è sicuro che, se si segue un corretto metodo di dissezione che permette di rendere visibili particolari nascosti e ragionare sulle finalità delle parti, «the perfect knowledge of the Brain and its parts may be gained»⁽³²⁾.

In che cosa consiste tale metodo? Ciò che colpisce maggiormente, nelle prime pagine del testo, è il modo dettagliato in cui Willis descrive i passaggi da compiere e gli strumenti da utilizzare al fine di far emergere le regioni più nascoste del cervello. Tale metodo, tuttavia, non si limita a stabilire precise regole tecniche, ma richiede che l'anatomista sia provvisto di particolari virtù. In *The Anatomy of the Brain*, Willis definisce Richard Lower, il suo più stretto collaboratore, «the most Learned Physician and highly skilfull Anatomist» e lo loda per «his indefatigable Industry, and unwearied Labour»; descrive Thomas Millington nelle vesti di instancabile consigliere e ricorda Christopher Wren per «his singular humanity» e per «his own most skilfull hands»⁽³³⁾. In *The Soul of Brutes* (1672), dove Willis si presenta come un individuo che non parla né da profeta né da dittatore, ma come colui che «propose an Hypothesis, and open my Judgment», egli riconosce in Edmond King «his assiduous and notable assistance and labour» e in John Masters «his Labour and Diligence»⁽³⁴⁾. Parti integranti del metodo sono dunque, per Willis, tanto l'essere dotto, la capacità di discutere e ascoltare, l'*humanitas* (termine che possiamo intendere o quasi come il corrispondente latino di *paideia*, o in riferimento al sentimento che doveva accompagnare la gestione non sacrilega di un corpo morto)⁽³⁵⁾, quanto quelle abilità manuali, descritte con i termini perizia, diligenza e ordine, che, già a partire dal secolo precedente, stavano acquisendo importanza divenendo una virtù propria del medico pratico formatosi all'università⁽³⁶⁾.

Questa duplicità dell'anatomia — che, sulla scia di Vesalio e del ritorno all'anatomia antica, riflette il suo essere radicata da un lato nel campo della filosofia naturale, dall'altro in una pratica dissettorica ben attenta ai dettagli materiali e alle operazioni manuali — così come un interesse ai risvolti terapeutici (Willis riteneva che il suo metodo avrebbe permesso di costruire non solo una fisiologia migliore di quella delle scuole ma anche una

patologia del cervello e del sistema nervoso) si ritrovano entrambi in *Enquiries into human nature* (1680) di Walter Charleton.

Nella prefazione all'opera, Charleton ritorna più volte sull'utilità dell'anatomia. Essa è per l'uomo preziosa «in respect of Himself, in respect to God, and in respect to the Divine Art of Healing»: nel fare dissezione acquisiamo conoscenza di noi stessi (giacché conosciamo la struttura con cui l'anima agisce), devozione verso Dio (essendo la dissezione un atto che porta a scoprire l'infinità, la bontà e la sapienza di Dio nelle creature) e competenza nei singoli momenti in cui si articola l'arte medica. Riprendendo Ippocrate, Charleton afferma che il compito del medico consiste nel comprendere la natura della malattia (diagnosi), nel prevedere il suo decorso (prognosi) e nell'alleviare o guarire il paziente (terapia) e che, a fondamento di ciascuno di questi momenti, vi è l'anatomia⁽³⁷⁾.

L'anatomia, dunque, permette di compiere scoperte che conducono «not only to more certain Science [...] but also to the more rational and proper *Indications*, for the preservation of *that* and the cure of *these*». E a poter ottenere tale conoscenza, insieme scientifica e terapeutica, sono «the learned and Iudicious Professors» del *College of Physicians*, il vertice istituzionale della professione medica, a cui il dedicatario dell'opera, Sir John Cutler, donò, per la «public Utility», un teatro anatomico. Essi vengono descritti come dotati di «unwearied *Diligence*, solide *Erudition*, and admirable *Sagacity* of Spirit»⁽³⁸⁾, nonchè della capacità di placare le passioni (passioni che hanno imparato a conoscere proprio grazie alla dissezione delle zone del cervello in cui si imprimono e della contemplazione del legame che esse hanno con i nervi cardiaci e con lo scorrere del sangue)⁽³⁹⁾.

Accanto a questa descrizione del medico colto, vi sono, inoltre, alcune affermazioni che invitano a guardare nella direzione di una concezione di esperienza come competenza tecnica, concezione che era legata all'ambiente della chirurgia dotta, interessato a definire il proprio metodo servendosi di termini quali ordine, prudenza, *ars*⁽⁴⁰⁾. Ad esempio — sebbene nel testo, a differenza che in Harvey e Willis, scarseggino esempi di manipolazione di corpi — Charleton si presenta come un medico che spera di aver contribuito «toward the advancement of the Noble Art of Dissection»⁽⁴¹⁾, fornisce una definizione di anatomia riconoscendola come in accordo «with all Learned Physicians and Chirurgeons» e afferma la necessità di una «dextrous *dissection*» per ottenere quella conoscenza della composizione delle parti che sola indirizza l'agire su parti del corpo afflitte o che non si possono più usare per ciò per cui sono destinate⁽⁴²⁾.

Considerata l'importanza che veniva data sia all'abilità settoria sia alla formazione del medico, non stupisce la definizione di Charleton di anatomia, così come le sue indicazioni su come ottenere le competenze necessarie in tale disciplina. Secondo Charleton, in anatomia «two acts are comprehended; a work of the hands, Dissection; and an exercise of the Mind or Intellect, Speculation». Il primo atto, che chiama «Administratio anatomica» (o anatomia pratica o «Historical»), si acquisisce «by long use and experience, and natural dexterity», richiede l'utilizzo di strumenti e «various manual Operations» e mira a descrivere nel miglior modo possibile ogni parte. Il secondo atto, denominato «mental contemplation» (o anatomia teoretica o «scientific»), si ottiene «by reason and sagacity, by hearing the Lectures, reading the writings of Learned men concerning that subject, and by intent Meditation» e consiste nell'osservare accuratamente la conformazione e composizione del tutto e di ogni singola parte in relazione a facoltà, azioni e usi a cui tali parti sono destinate⁽⁴³⁾.

Questa definizione di Charleton, così come le riflessioni sul metodo di dissezione qui analizzate, mostrano come l'anatomia — piuttosto che descrivere unicamente un'attività sperimentale tutta volta a rivelare parti nascoste o stabilire regole precise per una lettura delle parti da farsi secondi i nuovi modelli di descrizione del funzionamento del corpo — si configurasse primariamente come l'esercizio di quell'insieme di virtù e abilità che sono espressione del giudizio, ossia di un'esperienza acquisita grazie a una prolungata attività tanto manuale quanto intellettuale.

Uso di corpi in anatomia: individualità, contingenza e materialità al vaglio del giudizio

Il corpo di cui fa esperienza l'anatomista non è il corpo come *complexio*, ossia quella composizione di umori e delle loro qualità che, secondo la fortunata dottrina galenica, caratterizza un individuo particolare⁽²⁾, giacché l'anatomia è il campo in cui si cerca il generale funzionamento delle parti in tutti gli uomini (e animali). Tuttavia, l'attenzione agli aspetti di individualità, contingenza e materialità che informa il criterio della *complexio* (e che sono ciò con cui il giudizio in ambito terapeutico deve principalmente misurarsi) è anche ciò che conduce, a partire dal Cinquecento, a un utilizzo sempre più massiccio e sistematico della vivisezione.

Vi era una diffusa sfiducia nelle informazioni che i dettagli anatomici, acquisiti tramite la dissezione e ancor più la vivisezione, potevano arrecare circa il funzionamento del corpo vivente; si riteneva, infatti, che tali procedure creassero una condizione di preternaturalità e che il corpo analizzato non fosse altro che un composto privato ormai del colore, della

consistenza e delle qualità originarie delle parti, nulla dunque di utile per comprendere e curare il corpo vivo⁽⁴⁴⁾. Dagli inizi del Cinquecento, tuttavia, la vivisezione viene ampiamente utilizzata: essa diventa un tutt'uno con l'anatomia comparata e viene sfruttata per scoprire, paragonare e valutare particolari anatomici situati in contesti differenti in termini di funzioni vitali e, tramite essi, risalire alle cause che permettono il sostentamento e la salute del corpo⁽⁴⁵⁾.

Ci concentreremo, pertanto, su come l'uso di corpi vivi, morti o che sono sottoposti a un processo di decadimento (causato dalla vivisezione o da altre circostanze in cui vengono alterate le funzioni vitali), lungi dall'essere di ostacolo al discernimento, sia stato da Harvey e Willis ricercato al fine di creare contesti di indagine differenti che permettessero di mettere in evidenza e di paragonare tra loro dettagli materiali in mutamento.

Consideriamo, ad esempio, il modo in cui Harvey mette in relazione il movimento delle orecchiette e delle arterie. La vivisezione si rivela qui essere uno strumento assai utile perché, in particolare durante le fasi finali dell'agonia, i movimenti si fanno più lenti e l'indagine su essi può avvenire con maggior precisione⁽⁴⁶⁾. Se infatti i movimenti delle orecchiette e delle arterie sembrano inizialmente essere sincronici, con l'approssimarsi della morte si può vedere che l'ordine in cui cessano di contrarsi è il seguente: ventricolo sinistro, orecchietta sinistra, ventricolo destro, orecchietta destra. Da ciò si può concludere che l'orecchietta destra, essendo l'ultima a morire, è anche la prima a formarsi e dunque ciò la cui pulsazione permette la vita. Per scandagliare ulteriormente tale ipotesi, secondo cui dapprima si forma l'orecchietta, anzi addirittura solo una goccia di sangue pulsante e, in un secondo momento, il cuore, è proficuo, per Harvey, raccogliere informazioni provenienti da campi di indagine in cui le funzioni vitali possono esprimersi a diversi gradi di intensità. La fase di formazione dei corpi, similmente al processo di decadimento prodotto dalla vivisezione, consente di ben vedere le variazioni: se si esamina un uovo di gallina durante la prima settimana si vedrà prima una goccia che pulsa, poi l'orecchietta e, solo dopo qualche giorno, il cuore. Il fatto che sia una parte pulsante a formarsi in un primo tempo è anche confermato dall'osservazione di animali vivi privi del cuore. È il caso delle squille che si pescano nel Tamigi e che, grazie al fatto di possedere un corpo particolarmente trasparente, è possibile esaminare deponendole in una vaschetta con poca acqua; oppure di animali a sangue freddo, come i rettili, che occorre però evitare di osservare nei mesi freddi dell'anno, quando si trovano in uno stato quasi vegetativo⁽⁴⁷⁾.

La malattia o un naturale deperimento corporeo rappresentano poi un campo di osservazione particolarmente proficuo per due ragioni.

In primo luogo perché, senza che sia necessario un intervento diretto dell'anatomista, da alcuni interpretato come un turbamento del corso abituale della natura, è possibile avere conferma di quanto osservato mediante gli esperimenti. Ad esempio, per Harvey, il fatto che il movimento del sangue abbia origine dal cuore, fonte della vita e della salute, e da qui si diffonda alle estremità per poi farvi ritorno, è visibile anche mediante l'osservazione di un corpo soggetto a forti passioni o esposto a condizioni ambientali difficili. Come spiegare altrimenti il deperire generale di un uomo quando la tristezza, l'amore, l'odio alterano il buon funzionamento del suo cuore? Oppure il fatto che un corpo situato in un ambiente freddo, le cui estremità, divenute livide come quelle dei morti a causa del sangue raggelato, riesca a recuperare un colore e una temperatura normali, se non ammettendo l'arrivo di un nuovo sangue, dotato di vita e calore?⁽⁴⁸⁾ Similmente, per Willis, le lesioni e le infiammazioni dei nervi testimoniano la presenza e la diffusione nel corpo di un succo nervoso e l'osservazione dei sintomi dello scorbuto, come le vertigini, quei dolori che cambiano velocemente di luogo o l'affaticamento delle membra, mostrano come tale succo, una volta infetto, non riesca più a nutrire le parti, ossia a compiere la propria funzione⁽⁴⁹⁾.

In secondo luogo, la malattia favorisce l'esercizio del giudizio perché il medico può stabilire paragoni considerando il corpo del medesimo paziente da vivo e postmortem. Ad esempio, per chiarire e confermare l'ipotesi per cui le arterie si dilatano e pulsano per effetto della spinta del sangue e non a causa di impulsi trasmessi dal cuore alle tuniche delle arterie, Harvey cita il caso di un nobiluomo a cui aveva spesso fatto visita. Sul cadavere dell'uomo Harvey aveva osservato l'ossificazione di una parte dell'aorta discendente, la quale, dunque, non avrebbe potuto dilatarsi sotto un impulso proveniente dal cuore. Il sangue, tuttavia, aveva continuato a scorrere, come egli stesso aveva più volte potuto constatare osservando le regolari pulsazioni delle arterie situate nelle gambe e nei piedi dell'uomo quando questi era ancora vivo⁽⁵⁰⁾. Allo stesso modo Willis conferma la presenza di un sistema di anastomosi arteriose alla base della scatola cranica — da lui dimostrato mediante «Experience often tryed», ossia grazie all'iniezione di tinture colorate nei vasi— attraverso l'autopsia di un suo paziente. L'arteria carotide di questi, essendo ostruita, non aveva consentito l'irrorazione diretta delle membrane nervose; questo fatto, tuttavia, non aveva causato la morte dell'individuo, perché l'apporto ematico al cervello era stato garantito dalla presenza di una comunicazione tra l'arteria carotide e l'arteria vertebrale⁽⁵¹⁾. Al termine del capitolo dedicato alle diverse tipologie di 'mal di testa', presente in *The Soul of Brutes*, Willis descrive poi una serie di casi, tra cui quello di un accademico che, a seguito di un violento dolore al capo durato tre settimane,

mori per un'apoplezia cerebrale causata, come fu possibile constatare una volta aperto il cranio, da un rigonfiamento nelle meningi. Grazie alla comprensione di queste «invincible causes, detected by Anatomy», Willis dichiara di aver potuto in seguito osservare casi analoghi e di essere riuscito a identificare la causa della malattia analizzando «sign and symptoms of the like nature»⁽⁵²⁾.

Gli esempi ora riportati mostrano come l'uso di corpi morti, vivi o in decadimento, lungi dall'invalidare l'osservazione, fosse ricercato e gestito dall'anatomista esperto, ossia colui che apprende e interpreta la natura grazie a una valutazione prudentiale volta a connettere tra loro i dettagli materiali e i differenti contesti da cui essi provengono.

Osservazioni finali

Il termine giudizio compare, come è noto, nel primo degli aforismi di Ippocrate: «La vita è breve, l'arte lunga, l'esperienza ingannevole, il giudizio difficile»⁽⁵³⁾. Come molteplici possono essere le interpretazioni di questa massima, allo stesso modo molteplici sono i significati che il giudizio ha assunto in ambito medico. Ciò che si è voluto indagare è come il giudizio, seppur difficile, rappresenti quell'insieme di virtù intellettive e morali che, fatte proprie mediante uno studio assiduo e una lunga pratica, vanno a formare quella disposizione a ottenere, ordinare e comunicare conoscenza. E, in particolare, come tale disposizione, che identifica primariamente il medico in ambito terapeutico, sia anche ciò che orienta la prassi dell'anatomista, ossia l'azione del medico in quello che è considerato il fondamento scientifico della disciplina medica e un campo di pertinenza anche del filosofo naturale.

Da quanto mostrato, l'indagine anatomica seicentesca in ambito inglese, anziché fare affidamento unicamente sull'avvento delle nuove filosofie mediche (come il meccanicismo o la iatrochimica) o sul perfezionamento di strumenti e tecniche di sperimentazione (come il microscopio o precise iniezioni di materie colorate nei vasi), sembra configurarsi innanzitutto come la disposizione ad apprendere e interpretare verità che solo una ragione arguta ed esperta è in grado di cogliere. L'attenzione all'educazione del medico, in quanto mezzo che permette di formare una ragione in grado di fare collegamenti con quanto acquisito a partire da contesti conoscitivi differenti, diventa allora un aspetto funzionale a meglio comprendere le discussioni moderne sul metodo e come esse non fossero volte esclusivamente a formalizzare rigide procedure.

BIBLIOGRAFIA

1. Carlino A. *La fabbrica del corpo: libri e dissezione nel Rinascimento*. Einaudi, 1994, Torino.
2. Chandelier J, Robert A. *Nature humaine et complexion du corps chez les médecins italiens de la fin du Moyen Age*. *Revue de synthèse*. 2013; 134: 473-510.
3. Crisciani C. *Medici e filosofia* (in corso di stampa, copia provvisoria gentilmente fornita dall'autrice).
4. Corneanu S. *Regimens of the Mind. Boyle, Locke, and the Early Modern Cultura Animi Tradition*. University of Chicago Press, 2012, Chicago.
5. Goldberg B. *William Harvey on Anatomy and Experience*. *Perspective on Science*. 2016; 24: 305-323.
6. Nutton V. *Beyond the Hippocratic Oath*. In "Doctors and Ethics: The Earlier Historical Setting of Professional Ethics" (a cura di Wear A, Geyer-Kordesch J, French R), 1993: 10-37, Rodopi, Amsterdam-Atlanta.
7. Galeno. *Il miglior medico è anche filosofo*. In "Opere scelte di Galeno, III" (a cura di Garofalo I, Vegetti M), 1978: 99-100, UTET, Torino,.
8. Cook H. *Good Advice and Little Medicine: The Professional Authority of Early Modern English Physicians*. *Journal of British Studies*. 1994; 33: 1-31
9. Securis J. *A Detection and Querimonie of the Daily Enormities and Abuses Comitted in Physick*. Thomas Marsche, 1566, London, sig. Aii-Aiii.
10. Securis J. *A Detection and Querimonie of the Daily Enormities and Abuses Comitted in Physick*. Thomas Marsche, 1566, London, sig. Bi.
11. Securis J. *A Detection and Querimonie of the Daily Enormities and Abuses Comitted in Physick*. Thomas Marsche, 1566, London, sig. Biiii.
12. Vegetti M. *Galeno e la rifondazione della medicina*. DYNAMIS. *Acta Hisp. Med. Sci. Hist. Illus.*, 1995; 15: 67-101.
13. Kristeller P. O. *La Scuola di Salerno: il suo sviluppo e il suo contributo alla storia della scienza*. In "Studi sulla scuola medica salernitana», 1986: 11-96, Istituto italiano per gli studi filosofici, Napoli.
14. Securis J. *A Detection and Querimonie of the Daily Enormities and Abuses Comitted in Physick*. Thomas Marsche, 1566, London, sig. Biiii.
15. Cotta J. *A Short Discoverie of the Vnobserved Dangers of Seuerall Sorts of Ignorant and Vnconsiderate Practisers of Physicke in England*. R. Field, 1612, London.
16. Cotta J. *A Short Discoverie of the Vnobserved Dangers of Seuerall Sorts of Ignorant and Inconsiderate Practisers of Physicke in England*. R. Field, 1612, London, p. 10.
17. Cotta J. *A Short Discoverie of the Vnobserved Dangers of Seuerall Sorts of Ignorant and Inconsiderate Practisers of Physicke in England*. R. Field, 1612, London, p. 78.
18. Cotta J. *A Short Discoverie of the Vnobserved Dangers of Seuerall Sorts of Ignorant and Inconsiderate Practisers of Physicke in England*. R. Field, 1612, London, pp. 115-21.
19. Cotta J. *A Short Discoverie of the Vnobserved Dangers of Seuerall Sorts of Ignorant and Inconsiderate Practisers of Physicke in England*. R. Field, 1612, London, p. 85.

20. Cotta J. *A Short Discoverie of the Vnobserved Dangers of Seuerall Sorts of Ignorant and Inconsiderate Practisers of Physicke in England*. R. Field, 1612, London, p. 117.
21. García-Ballester L. *Medical Ethics in Transition in the Latin Medicine of the Thirteenth and Fourteenth Centuries: new Perspectives on the Physician-Patient Relationship and the Doctor's Fee*. In "Doctors and Ethics: The Earlier Historical Setting of Professional Ethics" (a cura di Wear A, Geyer-Kordesch J, French R), 1993: 39-71, Rodopi, Amsterdam-Atlanta.
22. Wear A. *Knowledge and Practice in English Medicine, 1550-1680*. Cambridge University Press, 2000, Cambridge, p. 235.
23. Harvey W. *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis*. Arnold Leers, 1648, Rotterdam, p. 1.
24. Goldberg B. *William Harvey on Anatomy and Experience*. *Perspective on Science*. 2016; 24: 305-323
25. Goldberg B. *William Harvey, Soul Searcher: Teleology and Philosophical Anatomy*. Phd dissertation, University of Pittsburgh, 2012.
26. Distelzweig P. «*Meam de motu & usu cordis, & circuitu sanguinis sententiam*»: *Teleology in William Harvey's De motu cordis*. *Gesnerus, Swiss Journal of the History of Medicine and Science*. 2014; 71.2: 258-270.
27. Harvey W. *Exercitationes duae anatomicae de circulatione sanguinis. Ad Joannem Riolanum*. Arnold Leers, 1649, Rotterdam, p. 109.
28. Harvey W. *Exercitationes duae anatomicae de circulatione sanguinis. Ad Joannem Riolanum*. Arnold Leers, 1649, Rotterdam, p. 111.
29. Harvey W. *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis*. Arnold Leers, 1648, Rotterdam, p. 79.
30. Harvey W. *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis*. Arnold Leers, 1648, Rotterdam, p. 129.
31. Willis T. *The Anatomy of the Brain and the Description and Use of Nerves*. In "The Remaining Medical Works of that Famous and Renowned Physician Dr. Thomas Willis", 1681: *The Preface to the Reader*, Thomas Dring, London.
32. Willis T. *The Anatomy of the Brain and the Description and Use of Nerves*. Thomas Dring, 1681, London: 55-62.
33. Willis T. *The Anatomy of the Brain and the Description and Use of Nerves*. Thomas Dring, 1681, London, *The Preface to the Reader*.
34. Willis T. *Two Discourses Concerning the Soul of Brutes*, Thomas Dring, 1683, London, *The Preface to the Reader*.
35. Carlino A. *La fabbrica del corpo: libri e dissezione nel Rinascimento*. Einaudi, 1994, Torino: 216-219.
36. Klestinec C. *Practical Experience in Anatomy*. In "The Body as Object and Instrument of Knowledge: Embodied Empiricism in Early Modern Science" (a cura di Wolfe C, Gal O.), 2010: 33-58, Springer, Dordrecht.
37. Charleton W. *Enquiries into Human Nature*. M. White, 1680, London, *Preface*.
38. Charleton W. *Enquiries into Human Nature*. M. White, 1680, London, *Epistle Dedicatory*.

39. Charleton W. *Enquiries into Human Nature*. M. White, 1680, London, *Preface*.
40. Klestinec C. *Renaissance Surgeons: Anatomy, Manual Skill and the Visual Arts*. In "Early Modern medicine and Natural Philosophy" (a cura di Distelzweig P, Goldberg B, Ragland E), 2016: 43-58, Springer, New York.
41. Charleton W. *Enquiries into Human Nature*. M. White, 1680, London, *Epistle Dedicatory*.
42. Charleton W. *Enquiries into Human Nature*. M. White, 1680, London, *Preface*.
43. Charleton W. *Enquiries into Human Nature*. M. White, 1680, London, *Preface*.
44. Guerrini A. *Experiments, Causation, and the Uses of Vivisection in the First Half of the Seventeenth Century*. *Journal of the History of Biology*. 2013; 46: 227-254.
45. Shotwell R. *The Revival of Vivisection in the Sixteenth Century*. *Journal of the History of Biology*. 2013; 46: 171-197.
46. Harvey W. *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis*. Arnold Leers, 1648, Rotterdam, p. 56.
47. Harvey W. *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis*. Arnold Leers, 1648, Rotterdam, pp. 57-58.
48. Harvey W. *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis*. Arnold Leers, 1648, Rotterdam, pp. 165-166.
49. Willis T. *The Anatomy of the Brain and the Description and Use of Nerves*. Thomas Dring, 1681, London, p. 133.
50. Harvey W. *Exercitationes duae anatomicae de circulatione sanguinis. Ad Joannem Riolanum*. Arnold Leers, 1649, Rotterdam, pp. 57-58.
51. Willis T. *The Anatomy of the Brain and the Description and Use of Nerves*. Thomas Dring, 1681, London, p. 83.
52. Willis, T. *Two Discourses Concerning the Soul of Brutes*, Thomas Dring, 1683, London, p. 123.
53. Ippocrate. *Aforismi e Giuramento*. Tascabili Economici Newton, 1994, Roma, p. 15.

DALLA MORTE IMPROVVISA ALLA MORTE COME PROCESSO

Alessandro Bargoni

Università di Torino, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Storia della medicina
Mail: alessandro.bargoni@unito.it

Parole chiave: *Morte*
Vitalismo
Morte improvvisa
Tripode vitale
Rianimazione

Key words: *Death*
Vitalism
Sudden death
Tripod of life
Resuscitation

Riassunto

La morte fino a poco prima della metà del XVIII era considerata come conseguenza della brusca interruzione delle funzioni vitali. Le tesi meccanicistiche interpretavano l'organismo come una macchina statico-idraulica in cui la vita è generata dal moto e dalla frizione delle parti. La cessazione del moto determina la morte. Francis Glisson, in opposizione a questa interpretazione del funzionamento dell'organismo, individua l'irritabilità, quale proprietà elementare presente nelle porzioni più minute della materia vivente definite anatomicamente fibre. E' l'affievolirsi dell'irritabilità nella fibra che conduce gradualmente, attraverso stati intermedi, alla morte definitiva. E' Menuret de Chambaud, che attraverso la differenziazione dei vari "stadi della morte" che egli analiticamente compie, giunge a introdurre la visione di "processo" del definirsi della morte. Da queste premesse concettuali parte la ricerca sperimentale e fisiologica di Xavier Bichat pubblicata nel 1800 come «Recherches physiologiques sur la vie et la mort». La risposta di tutto l'apparato sperimentale messo in atto da Bichat, conduce alla dimostrazione della stretta interconnessione tra cervello, polmone e cuore. Quando uno degli organi del tripode termina la sua funzione, gli altri non sono più in grado di espletare la loro attività. La

moderna bio-medicina ha aggiunto dettagli importantissimi all'insieme del processo, approfondendo le conoscenze a livello addirittura molecolare ma ha conservato il modello tracciato fisiologico da Bichat nelle «Recherches Physiologiques sur la vie e la mort».

Abstract

Death until the beginning of the mid-eighteenth century was considered as a result of the abrupt cessation of the vital functions. The Mechanistic thesis interpreted the body as a static-hydraulic machine in which life was generated by the motion and friction of parts. The cessation of motion determines the death. Francis Glisson, in opposition to this interpretation of the functioning of the body, identifies irritability, as an elementary property attendant in the smallest portions of living matter, anatomically defined fibers. The weakening of irritability in the fiber leads gradually, through intermediate stages, to the state of the final death. 'Menuret de Chambaud, through differentiation of the various "stages of death"- that he accomplished analytically- arrives to introduce the vision of "process" of the death. From these conceptual premises, begins the experimental and physiological research of Xavier Bichat published in 1800 as «Recherches physiologiques sur la vie et la mort». The response of the whole experimental apparatus deployed by Bichat, leads to the demonstration of the close interconnection of brain, lung and heart. When one of the organs of the tripod ends its functions, the others are no longer able to perform their activity. The modern bio-medicine has added important details to the whole process, deepening the knowledge as far as the molecular level but has kept the physiological model outlined by Bichat in «Recherches Physiologiques sur la vie et la mort».

La medicina moderna sembra aver realizzato, almeno in parte, uno sogno dei *medecine Philosophe*, annunciato un po' trionfalmente da Ménuret de Chambaud nell' *Encyclopédie* alla voce *Mort*⁽¹⁾. Nel dare notizia di alcuni casi di soggetti apparentemente morti e successivamente rianimati, Ménuret scrive: «osiamo tuttavia assicurare, fondandoci sulla conoscenza della struttura del corpo umano, e su un gran numero di osservazioni, che si può guarire la morte, cioè richiamare il movimento sospeso del sangue e dei vasi». Guarire la morte, espressione efficace che racchiude in se l'idea della morte come condizione patologica, evento avverso a cui si può, in qualche modo far fronte. Questa è un'idea che ha preso piede, affatto recentemente, nella società occidentale contemporanea e che induce a pensare alla morte come a qualcosa di accidentale, casuale, quasi irrealista. Tutti conosciamo le ultime frontiere dei trapianti, in cui attraverso uno scambio sempre più complesso di organi provenienti da cadaveri, si rivivifica un corpo ormai vicino alla morte. Certo, in questo gioco complesso ci si domanda dove stia la vita, in ciò che si trapianta o laddove si effettua il trapianto. Per la medicina, fino ad un decennio circa prima dalla metà del XVIII secolo, la morte era la conseguenza della brusca interruzione delle funzioni vitali. Accanto alle considerazioni mediche sulla morte, trovava largo spazio nell'interesse sociale la questione delle morti apparenti, o dei non morti che venivano scambiati per cadaveri. Si trattava di un tema antico che veniva periodicamente ripreso nei racconti popolari, che circolava nelle ambigue raccolte di eventi straordinari, nel teatro, ma che compariva anche nei testi giuridici e nei libelli di argomento devozionale, a partire almeno dalla fine del XVI secolo. Tuttavia la medicina non fu affatto permeabile, e per lungo tempo, a questi apporti esterni che non trovavano giustificazione nella consolidata chiave interpretativa fisiopatologica dell'evento della morte, inteso come fatto istantaneo conseguente allo scioglimento del binomio anima-corpo.

In alcuni rari casi, come nell'opera del medico veronese Domenico Terilli⁽²⁾, dedicata alla morte repentina, segnalò come talvolta, in particolare nei casi di apoplezia per gli uomini e nelle soffocazioni isteriche per le donne, la constatazione della morte definitiva può essere resa difficile dall'occorrenza di alcuni casi di morte apparente. Tuttavia Terilli non ne approfondì l'aspetto diagnostico differenziale, e si limitò a ritenere sufficienti e probativi segni di morte definitiva solo l'assenza del polso e dell'attività respiratoria.

I medici meccanicisti iatrosifici tra sei e settecento, davano una particolare interpretazione fisiopatologica del verificarsi della morte apparente nel quadro di riferimento dell'*oeconomie animale*. Nell'organismo, concepito

come una macchina statico-idraulica, in cui la fonte di tutte le funzioni è conseguenza del moto e della frizione delle parti, la morte apparente si determina quando il moto rallenta fino ad divenire impercettibile. Alla sua completa cessazione sopravviene quindi la morte irreversibile, a cui corrisponde, sul versante operativo, l'inutilità di ogni tentativo di richiamare in vita il defunto. Tuttavia questi segni per la loro labilità sono difficili da osservare e pertanto, scrive Terilli, la certezza della morte la si ottiene solo con quei segni incontrovertibili di progressiva perdita della struttura manifestati dal sopraggiungere dell'odore della decomposizione del cadavere. Dunque la concezione anatomo-funzionale meccanicistica, basata sulla costruzione filosofica dell'*homme-machine*, è caratterizzata dall'arresto delle funzioni della vita, in un unicum temporale più o meno lungo, graduale o talvolta repentino, senza che si possano distinguere condizioni e stati diversi che determina la morte.

Quasi contemporaneamente all'affermarsi delle teorie meccanicistiche, e alla progressiva osservazione della estrema complessità anatomico-funzionale della macchina corporea, come venivano progressivamente dimostrando la osservazioni dei micrografi del nord Europa, il medico inglese Francis Glisson, convinto della limitatezza della spiegazione meccanicistica legata al principio del movimento prodotto dall'urto dei solidi, avanza una differente teoria. Secondo Glisson la materia vivente, nella sua componente più minuta, la fibra, è dotata di una particolare proprietà definita «irritabilità». E' sul concetto di fibra, o meglio dell'ultima porzione di materia organizzata costituente l'organismo vivente, che si deve concentrare la nostra attenzione per individuare l'elemento che ha consentito il sovvertimento concettuale che porta a considerare la morte come un processo dotato di gradualità, che si protrae nel tempo e segnato da tappe organiche puntuali. Questo complesso processo, che progressivamente viene indagato partendo dall'osservazione delle tappe della morte fino ad affrontarne lo studio fisiologico nel suo complesso, è delimitato da due estremi temporali: gli anni '40 del diciottesimo secolo fino all'alba del XIX, i cui le ricerche innovative sul piano metodologico e scientifico, di Xavier Bichat raccolte nell'opera *Recherches physiologiques sur la vie et la mort*⁽³⁾ rappresentano affermazioni in qualche modo decisive di questo percorso.

La storiografia ha indagato in modo approfondito il tema e tra questi studi ricordo l'opera seminale di Claudio Milanese "Morte apparente e morte intermedia"⁽⁴⁾, o la recente corposa opera collettanea curata da Francesco Paolo de Ceglia "Storia della definizione di morte"⁽⁵⁾. Attraverso queste ed altre opere, è stata compiuta una puntuale ricostruzione dei rapporti tra tradizione medica, letteratura scientifica in ambito medico-naturalistico,

tradizioni religiose, racconti popolari, utili ad indagare il definirsi e l'interpretazione di quei casi di non morte e i loro statuti operativi. Stupisce forse il fatto che, sebbene le conoscenze accumulate nelle ricerche di Bichat siano state ampiamente messe in luce dall'analisi storico medica, tuttavia apparentemente esse non trovano spazio nel moderno concetto di morte nella medicina, vittime della furia antivitalista della scienza positiva nel suo divenire ottocentesco che ha reso la medicina moderna estremamente refrattaria ad un'analisi storica dei suoi processi. Si tratta invece di considerazioni non confinate su di un piano meramente speculativo ma dense di implicazioni che si possono riverberare sulla moderna idea di morte anche in senso clinico, con tutte le implicanze ad essa correlate, come l'utilizzo del cadavere.

A Jacob Benignus Winslow (1669–1760) va riconosciuto il merito di aver affrontato per primo in sede accademica il problema dell'incertezza dei segni della morte nella «*Questio medico-chirurgica*» del 1740⁽⁶⁾. Questa tesi di laurea, scritta dal Professore stesso secondo il costume delle università francesi del tempo, sebbene raccolga una sorta di casistica più letteraria che scientifica, pone al centro del dibattito la necessità di diagnosticare i casi di morte apparente. Il problema del superamento dell'incertezza dell'effettivo trapasso apre alla cultura medica del secolo dei lumi la via della rivoluzione scientifica del concetto di morte. Si aprono così alla Medicina, alla metà del secolo, due grandi campi di ricerca: gli stati di frontiera tra la vita e la morte e i nuovi metodi di diagnosi delle morti apparenti, con i metodi per rianimare le vittime.

Inerente al processo di ricerca medico-biologico sulla morte, ma rivolto più al versante speculativo, è il nesso causale tra l'invecchiamento e la morte, indagato da George Louis Leclerc de Buffon nel capitolo «*De la vieillesse et de la Mort*» nell'opera enciclopedica «*Historie naturelle de l'homme*» pubblicata nel 1749⁽⁷⁾. L'invecchiamento dell'organismo, conseguente all'indurimento delle strutture elementari, le fibre, che lo compongono sede dei fenomeni vitali elementari è per Buffon un processo non completamente opposta alla vita, ma piuttosto un'entità che la accompagna e che poco a poco si impossessa dell'intero organismo progressivamente, come una sommatoria di tante piccole morti parziali. È quanto Buffon chiama, con una bella immagine, l'ultima «sfumatura della vita». Nella visione di Buffon attraverso la progressiva degradazione della vita si giunge al suo esaurimento, per cui la morte risulta un fatto, non in opposizione alla vita, ma esterno ad essa.

L'elemento primo della vita, la fibra in una sua accezione concreta e materiale, è sostanzialmente concepita allo stesso modo dai tardo

meccanicisti e dai primi vitalisti, come Claude Nicolas La Cat, Théophile de Bordeu (1722-1776), Robert Whytt, Paul-Joseph Barthez (1734-1806) ecc. Intorno alla metà del secolo, Bordeu prima e poi Maupertuis e Buffon, introducono un secondo livello dell'attività vitale, sempre presente nella fibra, rappresentato dalla particella vivente o definita anche molecola organica, motore primo delle manifestazioni vitali dell'organismo e sinergica con la fibra. Bordeu per spiegare la funzione della molecola organica, integrata nell'equilibrio dell'organismo utilizza l'immagine dell'ape, paragonata alla molecola organica, e dello sciame inteso come l'organismo, similitudine che viene ripresa da *Maupertuis* e da *Ménuret de Chambaud*. Se vi è accordo tra i vari autori per tutto il secolo sul principio vitale in astratto, i modi della sua organizzazione nell'organismo diventato oggetto di forti divergenze.

Albrecht von Haller, che conquista rapidamente un posto preminente tra i fisiologi europei del '700, grazie ai suoi studi embriologici e ad un impostazione di lavoro in parte di tipo sperimentale, distingue due forze: l'irritabilità e la sensibilità differenziate sia per funzione che per sede anatomica. Rispettivamente la prima operante nei nervi e la seconda nel muscolo. Invece per i vitalisti come La Cat, Whytt, Bordeu esiste un'unica forza ubiquitaria: l'irritabilità.

L'*Encyclopédie*, vero riferimento della cultura dell'illuminismo, alla voce «*Oeconomie animal*» compilata da Ménuret espone le conoscenze accreditate alla seconda metà del '700, sul funzionamento basale dell'organismo ideato in base a una stratificazione in due livelli: il primo, essenziale, comprende le molecole organiche elementi delle vita, strutturate nelle fibre la cui funzione è quella di produrre l'irritabilità; il secondo livello, di tipo organico, è costituito dalle funzioni vitali, sostenute dal cuore e dalla circolazione, della respirazione e dal polmone e dell'azione dei nervi e del cervello. L'articolo compilato da Ménuret è lunghissimo e l'impostazione, soprattutto laddove affronta nel dettaglio la definizione di morte apparente, è ereditata da Winslow, Buffon e da Bruhier.

Jaque-Jean Bruhier, è il personaggio chiave nel corso degli anni '40 nel focalizzare l'interesse dei contemporanei sui casi di morte apparente e di rianimazione di soggetti vittime di questa. Sollecitato dalla pubblicazione della "Questio" di Winslow del 1740, raccoglie e pubblica due anni dopo, una numerosa casistica di morti apparenti, esitate alcune con il richiamo in vita del malcapitato, altre con la scoperta raccapricciante, dopo la riesumazione della salma, di segni di attività motoria vitali avvenuti nella bara⁽⁸⁾. Se il terrore di una sepoltura di soggetti ancora vivi diventa un topos della letteratura popolare e anche di quella colta del secolo, la morte apparente e

gli strumenti diagnostici per evidenziarla diventano argomenti di grande interesse che presto sconfinano dall'ambito della sola medicina.

Grazie al lavoro di sintesi operato da Ménéuret nelle pagine dell'*Encyclopédie* tra le varie posizioni dei *médecins-philosophes*, egli lega i due livelli, basale e organico della vita animale, come teorizzato da Bordeu, a due differenti tipi di "morte": la morte "imperfetta" causata dall'affievolirsi delle funzioni vitali e la morte "assoluta" caratterizzata dall'immobilità degli organi vitali e dalla sospensione delle loro funzioni. La presenza di irritabilità affievolita, conduce alla "morte imperfetta", che è uno stato reversibile; scrive Ménéuret «È nella continuazione di questa proprietà (irritabilità) che consiste la morte imperfetta; finché questa è presente, la vita può tornare, se qualunque causa costante può rimetterla in azione»; il protrarsi della "morte imperfetta" conduce inevitabilmente alla morte "assoluta". Questi due eventi assumono le caratteristiche di morte come processo, e le premesse teoriche preludono al suo divenire teoria scientifica.

Questo aspetto si coglie con chiarezza tra le righe di Ménéuret in cui egli indica la possibilità di una diagnosi differenziale tra i due stati, e addirittura adombra la possibilità che lo stato di "morte imperfetta" possa in particolari circostanze, portare addirittura beneficio all'*oeconomie*, come nelle malattie causate da spasmo dei vasi e conseguente ingorgo infiammatorio, risolvendo lo spasmo e richiamando il movimento sospeso del sangue e dei vasi. Per gli *Encyclopédistes* la conoscenza delle basi fisiologiche del divenire della morte, fornisce sicurezza e razionalità alla medicina e questa si riverbera sulla società, nei modi di concepire la morte, allontanandone il terrore ispirato dalla teologia e spingendo a mettere in opera tutte quelle misure operative d'urgenza e di soccorso in cui l'intervento di rianimazione, per usare l'espressione di Ménéuret, può guarire dalla morte imperfetta. La voce *Mort*, di Ménéuret de Chambaud, ha il merito attraverso la destrutturazione e differenziazione dei vari "stadi della morte" che egli analiticamente compie, di giungere inevitabilmente alla visione di "processo" dell'instaurarsi della morte. Ma questa condizione ha il merito di rappresentare un punto di partenza per le ricerche fisiologiche successive sulle fasi organiche che conducono alla morte. Questo studio è affrontato da Xavier Bichat in una chiave programmatica molto netta in cui la morte è intesa in perenne opposizione alla vita e in "relazione di totale esclusione". Da qui partono le ricerche sperimentali di Xavier Bichat che afferma all'inizio della sua ricerca come la causa primaria della vita sia indefinibile e estranea alla scienza. Questa affermazione lontana dall'essere una nuova affermazione sistematica, risulta invece come il primo passo concreto del cammino della fisiologia verso la ricerca sperimentale. Il piano di lavoro esposto nella presentazione

dei due volumi intitolati «*Recherches physiologiques sur la vie et la mort*», apparsi nel 1800, è chiarissimo. Stretta metodologia sperimentale, osservazione e registrazione degli eventi. Vengono prese in considerazione solo le morti improvvise, quelle comprese nelle due classi identificate più di vent'anni prima da Ménuret nell'*Encyclopédie* come *morts violentes* e *morts subites*.

Si tratta di una scelta metodologica importante perché per Bichat, in questa visione sperimentale, l'evento morte cessa di essere un avvenimento "senza dimensione" tra vita e non-vita, per diventare una successione complessa di eventi concatenati in uno spazio e in un tempo definiti. Questo determinarsi della morte evidenzia l'interdipendenza delle funzioni vitali, poste al centro del processo che successivamente si estende a quelle periferiche. Utilizzando una terminologia indubbiamente di derivazione vitalista, ma concettualmente valida perfino in termini moderni, Xavier Bichat si pone l'obiettivo di comprendere la «maniera in cui le due vite, animale (di relazione) e organica (funzioni nutritive [n.d.r. metaboliche]) terminano accidentalmente e in che modo la morte ne arresta il corso, prima che la Natura abbia fissato il termine della loro durata».

Il lavoro accurato, perfino meticoloso del giovane fisiologo, che si dipana tra numerosissimi esperimenti, alcuni ingegnosi, consente di trarre conclusioni che conservano una sorprendente attualità. La conservazione di significato scientifico degli esperimenti e delle conclusioni di Bichat è stupefacente oggi, perché i due livelli di organizzazione dell'essere vivente, quello organico delle funzioni nutritive e dei tessuti, e quello animale delle funzioni degli organi vitali come era conosciuto da Bichat sono strutturalmente sconvolti dalla scoperta della cellula e dei suoi fenomeni di morte, talora specifici. Tuttavia sebbene la teoria cellulare vanifichi gran parte delle impostazioni scientifiche precedenti alla sua introduzione a metà Ottocento, questa non altera invece il determinismo del modello fisiopatologico di morte studiato da Bichat. L'organizzazione stessa del testo di Bichat sottolinea vigorosamente le sue caratteristiche sperimentali, in cui ogni dato, *experience*, è costruito per studiare il concatenamento, *enchainement*, della propagazione dei fenomeni verso gli altri organi bersaglio. La relazione funzionale stretta e reciproca, tra gli organi del tripode vitale all'insorgere del processo di morte si interrompe nella direzione tra organo sorgente e organo bersaglio: «In questa continua concatenazione di fenomeni organici, ciascuna funzione è in dipendenza immediata da quelle che la precedono». La risposta univoca, di tutto l'apparato sperimentale messo in atto da Bichat, conduce alla dimostrazione, sotto molti punti di vista, sia quello emodinamico, motorio, chimico, neurologico ecc., della

stretta interconnessione del tripode vitale: quando uno degli organi del tripode termina la sua funzione, gli altri non sono più in grado di espletare la loro attività. Le ricerche di Xavier Bichat mettono in luce con sufficiente chiarezza il processo che porta a morte il soggetto, e ne individuano, almeno nelle linee generali, le differenti tappe fisiopatologiche. La moderna biomedicina con l'approfondimento delle conoscenze metaboliche delle condizioni estreme dello stress e delle tappe del processo della morte ha aggiunto dettagli importantissimi e ha approfondito queste conoscenze a livello addirittura molecolare ma sostanzialmente ha conservato il modello tracciato da Bichat nelle *Recherches Physiologiques sur la vie et la mort*.

La capacità moderna della medicina attraverso l'intervento rianimatorio-metabolico e di surrogazione delle funzioni cardio-respiratorie, ha alterato i rapporti di dipendenza di alcuni degli organi del tripode vitale nel determinare la morte, tuttavia non potendo noi surrogare con le macchine la più semplice attività psichica, né tantomeno la coscienza, ne deriva che concettualmente il modello della morte di Bichat, messo a punto all'esordio del XIX secolo, mantiene ancora oggi inalterata tutta la sua validità.

BIBLIOGRAFIA

1. Menuret JJ, detto Menuret de Chambaud. *Mort, médecine*, in "Encyclopedie ou dictionnaire raisonné des sciences, des arts et des métiers. Mis en ordre et publié par Diderot e d'Alambert", 1762: 718-719 vol.XIX, Briasson editeur, Paris.
2. Terilli D. *De causis mortis repentinae distinctiss. tractatio*. Apud Haeredem Damiani Zenarij, 1615, Venezia.
3. Bichat X. *Recherches physiologiques sur la vie et la mort*. Brosson, Gabon et Cie, 1800, Paris.
4. Milanesi C. *Morte apparente e morte intermedia. Medicina e mentalità nel dibattito sull'incertezza dei segni della morte (1740-1789)*. Istituto della Enciclopedia Italiana, 1989, Roma.
5. De Ceglia FP. *Storia della definizione di morte*. Angeli, 2014, Milano.
6. Winslow JB. *Dissertation sur l'incertitude des signes de la mort...*, Morel, 1742, Paris.
7. Buffon, GL Leclerc. *De la vieillesse et de la mort*, in "Oeuvres complètes de Buffon" 1884-1886: vol. 11, 70-100, A. Le Vasseur (Paris), Paris.
8. Menuret JJ, detto Menuret de Chambaud. *Oeconomie animale*, in "Encyclopedie ou dictionnaire raisonné des sciences, des arts et des métiers. Mis en ordre et publié par Diderot e d'Alambert", 1762: 404-420 vol.XXI, Briasson editeur, Paris.
9. Bruhier JJ. *Dissertation sur l'incertitude des signes de la mort...*De Bure, 1749, Paris.

**DAL SONNO ALLA MORTE
UNO STUDIO SUGLI STADI DELLA COSCIENZA**

Germana Pareti

Dipartimento di Filosofia e Scienze dell'educazione, Università di Torino
Istituto di Bioimmagini e Fisiologia molecolare, CNR (Segrate, MI)
Via Pellico 7, 15121, Alessandria
Mail: germana.pareti@gmail.com

Parole chiave: *Sonno*
Morte
Coscienza

Key words: *Sleep*
Death
Consciousness

Riassunto

Il presente saggio si propone di prendere in esame le idee espresse da filosofi e neuroscienziati per descrivere i vari passaggi tra l'esperienza sensibile e l'incoscienza, e tra il sonno e la morte. Medici e filosofi hanno assunto posizioni diversificate di fronte al quesito se la coscienza e la morte siano un fenomeno graduale e progressivo o un evento discontinuo e improvviso.

Abstract

This essay aims at examining the ideas proposed by philosophers and neuroscientists to describe the steps between the sensible experience and unconsciousness, and between sleep and death. Doctors and philosophers have taken different positions on the question whether consciousness and death are a gradual and progressive phenomenon or a sudden, discontinuous event.

Stati di coscienza

I passaggi nella progressione dal sonno alla veglia, nonché dalla coscienza all'incoscienza, e dalla vita alla morte, hanno sempre destato l'interesse (prevedibile) dei medici e dei religiosi, ma in passato anche quello dei filosofi. Aristotele concepiva sonno e esser desto come due opposti, nel senso che il sonno è privazione della veglia. Ma si tratta di stati che appartengono alla *stessa parte dell'anima* dell'animale, e questo non doveva stupire, giacché anche altre affezioni contrapposte ineriscono a uno stesso soggetto, per esempio la salute e la malattia, la vista e la cecità, la forza e la debolezza ecc. E il criterio per distinguerli è uno solo, dato dalla percezione sensibile, che si assume che uno sia sveglio quando esercita la sensazione e l'"organo" «con cui gli animali hanno le sensazioni, è quello per mezzo del quale sono svegli quando sono svegli, e dormono quando dormono».⁽¹⁾ Affezione della parte sensitiva, il sonno è caratterizzato da immobilità e paralisi della sensibilità, due condizioni che si sciolgono e liberano nella veglia. Tuttavia è impossibile che ciascuno di questi due stati, il sonno o l'esser desto, si "attacchi" perpetuamente al corpo animale, poiché ogni organo ha funzioni naturali che perdono potere allorquando oltrepassano un certo limite temporale, ragion per cui i due stati si alternano. E poiché qualsivoglia sensazione consiste nell'associazione con il tatto, Aristotele concludeva che il sonno è affezione di questa peculiare modalità sensoriale, ma tale da non confondersi con il delirio o il deliquio, o con l'incoscienza e l'asfissia, conseguenti a una compressione dei vasi sanguigni del collo. Il sonno pertiene invece all'"organo primario" della percezione e, quando questo viene meno, anche gli altri organi sensoriali perdono le proprie funzioni. Il suo fine è quello di preservare la vita dell'animale, e pertanto è strettamente correlato ai processi preposti alla conservazione della vita animale, in particolare all'evaporazione del cibo nel corso della nutrizione, quando l'elemento corporeo è trascinato dal calore attraverso le vene fino alla testa. Il risveglio avrà luogo invece quando la digestione sarà completata: allora prevale il calore, che è stato "forzato" a comprimersi in un piccolo spazio, e il sangue più corposo viene separato da quello più puro, contenuto nella testa.

Se fin dall'antichità i filosofi subirono la fascinazione soprattutto dei sogni, a proposito dei quali si interrogavano se fosse possibile trovare un criterio che li distinguesse dalla realtà della veglia,^(2,3) è nell'antropologia di Kant che si sviluppa l'idea che i sensi offrano materiale alla coscienza seguendo una certa *gradazione* di stati, che vanno dall'ebbrezza al sonno, allo svenimento fino alla morte, apparente e reale.⁽⁴⁾ Kant era molto attento al rapporto tra svenimento e morte, ed era impressionato da quelle condizioni in cui l'uomo non è in grado di essere cosciente delle sensazioni provenienti dal

mondo esterno, come avviene quando si cade in un sonno profondo, o si sragiona e si perde il senno, anche per un'emozione intensa. Sulla morte, tuttavia, non si pronunciava, ma sosteneva che la si può osservare solo negli altri, e che rantoli e convulsioni rassomigliano piuttosto a reazioni meccaniche della forza vitale che va esaurendosi, liberando il corpo dal dolore. L'idea di una gradualità di sfumature diverse tra gli stati di coscienza ebbe poi fortuna nella filosofia psicologica a cavallo tra Otto e Novecento, e la si trova a fondamento della concezione del flusso di pensiero formulata da William James, il quale nella sua psicologia antiassociazionistica si servì di concetti e immagini – le onde, la corrente, gli aloni o le frange, gli stati transitivi, le successioni ecc. – che rappresentavano bene l'idea dello scorrere degli eventi mentali.⁽⁵⁾ Alla fine del secolo, in un'epoca che prelude al concetto di inconscio, James come altri filosofi e scienziati del suo tempo si mostrava sensibile alle “varie forme” che l'io poteva assumere e, insieme con Pierre Janet e un consistente drappello di ricercatori psichici, non credeva affatto che il “sé secondario” o la coscienza subliminale avessero una minore rilevanza rispetto alla coscienza cosiddetta razionale. Anzi, l'obiettivo dei fondatori delle varie Società di ricerca psichica proliferate in Europa a cavallo tra Otto e Novecento – alle quali erano iscritti non pochi intellettuali e scienziati dell'epoca – era proprio quello di indagare se vi fossero forme di coscienza che sopravvivono alla morte.

Dalla coscienza alla morte

Se in passato la transizione dalla vita alla morte era un *affair* che richiamava l'interesse di religiosi, medici e filosofi, ora le figure professionali coinvolte nel trattamento della cosiddetta zona grigia sono ben più diversificate, sia in conseguenza del carattere tecnicamente sempre più denso del contesto medico sia per via della accresciuta importanza del paziente nel rapporto con il medico e della discussione che riguarda il fine vita. Tra gli specialisti che si prodigano al fine di tenere il più possibile lontana la morte e di annullare la percezione del dolore figurano ovviamente gli anestesiology, paragonati nella letteratura a veri e propri “piloti dell'anima”, i quali debbono far librare in volo il paziente durante il sonno e lo stato di incoscienza, per poi esser capaci di ricondurlo al punto di partenza, restituendolo alla veglia e alla percezione conscia. È naturale che gli anestesiology si sentano autorizzati a esprimere le proprie idee quando c'è di mezzo la coscienza, e quando si tratta di sensazioni dolorose: in fondo, come ha acutamente fatto notare lo scrittore israeliano Abraham Yehoshua in *Ritorno dall'India*, tra tutti i medici, l'anestesista è colui al quale il paziente si affida *in toto*. Nel corso dell'operazione, infatti, egli non dovrà mai

abbandonarlo, occupandosi non solo del suo respiro, ma anche della sua anima, ben diversamente dal chirurgo, che si limita a ispezionare e a intervenire su un solo pezzetto del corpo umano. Non a caso, a partire dagli anni '80, l'anestesiologo americano Stuart Hameroff, insieme con il fisico matematico inglese Roger Penrose, formulò una teoria della coscienza, definita della "riduzione oggettiva orchestrata", che si fondava sui principi della fisica quantistica, in particolare sul collasso della funzione d'onda, un fenomeno che in questo caso era attribuito all'attività dei filamenti di tubulina presenti nei microtubuli dei neuroni. Allorquando le sub-unità tubuliniche auto-collassano, "orchestrando" un processo di natura gravitazionale, si attuerebbe uno stato di decoerenza, nel quale gli autori identificavano l'emergere della coscienza.⁽⁶⁾

Ma c'è chi, meno fantasiosamente, si occupa del sonno, naturale e indotto, e intravede nella ricerca sugli effetti degli anestetici una possibile *aperçue* per svelare gli enigmi della gradazione della coscienza. Giulio Tononi ha fondato nel Wisconsin un Centro di studi sulle patologie del sonno, e il suo obiettivo è di indagare come gli anestetici agiscano sulla coscienza, facendo diminuire il senso di responsività agli stimoli a seguito dell'alterazione dell'attività neuronale, che si verifica quando sono interrotte le comunicazioni sinaptiche e il cervello non è più in grado di integrare le informazioni tra le varie aree corticali^(7,8). Con dosi crescenti di anestetico aumenta l'attività di iperpolarizzazione, fino a che non si raggiunge una condizione di totale soppressione delle scariche neuronali. Ma neppure in questi casi, secondo Tononi, si deve credere che si tratti di uno stato di completa incoscienza.

Un sostegno alle sue idee proveniva, oltre che dalla collaborazione con Gerald Edelman, anche dalle ricerche sul sonno, persino da quelle pionieristiche, condotte più di cinquant'anni fa da Michel Jouvet, il quale era convinto che, benché nel sonno fosse inibito il tronco encefalico e mancassero sensibilità e reazioni motorie, neppure in questo caso si annullasse del tutto la coscienza. Jouvet era giunto a questa conclusione in seguito a ricerche sul sonno paradossale, cosiddetto proprio perché caratterizzato da un'attivazione corticale simile a quella della veglia, ma con meccanismi e strutture differenti e senza il rilascio dei neurotrasmettitori tipici della veglia.⁽⁹⁾ Da Tononi poi è stata ridimensionata l'attività del talamo, che oggi non è più considerato alla stregua di un interruttore capace di "accendere" la coscienza. Più limitatamente, questa struttura funzionerebbe come un lettore-integratore di informazioni estratte dai circuiti della memoria. Tononi ha dedicato peculiare attenzione all'attività di altre aree cerebrali, tra cui la parte mediale della corteccia parietale, il cingolo posteriore, il *precuneus* e parte del complesso temporo-parieto-occipitale, che

alla fine sono le stesse regioni che risultano disattivate in presenza di coma vegetativo. Ma nel caso dell'incoscienza non occorre la completa inattivazione di queste aree posteriori: basta invece che si modifichino alcuni aspetti *dinamici* a fondamento dei processi integrativi dell'informazione. Difatti, la coscienza sembra svanire allorquando si verifica una caduta di coerenza dell'attività oscillatoria neuronale sulla banda gamma: gli anestetici cioè perturberebbero la sincronizzazione tra aree distanti del cervello, interrompendo in questo modo l'integrazione corticale⁽¹⁰⁾.

Reti small-worlds

Le osservazioni sul sonno, naturale e artificialmente indotto, e sul trapasso dagli stati di coscienza all'incoscienza, condotte da Tononi e dal suo gruppo di ricerca, cui ha dato robusto contributo anche Steven Laureys, un neurologo belga del Coma Science Group, hanno come sfondo una concezione della mente, elaborata a partire dall'ipotesi che *informazione* e *integrazione* siano le proprietà fondamentali dell'esperienza conscia.⁽¹¹⁾ In questo modello l'organizzazione corticale si configurerebbe come una rete neurale, i cui nodi rappresentano assemblaggi neuronali, che trasmettono l'informazione secondo uno schema di connettività più locale che non a lungo raggio, nel senso che più aumentano i nodi della rete, più efficienti risultano le connessioni e le interazioni, senza sovraccarico di collegamento⁽¹²⁾ L'effetto dell'anestesia consisterebbe nell'interruzione di queste connessioni, in quanto essa andrebbe a "spezzare" l'integrazione fra i vari componenti del sistema talamocorticale, determinando un "collasso" della connettività strutturale. Per quanto possa essere ancora attivo in caso di anestesia e sonno profondi, il sistema talamocorticale potrà però disporre di un insieme ridotto di informazioni, tale che le risposte si configurano in un modello stereotipato comprendente due soli stati possibili, "on" e "off", una condizione che non si verifica invece in presenza di lesioni ad aree circoscritte, che si possono accompagnare a perdita di funzioni specifiche o di risposte motorie, ma *non* a una totale perdita di coscienza. Difatti l'annullamento della coscienza avviene soltanto in presenza di lesioni al sistema reticolare, che proietta su talamo e corteccia. Ecco perché, secondo alcuni studiosi, la coscienza non può configurarsi come proprietà *tutto-o-nulla*⁽¹³⁾, un principio che vale invece per l'attivazione della fibra nervosa, la quale risponde allo stimolo solo se la depolarizzazione supera un certa soglia, nel senso che i canali ionici sono *o aperti o chiusi*, ma non esiste una via di mezzo; la coscienza, al contrario, avrebbe le caratteristiche di un fenomeno graduale, che aumenta o diminuisce secondo il repertorio di stati e configurazioni del sistema, che possono venire disconnessi, sebbene non disattivati.

L'incertezza della morte

La definizione del concetto di “morte” è apparsa problematica fin dal passato. Pur dovendo caratterizzarla nei termini di una contrapposizione alla vita, già i fisiologi meccanicisti tedeschi dell'Ottocento cercavano di darne una definizione senza però cadere nelle trappole del neovitalismo. Era chiaro che i fenomeni della putrefazione in morte dovessero essere intesi in opposizione a quelli metabolici della vita, ma persino il filosofo-medico Hermann von Lotze (che certamente non aveva la stoffa del materialista paragonabile a quella di un Emil du Bois-Reymond o ad altri fisicalisti tedeschi dell'epoca) riconosceva che non necessariamente nei due tipi di fenomeni si dovessero assumere leggi differenti, e forse nemmeno processi chimici distinti⁽¹⁴⁾. Vita e morte infatti agiscono entrambe sul chimismo dei corpi. Più tardi, Claude Bernard commentava che siamo attratti dalla disgregazione della morte, poiché i processi creativi della vita agiscono con una forza organizzatrice silente, tutta interiore. Al contrario, i fenomeni della morte sono «strepitosi ed evidenti» al punto che la manifestazione di ogni fenomeno nell'essere vivente è legata a una distruzione organica: le funzioni vitali sono conseguenza della combustione organica, un'idea che Bernard condensava nello slogan «*la vita è morte*», o meglio, come asseriva Buffon, la vita è un minotauro, che divora l'organismo.⁽¹⁵⁾ Tra i due stati c'è insomma una «perpetua alternanza», giacché non esistono l'uno senza l'altro⁽¹⁶⁾.

Oggi la biologia riconosce che vita e morte sono fenomeni *emergenti* da una medesima struttura che è l'organismo e, per quanto vi sia una complessa serie di processi che, a cascata, la precedono, non è mai facile stabilire l'esatta determinazione della morte, tant'è che, a fronte di chi sostiene la gradualità dei processi biochimici che evolvono verso la morte, si leva la voce di chi afferma che la morte *c'è o non c'è*, trattandosi di un evento o di uno stato mutualmente esclusivo rispetto alla vita. Quindi, in contrasto con quelle teorie che descrivono la coscienza come un *continuum*, secondo questa opposta interpretazione la morte sembra essere un evento discontinuo, una cesura netta, che separa il processo dell'agonia, questo sì lento e graduale, da quello puntuativo della disintegrazione finale. Già Aristotele aveva distinto due forme di morte, quella violenta, subitanea e quella naturale, attribuendo però la prima a una causa esterna, la seconda a un'affezione (interna) di un organo. Ma in ogni caso si trattava pur sempre di mancanza di calore, che nell'anziano si traduce in una morte senza dolore, non violenta, un naturale esaurimento del calore vitale a causa del trascorrere del tempo.

A ben vedere, tuttavia, la concezione contemporanea, secondo la quale la morte sarebbe una soluzione di continuità netta e decisa, e non un evento progressivo, non si discosta troppo da quei modelli di attività neurale che

sostengono una transizione nonlineare dall'elaborazione inconscia a quella conscia,⁽¹⁷⁾ una sorta di salto discontinuo tale che, una volta oltrepassata la soglia "dinamica e fluttuante" dell'attivazione neuronale, si genera nel cervello una comunicazione a lunga distanza, una riverberazione, che consente all'informazione di accedere a un più ampio ventaglio di aree, auto-amplificandosi. Come si può constatare, pur essendo contrapposte, morte e coscienza, nel bene e nel male, paiono andare incontro a uno stesso discorde destino, o meglio: sono fenomeni che si prestano a essere decodificati per mezzo di modelli interpretativi contrastanti, che però sembrano potersi applicare senza forzature a entrambi gli stati, i quali benché siano generalmente descritti come continui e gradualmente, sotto un altro punto di vista, parrebbero invece discontinui e frammentati. Un aspetto però trova tutti d'accordo, che la morte sia irreversibile, e non soltanto perché si tratta di un processo che non consente di tornare indietro e che non può essere annullato, quanto piuttosto perché nelle decisioni pubbliche, sul piano sociale (ed economico), arriva un momento in cui bisogna pur mettersi d'accordo sul fatto che qualcuno è morto, a prescindere dai motivi religiosi che inducono a credere nelle risurrezioni e nella vita eterna.

Per questa ragione rivestono fondamentale importanza i criteri del suo accertamento. Negli ultimi tempi, anche in Italia, si sono abbandonati i criteri di diagnosi di morte basati sulla funzionalità cardiorespiratoria a favore di una diagnosi di tipo neurocentrico, che assume come criterio la morte cerebrale, cioè la cessazione irreversibile di tutte le funzioni dell'intero cervello e del tronco encefalico^(18,19). Ma spostando l'attenzione sul cervello, le cose sono diventate ancora più complicate. Fin dagli anni Settanta, Hans Jonas aveva criticato il rapporto del comitato di Harvard sulla definizione di coma irreversibile, che a suo dire pretendeva di definire con certezza «ciò che per sua natura si sottrae».⁽²⁰⁾ Del resto, è noto che, nonostante la morte del cervello, alcune funzioni vitali possano continuare: per esempio, se sostenute artificialmente, funzionano ancora respirazione e circolazione. Ben più disorientanti sono apparse le vedute di chi, in nome del concetto di "persona" e del ruolo delle funzioni cognitive superiori, sostiene che come criterio di morte sia sufficiente la morte neocorticale⁽²¹⁾. Di fronte a una posizione così radicale, altri non hanno perso l'occasione per mettere in dubbio che l'encefalo sia l'organo più importante, l'integratore centrale di tutte le attività del corpo, a maggior ragione se si riconosce che svariate funzioni sussistano anche dopo la sua morte⁽²²⁾. Al cospetto di un quadro così confuso e incongruo, a un certo punto sembrò che potessero venire in aiuto gli esiti della ricerca neuroscientifica sulla coscienza; ma fu subito chiaro che dalle teorie sui correlati neurali della coscienza non c'era da aspettarsi granché per

sbrogliare la matassa delle interpretazioni sul fine vita. Si è detto che la coscienza non va confusa con la mera responsività, ch  essa comprende il senso di s , la memoria, la capacit  di orientamento, di scegliere tra le alternative, la percezione consapevole degli stimoli dolorosi, la volont  ecc.; ma per quanto progredita sia l'indagine neurofisiologica sulle basi neurali di svariati stati e funzioni mentali, in che cosa consista e dove si annidi la coscienza, non   ancora dato a sapere. Una recente importante prospettiva di ricerca proviene dai risultati della stimolazione magnetica transcranica combinata a elettroencefalogramma ad alta densit  (TMS/hdEEG) applicata su pazienti con lesioni cerebrali a fini di recupero dei meccanismi di coscienza. L'obiettivo di questa tecnica   di «aprire una finestra sul cervello umano», al fine di «migliorare la capacit  di cogliere la presenza (attuale o potenziale) di coscienza in soggetti che sono completamente incapaci di comunicare con il mondo esterno»^(23,24). Sebbene completamente compromessa negli stati di coma vegetativo, la coscienza pare invece preservata negli stati di *locked-in* e di minima coscienza. Le misure longitudinali della connettivit  effettiva dimostrano infatti che la comunicazione tra le aree corticali, il cosiddetto dialogo intracorticale,   una tappa necessaria del recupero, che precede la comunicazione con l'ambiente esterno.

Conclusioni

La crescente complessit  delle conoscenze in medicina e l'avanzamento negli strumenti messi a disposizione dalle biotecnologie hanno reso ancora pi  acceso il dibattito sulla morte e sul fine vita, un dibattito che oggi nel nostro paese continua a essere vivace ma non conclusivo, soprattutto in conseguenza del carattere arretrato della nostra legislazione. Nel documento sui criteri di accertamento di morte elaborato dal Comitato nazionale per la bioetica nel 2010 si legge che, in merito alla questione dell'accertamento di avvenuta morte, la legislazione italiana   garantista e prudentiale e atta a far s  che siano adottati protocolli uniformi e pratiche omogenee; nello stesso tempo non manca l'auspicio di una sempre maggiore apertura a ulteriori analisi, che si impongono in presenza di dati scientifici nuovi o prima non considerati con sufficiente attenzione⁽²⁵⁾.

Nella presente disamina si   visto come molte questioni legate alla vita e alla morte finiscano per rinviare alla coscienza, come se questa fosse un tribunale supremo. Eppure non si pu  dire che, nella discussione filosofica contemporanea, la coscienza abbia sempre ricevuto un trattamento di favore, ch  le si sono rimproverate molte cose. Si tratta di accuse che la riguardano soprattutto da un punto di vista morale e religioso: oggetto di critiche   la

coscienza che “alberga nel petto”, in nome della quale in passato sono state commesse (e ancor oggi si continuano a perpetrare) le più atroci violenze e imposizioni⁽²⁶⁾. Né miglior sorte ha goduto nelle teorie neurofisiologiche l’idea della coscienza intesa come *homunculus*, una sorta di *deus ex machina*, al quale si è fatto appello quando si è cercato di spiegare il carattere unitario e omogeneo dell’esperienza⁽²⁷⁾. Certi tratti che ancora oggi le vengono attribuiti sono tali da far supporre che la coscienza sia una proprietà più del cuore che non del cervello. Infatti rassomigliano alle caratteristiche, alle quali si richiamano i criteri cardiologici di accertamento della morte, sostenuti da parte di chi vede nel cuore la radice della vita e ritiene che in esso vi sia un “cervello funzionale” capace di soddisfare le richieste che provengono dal corpo. Per quanto gli antiriduzionisti sostengano che la coscienza è la cifra distintiva della nostra attività mentale superiore, e che non si deve credere di poterla identificare con la grezza attività corticale, al momento riteniamo più saggio che si continui a ispezionare il cervello, un organo che opera silenzioso, e che continua a funzionare anche quando sembra essere in *stand-by*, mentre cerca invece di risparmiare energia, necessaria per la sua (e la nostra) sopravvivenza⁽²⁸⁾. Se poi, un giorno, sarà fatta più luce sul nesso tra la morte e il venir meno di veglia e coscienza, e sui momenti sfumati del passaggio che prelude alla fine, non potremo che trarne le debite conseguenze e rallegrarci di questo ulteriore progresso nelle neuroscienze. Del resto, già Aristotele aveva sentenziato che vita e morte, e soprattutto salute e malattia, non sono faccende di esclusiva pertinenza del medico: quando se ne voglia risalire alle cause, allora debbono intervenire gli scienziati.

BIBLIOGRAFIA

1. Aristotele. *De Somno et vigilia*. 454a. In “Opere” vol. 4, Laterza, 1973, Bari.
2. Platone, *Teeteto*. 158b-c. Laterza, 2010, Bari.
3. Cartesio, *Meditazioni metafisiche. Meditazione prima* (1641). Armando, 2008, Roma, Inserto II.
4. Kant I., *Antropologia pragmatica*. Laterza, 1969, Bari, §26.
5. James W. *The Principles of Psychology*. I. Holt, 1890, New York.
6. Hameroff S. *Quantum Computation in Brain Microtubules? The Penrose-Hameroff ‘Orch OR’ Model of Consciousness*. Phil Trans R Soc Lond. A. 1998; 356: 1869-1896.
7. Alkire TM, Hudetz AG, Tononi G. *Consciousness and Anesthesia*, Science. 2008; 322: 876-80.
8. Hudetz AG. *General Anesthesia and Human Brain Connectivity*. Brain Connect. 2012; 2: 291-302.
9. Jouvett M. *Pourquoi rêvons-nous? Pourquoi dormons-nous?* Jacob, 2000, Paris.
10. Tononi G, Laureys S (eds). *The Neurology of Consciousness: Cognitive Neuroscience and Neuropathology*. Academic Press, 2009, London.
11. Tononi G. *Consciousness as Integrated Information: a Provisional Manifesto*. Biol Bull. 2008; 215: 216-42.
12. Sporns O, Zwi J. *The Small World of the Cerebral Cortex*. Neuroinformatics. 2004; 2: 145-62.
13. Tononi G, Koch C. *Consciousness: Here, Where and Everywhere?* Phil Trans R Soc. B. 2015; 370: 20140167; <http://rstb.royalsocietypublishing.org>.
14. Lotze H von. *Leben—Lebenskraft*, in Wagner R. “Handwörterbuch der Physiologie mit Rücksicht auf physiologische Pathologie”, I, 1842: ix-lviii, Vieweg, Braunschweig.
15. Bernard C. *Définition de la vie*. Rev d Deux Mond. 1875; 9: 326-49.
16. Bernard C. *Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux* (1879). Vrin, 1966, Paris.
17. Sergeant C, Dehaene S. *Is Consciousness a Gradual Phenomenon? Evidence for an All-or-None Bifurcation During the Attentional Blink*. Psych Sci. 2004; 15: 720-28.
18. Bernat JL, Culver CM, Gert B. *On the definition and criterion of death*. Ann Intern Med. 1981; 94: 389-94.
19. Machado C. *Diagnosis of Brain Death*. Neuron Int. 2010; 2 (1): e2. <http://www.pagepress.org/journals/index.php/ni/article/view/ni.2010.e2>.
20. Jonas H. *Dalla fede antica all'uomo tecnologico. Saggi filosofici*. Il Mulino, 1991, Bologna.
21. Veatch RM. *The Impending Collapse of the Whole-Brain Definition of Death*. Hastings Center Rep. 1993; 23(4): 18-24.
22. Shewmon DA. *Chronic “Brain Death”. Meta-Analysis and Conceptual Consequences*. Neurology. 1998; 51: 1538-1545.

23. <http://www.hsgerardo.org/documents/10179/13134096/819.pdf/1d924fbf-0e77-4dc8-80b6-a51ae858c94e>.
24. Massimini M, Canali P, Rosanova M. *Sentire la materia della coscienza*. Psiche. 2012; 1: 1-16.
25. Comitato Nazionale per la Bioetica. *I criteri di accertamento della morte*. 24 giugno 2010. http://presidenza.governo.it/bioetica/pareri_abstract/criteri_accertamento_morte20100624.pdf
26. Viano CA. *La scintilla di Caino. Storia della coscienza e dei suoi usi*. Bollati Boringhieri, 2014, Torino.
27. Dennett DC. *The Consciousness Explained*. Little, Brown & Co., 1991, Boston.
28. Friston K, Kilner J, Harrison L. *A free energy principle for the brain*. J Physiol Paris. 2006; 100 (1-3): 70-8.

LE MORTI PSICHICHE

Donato Munno

Dipartimento di Neuroscienze – Scuola di Medicina, Università degli Studi di Torino
Mail: donato.munno@unito.it

Parole chiave: *Psiche*
Morte
Mente
Corpo

Key words: *Psyche*
Death
Mind
Body

Riassunto

In questa relazione viene affrontato il tema della malattia mentale leggibile in un'ottica fenomenologica-esistenziale e di conseguenza anche clinica come la morte della mente. Sinteticamente vengono affrontati i temi del vissuto della morte psichica, del variare della sua concezione antropologica, delle sue espressività psicopatologico-cliniche, del rapporto tra mente e corpo e del finalismo comunicativo dei sintomi. Si sottolinea l'importanza di queste dimensioni esistenziali e cliniche individuando i percorsi terapeutici che cicatrizzano le ferite sia a livello psicofarmacologico che psicoterapico.

Abstract

The subject of this report is mental illness looked from a phenomenological-existentialist, and so clinical, perspective as mind death. The topics examined are the experience of the psychic death, the changing of this anthropological concept, his psychopathological and clinical manifestations, the mind-body relationship and the symptoms purposes. The importance of these existentialist and clinical dimensions is emphasized by choosing therapeutic paths able to heal mental pain in both psychopharmacological and psychological level.

Il paziente psichiatrico correntemente viene considerato malato di mente ma sano di corpo, non soggetto a malattie fisiche, né particolarmente a rischio di morte. Ma dopo la Legge 180 (Basaglia), con l'inserimento della Psichiatria nella Medicina, si è giunti ad una visione più complessa con un'attenzione più precisa ai quadri clinici di comorbidità. Nel corso del tempo si è assistito a una "neurorivoluzione" per cui un essere umano muore nel momento in cui cessano le sue funzioni cerebrali: non penso dunque non sono. Vi è stata quindi una deposizione del primariato del cuore e una consacrazione del cervello come organo vitale (colpo di stato simbolico).

MORTE: non viene accettata come una tappa dell'evoluzione naturale della vita dell'uomo ma è un fenomeno "medico", la malattia maschera la morte e da essa "si deve" guarire. Per la nostra civiltà è innominabile, la nostra comunità culturale rifiuta la vecchiaia, il lutto, le sofferenze fisiche e psichiche.

MEDICALIZZAZIONE DELLA MORTE: quindi la morte è l'ultimo livello di degrado di una malattia grave e si presta a varie letture influenzate di volta in volta da aspetti culturali, transculturali, religiosi, psicopatologici e diagnostico-classificatori.

MORTE PSICHICA: può essere definita come una chiave di lettura di un profondo disagio mentale. La lettura dell'uomo e della sua esistenza ha attraversato nel corso del tempo varie tappe influenzate progressivamente dalla religione, dalla filosofia, dalla psicologia, dalla psicopatologia e, infine, dalla psichiatria.

PERCEZIONE DELLA MORTE: la percezione può essere fisica nelle varie patologie mediche, psicologica nella disperazione esistenziale, associata a fenomeni fisiologici o fisiopatologici come nel sonno e nell'ipersonnia. Può associarsi a un distacco lento dalla realtà come avviene nelle malattie mentali oppure in livelli di alterazione dello stato di coscienza come nell'anestesia e nel precoma e, da ultimo, in sensazioni di perdita della vita che vengono seguite da fasi di ripresa psicofisiologica.

«LE MORTI PSICHICHE»: sono dovute a una possibile sensazione di esaurimento della vitalità della psiche e delle funzioni cognitive come può avvenire nella depressione o in stati residuali psicotici. Può essere la fine totale delle funzioni psichiche come accade nelle demenze vascolari o degenerative, possiamo avere stati di apparente vicinanza alla morte associate

ad assenze epilettiche, intossicazioni da farmaci, TIA, cali pressori, ecc. Sentimenti contrari come il desiderio di morte o l'evitamento e la fuga dalla morte possono coincidere con una sensazione di fine vita. Da non dimenticare "morti psichiche" e stati di follia che preludono a morti fisiche legate anche ad effetti patogeni e suggestivi indotti da gravi fatti di cronaca.

«LE MORTI PSICHICHE» - QUADRI CLINICI: i quadri clinici prevalenti sono caratterizzati, come già sottolineato, da demenze vascolari o degenerative, da quadri psicotici o di delirium, da ideazione suicidaria che precede la morte fisica, da quadri depressivi gravi con deliri di morte e deliri di negazione. Anche nelle tossicomanie (crack) possiamo rinvenire quadri di "menti bruciate" o di perdite episodiche di coscienza come accade nell'epilessia, o di morti lente autoindotte come nell'anoressia. Non dimentichiamo i quadri traumatici fisici e psichici, le trance isteriche che coincidono con un distacco psicologico inconscio dalla realtà e le "morti sociali" indotte dall'utilizzo esasperato delle nuove tecnologie.

IL CORPO: il corpo parla, comunica e viene percepito fisicamente e psicologicamente dalla nostra coscienza con vissuti variabili che si esprimono in "linguaggi degli organi", che attraverso sintomi e segni riconducono a un finalismo delle malattie in generale. Il linguaggio degli organi varia a seconda che trattiamo "pazienti senza diagnosi" (sottosoglia), "pazienti con diagnosi complesse" (comorbidità tra patologie psichiatriche, e tra patologie psichiatriche e mediche), "pazienti con nuove diagnosi" che evidenziano nuovi linguaggi di una psicopatologia dinamica legati all'evolvere delle culture e delle tecnologie.

IL SILENZIO DEL CORPO: il linguaggio degli organi può esprimersi con modalità più attive e più facilmente percepibili così come può essere frutto di una silenziosità sintomatologica che si esterna attraverso una negazione e un distacco dalla fisicità e dalla realtà contestuale della nostra persona. A questo proposito ricordiamo i fenomeni di derealizzazione, di depersonalizzazione, i deliri di negazione e di morte, i deliri di trasformazione corporea, i deliri ipocondriaci, la melancolia attonita involutiva e la catatonìa schizofrenica caratterizzata da un blocco psicomotorio.

IL SILENZIO DELLA MENTE: la vita della mente nasce dalla sensazione di possedere la propria coscienza e l'appartenenza delle proprie azioni come fulcro di certezza per dedurre la realtà. Il silenzio della mente che prelude alla morte psichica può dipendere dall'evanescenza di questi fenomeni che

inducono alla perdita della coscienza della propria soggettività, alla perdita della capacità di volere e di agire e dalla dissoluzione di ogni sensazione della propria coesione, separatezza o continuità nel tempo. Alcuni pazienti riferiscono: «Non riesco a percepire l'esistenza del mio essere», «Sono una donna morta in vita», «non riesco a comunicare con gli altri». Questa dimensione psicologica può coincidere con stati crepuscolari, auree epilettiche, situazioni di estasi (sindrome di Stendhal) e una dimensione di solitudine anonima della rete che uccide la mente e abbassa lo stato di coscienza creando automatismi quasi inconsapevoli e un mancato utilizzo della capacità di riflettere e di utilizzare la logica del pensiero.

PAURA DELLA MORTE: questa può verificarsi in coincidenza di malattie fisiche o psichiche: nel primo caso ricordiamo i tumori, l'epilessia, la sclerosi multipla, la sclerosi laterale amiotrofica, l'infarto cardiaco, l'ictus, i traumi fisici e le catastrofi ambientali. Nel secondo caso possiamo avere disturbi di panico, fobie specifiche, disturbi ossessivo-compulsivi, deliri, allucinazioni imperative, ecc.

«**FERITE PSICHICHE**»: prima della morte psichica si possono sperimentare dimensioni di disagio psicologico molto profonde e con diversi nuclei psicodinamici coincidenti o con un conflitto intrapsichico, o con una malattia psicosomatica, o con deficit strutturali di personalità della psiche, o indotti da quadri demenziali o da nuclei perversi a livello psicosessuale. Queste ferite rappresentano il campanello d'allarme di una patologia clinica psichiatrica più definita e costituiscono le aree su cui agire con un intervento di tipo psicoterapico.

«**CICATRICI PSICHICHE**»: Per rimediare alle ferite e cicatrizzare il dolore morale legato ai diversi quadri clinici si contemplano varie modalità di intervento a seconda delle sintomatologie considerate che vanno dalla psicanalisi, alle varie psicoterapie, all'ipnosi, al counseling filosofico, al counseling transculturale, alla psicofarmacoterapia, tutte improntate a una prima fase di consolazione e di supporto, a una seconda fase di comprensione e a una terza fase di persuasione al cambiamento.

PERCORSI DI MORTE: esistono diversi percorsi clinico esistenziali che possono condurre alla morte psichica, come è tipico di quasi tutte le preminenti patologie psichiatriche, ma che si esprime anche in quadri clinici più rari come la Disforia di Genere (contraddizione psicofisica interna distruttiva), alcune patologie transculturali come la retrazione del pene che

induce alla morte (Koro, Cina) o la morte Voodoo, o i suicidi di massa, il suicidio come scelta di vita, il suicidio patologico, i Kamikaze, l'eutanasia e il rifiuto di interventi terapeutici salvavita.

«NATURE MORTE»: questa dimensione patologica della natura dell'individuo ancora vivo fisicamente ma spento sul piano emotivo e cognitivo veniva in passato riattivata con terapie "risveglianti" come le terapie convulsivanti, il coma insulinico, la piretoterapia, i vaccini endovenosi. Ora l'approccio terapeutico attuale, pur mantenendo gli stessi obiettivi, è riconducibile a interventi psicofarmacoterapeutici, psicoterapici di vari orientamenti, interventi psico-socio-riabilitativi attraverso l'individuazione di una "terapia di precisione" ripresa dalla "medicina di precisione" e dalla "oncologia di precisione" che individui i nuclei psicopatologico-dinamici e fenomenologici su cui intervenire.

Di fronte a queste dimensioni esistenziali e cliniche va ricordata l'importanza della relazione empatica col paziente psichiatrico della *mission* dello psichiatra, della sua "volontà di comprensione" e della continuità terapeutica coincidente col "prendersi cura" del paziente e della sua storia imparando col tempo e con l'esperienza a dosare la "posologia" degli interventi psicologici e psicofarmacologici.

BIBLIOGRAFIA

1. Minkowski E. *Trattato di Psicopatologia*. Feltrinelli Editore, 1973, Milano.
2. Munno D. *Psicologia Clinica per medici*. Centro Scientifico Editore, 2008, Torino.
3. Torre M. *Psichiatria*. Unione Tipografico-Editrice Torinese, 1977, Torino.
4. Tseng WS. *Manuale di psichiatria culturale*. Cic Edizioni Internazionali, 2003, Roma.

LE VIE DELL'ANIMA TRA LA VITA E LA MORTE

Paola Rumore

Dipartimento di Filosofia e Scienze dell'Educazione, Università degli Studi di Torino. Via Sant'Ottavio 20, 10124 Torino
Mail: paola.rumore@unito.it

Parole chiave: *Immortalità*
Status post mortem
Semplicità
Incorruttibilità

Key words: *Immortality*
Status post mortem
Simplicity
Incorruptibility

Riassunto

L'articolo affronta il dibattito, sviluppatosi nella Germania del XVIII secolo, sull'immortalità dell'anima. Particolare attenzione è dedicata all'intersezione tra medicina, teologia e metafisica, così come al nuovo modo di comprendere il rapporto tra semplicità, incorruttibilità e personalità, intese come i tre principali caratteri degli spiriti.

Abstract

The paper focuses on the 18th-century German debate concerning the immortality of the soul. Special attention is devoted to the intersection between medicine, theology, and metaphysics, as well as to the new way of understanding the relationship between simplicity, incorruptibility, and personality conceived as the three main metaphysical features of spirits.

Il presente contributo affronta uno dei temi centrali intorno a cui si sviluppa una parte consistente della riflessione filosofica della modernità sulla morte, vale a dire la questione dell'immortalità dell'anima e la sua condizione alla fine della vita terrena. Per ovvie ragioni di spazio e di competenza concentrerò le mie considerazioni su alcuni aspetti della questione, di per sé sorprendentemente ampia, facendo riferimento in particolare alla scena tedesca. Una scena, se si vuole, periferica rispetto al centro del dibattito sviluppatosi prevalentemente in ambiente franco-britannico, e tuttavia ad esso irriducibile.

Una parte consistente dell'interesse della riflessione moderna per la questione dell'immortalità è determinata dal fatto che essa si sviluppa in un punto di intersezione assai fecondo della filosofia con due altre discipline: la teologia, per un verso, e la medicina, per l'altro; e lo fa in una maniera che rivela i delicati meccanismi del processo di definizione di quel nuovo 'equilibrio' tra queste scienze che rappresenta uno dei tratti peculiari della modernità. Mai come in epoca moderna, infatti, il tema originariamente metafisico dell'immortalità viene conteso e rivendicato da queste forme di sapere, peraltro in maniera non sempre collaborativa: la filosofia costruisce su di esso la cosiddetta fondazione razionale della morale; la teologia lo elegge a dogma della cristianità (V Concilio Lateranense, 1513); la medicina pretende di risolverlo sulla base delle proprie considerazioni a favore o contro una partecipazione dell'anima nella spiegazione dei fenomeni del corpo. Tuttavia, la spinta della medicina che in Francia e in Inghilterra aveva notoriamente rappresentato il motore della nascita di nuove maniere di spiegare la natura dell'anima e la possibilità di una sua sopravvivenza al corpo – spesso in aperto contrasto con l'ortodossia – occupa nel Settecento tedesco una posizione per la gran parte marginale. La figura del 'medico materialista', assai diffusa altrove, rimane pressoché estranea alla cultura tedesca (con l'eccezione di alcuni personaggi ospitati alla corte esterofila di Federico II) almeno fino alla fine degli anni Settanta, quando a Gottinga nasce una modesta e poco longeva scuola materialista ispirata alle idee della fisiologia britannica che aveva ovviamente nel ducato di Hannover un canale privilegiato di circolazione⁽¹⁾. Se questa era la situazione del dibattito sull'immortalità negli ambienti accademici, occorre rimarcare che in Germania più che altrove nel corso dell'epoca moderna proprio questa discussione diventa oggetto di grande interesse e risonanza anche nel sentir comune. Essa alimenta un dibattito pubblico chiaramente orientato in difesa della vita eterna dell'anima, su cui si costruiva la struttura (morale) del singolo e la stabilità della comunità. La letteratura tedesca a cavallo dei secoli XVII e XVIII offre un numero incredibile di esempi a riguardo. In un testo

anonimo, apparso all'inizio del Settecento, questa situazione veniva descritta in maniera assai efficace:

La gente, spesso, non sa quel che vuole, e ciò emerge assai chiaramente quando si considera ciò che pensa intorno alla condizione dell'anima dopo la morte. Per un verso nessuno vorrebbe tornare al nulla originario, dal momento che non vi è niente di più terrificante dell'eterno nulla. Per l'altro, si ha paura di risvegliarsi un giorno dalla morte e di essere condannati a vivere in eterno, poiché non si sa quale destino attendersi. Si preferirebbe certo risorgere per non morire più, ma al contempo ognuno preferirebbe chiudere il conto con la propria moralità nella vita terrena⁽²⁾.

Il modello di moralità che seguiva dalle diverse idee sull'immortalità si rifletteva direttamente sulla sfera pubblica, facendo di questa delicata questione uno dei fondamenti della stabilità sociale e civile. E ciò accadeva ovviamente in maniera tanto più evidente laddove la situazione politica soffriva di qualche precarietà – come appunto nei diversi staterelli tedeschi all'indomani della Guerra dei Trent'anni – e in cui spesso il potere dei principi sui sudditi veniva esercitato per mezzo di strumenti non soltanto 'politici'. Consultando le cronache dell'epoca è comune incontrare considerazioni di questo tipo:

Se un principe tollera che i propri sudditi imparino teorie in cui si getta discredito sull'immortalità dell'anima e sull'idea di una vita eterna futura, come potrà garantire la sicurezza per la propria persona e per il proprio stato? Come potrà fidarsi della loro obbedienza e della loro fedeltà? [...] Se i suoi sudditi pensano che non vi sia nulla da temere o in cui sperare dopo la morte, non appariranno forse la virtù, il benessere della società civile e la religione nient'altro che folli assurdità?⁽³⁾.

In generale, le risposte che in età moderna la filosofia – ivi compresa quella tedesca – offriva alla questione dell'immortalità si articolavano nei termini stabiliti nella prima metà del Seicento da Cartesio, il cui dualismo delle sostanze imponeva una radicale eterogeneità tra l'estensione e il pensiero, il corpo e l'anima, riconoscendo a queste due 'parti' dell'uomo destini differenti e del tutto autonomi. Il corpo era legato alla necessità delle leggi della meccanica e soggetto alla caducità della vita terrena, laddove l'anima era invece dotata di libertà e svincolata dal destino mortale. I vantaggi di questa concezione apparivano subito evidenti: per un verso l'idea di un'anima sostanziale e individuale poneva fine alle dispute nate in seno alla concezione ilemorfica aristotelico-tomista e alle sue derive in senso averroistico che giungevano alla fine a riconoscere l'immortalità dell'intelletto separato, ma non quella delle anime individuali; per altro verso, consentiva di salvaguardare uno spazio di autonomia dell'anima senza

rinunciare alla spiegazione meccanicistica della natura e alla sua ineluttabile necessità.

Notoriamente, a fronte di questi indiscutibili vantaggi, che determinarono il successo e la longevità di questa prospettiva, si profilavano però innegabili difficoltà, relative perlopiù alla composizione delle due sostanze nell'individuo (problema inconsistente in una prospettiva ileomorfica) e della loro comunicazione (il cosiddetto problema del *commercium*).

Nelle diverse forme in cui la filosofia ha reagito alle difficoltà del sistema cartesiano, essenzialmente escogitando altre maniere per spiegare la natura di anima e corpo e la loro relazione, il problema della immortalità rimane uno dei criteri fondamentali per stabilire in che misura l'emendazione sia stata realmente opportuna. Con un notevole grado di semplificazione, le risposte della filosofia si possono ricondurre a due tipologie generalissime, a seconda che propendano per la negazione o l'affermazione dell'eterogeneità tra anima e corpo.

1. La prima via richiede di risolvere il dualismo rinunciando in maniera più o meno draconiana a una delle due alternative cartesiane. Ciò può avvenire affermando diverse forme di monismo. Un caso può essere quello di un materialismo delle sostanze, come quello propugnato da Thomas Hobbes, secondo cui la sostanza è per definizione corporea, si nega l'esistenza di spiriti, anime e sostanze immateriali e si esclude di principio la questione dell'immortalità. Cionondimeno, in una prospettiva analoga a quella hobbesiana, era anche possibile riconoscere all'anima una natura materiale identica a quella del corpo, senza per questo negarne l'immortalità. E ciò, sulla base dell'autorità della Scrittura: la risurrezione del corpo materiale rendeva assolutamente ammissibile la vita eterna dell'anima materiale. Non era questa, di certo, una delle posizioni più diffuse, ma ebbe i propri sostenitori. Tra questi, Theodor Ludwig Lau, uno degli esponenti della corrente panteista 'clandestina' della filosofia tedesca d'inizio Settecento, che intendeva la condizione *post mortem* non come la liberazione dell'anima dal vincolo terreno del corpo e dalla relativa finitezza, ma come una «migratio animarum perpetua» e una «corporum metamorphosis continua», entrambe chiuse nei confini terreni delle diverse forme di vita naturali⁽⁴⁾. Tuttavia, in questa prospettiva monistica – non necessariamente materialistica, si pensi al cosiddetto 'dualismo delle proprietà' di Baruch Spinoza – si può trovare un accomodamento per l'immortalità a patto che si rinunci all'immortalità individuale. I corpi e le anime diventano così espressioni particolari di un'unica sostanza, e in essa si risolvono una volta conclusa la loro breve parabola terrena. Ma a fronte della mortalità dell'anima personale, nell'*uno-*

tutto di Theodor Ludwig Lau si afferma l'immortalità in un senso più alto, come innalzamento dalla prospettiva caduca e contingente dell'anima individuale alla comprensione dell'anima come espressione essenziale della sostanza infinita. Ma questa prospettiva privilegiata sulla concatenazione del tutto *sub specie aeternitatis*, secondo quanto aveva insegnato Spinoza, procurò però pure a Lau accuse di empietà e severe condanne da parte dei teologi⁽⁵⁾.

2. Per recuperare la dimensione personale dell'immortalità dell'anima occorre quantomeno recuperarne il carattere irriducibile o, per così dire, la natura individuale. Ciò può accadere in diverse maniere, che tutte però richiamano la distinzione – vuoi apparente vuoi reale – tra l'anima e il corpo. Sia che la distinzione anima-corpo sia relegata all'ambito fenomenico *à la* Leibniz, sia che si ritorni a una forma di dualismo originario come avrebbe fatto il caposcuola della filosofia tedesca moderna, Christian Wolff, l'immortalità dell'anima individuale richiede di riconoscere a questa sostanza oltre al carattere della non corruttibilità – presupposto per l'immortalità *naturale* – quello appunto della *personalità*. Si tratta di quella proprietà che già, come avrebbe detto Wolff, i vecchi manuali di teologia avevano indicato quale presupposto dell'*individuum morale* e che con Locke aveva fatto il proprio ingresso nella filosofia come frutto di una capacità mentale del soggetto⁽⁶⁾. La memoria, il ricordo dei propri stati passati è ciò che consente di riconoscere la persistenza del proprio io attraverso i diversi stati dell'esistenza. L'immortalità intesa come la combinazione di incorruttibilità e personalità – così spiegava Leibniz e ribadiva Wolff – distingueva l'anima degli uomini dalle altre anime, che perlomeno nel caso di Wolff erano innanzitutto quelle degli animali. Ciò era pensato in aperta polemica con i cartesiani, i quali, nelle parole di Wolff, «comunemente [...] sono soddisfatti quando dimostrano che l'anima è incorruttibile e non muore con il corpo. Ma questo è ancora troppo poco. Infatti, in tal modo, l'anima dell'uomo non avrebbe nulla in particolare rispetto all'anima degli animali. Perciò dobbiamo ancora dimostrare che le anime degli uomini conservano *personaliter* anche il loro status, ossia rimangono coscienti del fatto che esse sono queste e quelle anime, le quali si sono trovate nell'unione con quel corpo in questo o in quello stato»⁽⁷⁾.

Ma anche questo tipo di concezione – dogmaticamente irreprensibile – porta con sé una serie di problemi. Primo tra tutti, l'effettiva *dimostrabilità razionale* dell'immortalità, una questione su cui filosofi seppur di orientamento affine nutrivano opinioni divergenti. La divergenza si concretizzava proprio intorno a quel *naturaliter* che Wolff aveva sottolineato

rispetto all'incorruttibilità dell'anima. L'anima, come la materia di cui sono fatti i corpi, essendo semplice per essenza non può disgregarsi né perire; l'anima è pertanto naturalmente incorruttibile; giacché è *persona*, poi, per essenza essa è pure immortale⁽⁸⁾. Certo però che il confine di ciò che è naturale è stabilito dallo spazio che si lascia all'intervento di Dio – soprannaturale, appunto – nella cui potenza sta la capacità di annientare il semplice, facendolo passare con un atto di annichilazione dall'essere al non essere.

Sul fatto che l'anima fosse immortale *per essenza* e che dunque l'immortalità fosse una proprietà dimostrabile per via *razionale* si sviluppano nella filosofia tedesca una serie di aspre reazioni contro Wolff e implicitamente contro l'imponente tradizione razionalistica di cui egli era portavoce. L'obiezione faceva forza su una determinazione dell'anima per così dire più 'fondamentale' della semplicità e incorruttibilità, ossia sulla sua natura contingente. Come si legge in uno dei testi del maggiore antagonista della tesi wolffiana, Georg Friedrich Meier:

È possibile che l'anima muoia, in quanto è un ente contingente e finito. Essa può di fatto venir annientata dall'onnipotenza divina. La questione sarebbe dunque: Dio ha deciso di farla morire, oppure no? La ragione non è in grado di dare una risposta a questa domanda se non affermando che l'intero piano del mondo richiede che le anime continuino a vivere. Ma nessuno spirito finito può conseguire una conoscenza così perfetta del piano divino e pertanto la ragione non è in grado di dimostrare con certezza matematica che l'anima è stata dotata di una vita eterna⁽⁹⁾.

Il significato di questa operazione andava al di là del problema dell'immortalità. Di fatto l'annientamento soprannaturale dell'anima era stato previsto e ovviamente sottoscritto dallo stesso Wolff. Il punto era qui piuttosto quello di ristabilire un confine tra le capacità di comprensione della ragione e l'ambito di ciò che invece le è precluso. E questo è un aspetto che si presta a un'interpretazione duplice e non sempre univoca. Per un verso è segno di un ridimensionamento dell'ideale deduttivo e dimostrativo del tardo razionalismo, una sorta di disincanto propositivo che apre la via a un nuovo modello di ragione, moderatamente scettica, consapevolmente pragmatica, vicina ai modelli dell'illuminismo europeo. In questo senso l'operazione di Meier ha – come le è stato riconosciuto – una portata moderatamente sovversiva: dove la ragione non può fornire conoscenze certe occorre sospendere il giudizio^(10,11). Ma ciò aveva tra le sue conseguenze, ad esempio, una legittimazione delle posizioni di chi negava l'immaterialità e quindi l'immortalità dell'anima. Nelle parole di Meier essendo la mortalità e l'immortalità null'altro che mere possibilità «si può affermare la mortalità

dell'anima senza mai giungere a pensare che l'anima effettivamente morirà. Sicché, chi nega l'immortalità dell'anima non ha per questo affermato, al contempo, che essa morirà ed è ingiusto muovergli questa accusa»⁽¹²⁾.

D'altro canto, questa lettura può essere considerata una forma di conservatorismo radicale, una retrocessione della ragione a cui corrisponde inevitabilmente un avanzamento del credo, della verità rivelata, del dogma. Una sorta di riabilitazione del principio di autorità, che contrasta profondamente con lo spirito illuministico.

Concepire l'immortalità in termini di possibilità, e concludere che l'anima gode per essenza della possibilità di perire, rappresentava un grande momento di rottura con la tradizione e una novità rimarchevole all'interno della filosofia tedesca settecentesca; meno in quella inglese e francese^(13,14). Al riconoscimento di una natura 'intrinsecamente' mortale dell'anima non seguiva nella Germania del '700 l'affermazione di una vera e propria forma di mortalismo, neppure nella versione per così dire 'moderata' che interponeva tra la morte terrena e la resurrezione non una totale distruzione dell'anima, ma un suo assopimento profondo.

E infatti la questione dell'immortalità non si esauriva con la prova – razionale e certa, come nel caso di Wolff, o ipotetica e probabile, come nel caso di Meier – del fatto che l'esistenza dell'anima non cessava con quella del corpo, ma si spingeva a considerarne *status post mortem*. La questione si poneva in questi termini: qual è la condizione dell'anima una volta venuto meno il suo legame terreno con il corpo e in attesa del ricongiungimento con esso nel giorno del giudizio? Essa dorme forse un sonno profondo in attesa che – come nell'efficace immagine di Lutero – Dio non venga a bussare sulle nostre 'tombucce'? La morte è davvero – come scriveva Leibniz alla principessa Sofia il 6 febbraio del 1706 – «un sonno, uno stato in cui le percezioni sono più confuse e che dura sino a che esse si sviluppino nuovamente»? Oppure l'anima continuerà anche allora a perdurare in uno stato di veglia, conservando la propria attività razionale? E inoltre: quale tipo di rapporto intratterrà nel *post mortem* con quello che era stato il suo corpo? Ne manterrà le limitazioni o sarà invece in grado al contrario di aggirarsi libera dai condizionamenti della vita terrena?

Wolff aveva notato che se si assume una prospettiva di tipo influssionistico – che prevede cioè un'interazione più o meno diretta tra l'anima e il corpo – «sembra difficile comprendere che dopo la morte l'anima non cada in un sonno», poiché essa di fatto perde con la morte del corpo le sollecitazioni all'agire che le provenivano da esso. Ma se si ammette – come egli faceva – che corpo e anima sono due realtà distinte e parallele (in senso armonicistico e perfino occasionalistico), tra le quali non agisce nessun tipo di causazione

reciproca, ecco allora che «l'anima non ha affatto bisogno del corpo, ma può avere i suoi pensieri anche senza di esso»⁽¹⁵⁾. Anzi, che l'anima non cada nel sonno ma perduri nella propria attività rappresentativa razionale è per Wolff – accanto all'incorruttibilità e alla personalità – la terza e ultima condizione dell'immortalità. Per dirla immortale non basta infatti che l'anima non perisca col corpo: occorre che essa continui ad essere ciò che è, ossia che preservi le sue caratteristiche essenziali. Se infatti dopo la morte del corpo l'anima umana perdesse la propria capacità di produrre rappresentazioni distinte e precipitasse in uno stato di rappresentazioni oscure quale è il sonno, essa cesserebbe di esistere come anima 'umana', spostandosi su un gradino inferiore della scala delle anime, tra quelle a cui, appunto, non è riconosciuta nessuna immortalità. Una volta morto il corpo, l'anima perfeziona anzi il proprio grado percettivo, il che rende vieppiù godibile la condizione di beatitudine per i pii e atroce l'infelicità per gli empi.

L'anima umana rimane quindi 'umana' anche dopo la morte, mantiene cioè il proprio carattere razionale; e anche in questo caso, come già le era accaduto con la nascita, essa vive nella morte terrena una «grande modificazione, in cui conserva ciò che ha e riceve ancor più di quanto aveva». «Di conseguenza non soltanto essa rimane nello stato di pensieri distinti, ma anche riceve maggiore chiarezza e distinzione in essi. In che modo però la modificazione avvenga e quanto a lungo essa duri prima che consegua pienamente il nuovo modo di limitazione, non siamo tuttavia in grado di determinarlo»⁽¹⁶⁾.

Questo moderato scetticismo di Wolff nei confronti della capacità della ragione di spiegare i complessi meccanismi attraverso cui l'anima, nei diversi momenti della sua esistenza, riesce a integrare la propria attività con la vita del corpo non sembra d'ostacolo alla descrizione della condizione *post mortem*, la quale è pensata essenzialmente al fine di garantire il sistema di pene e ricompense a fondamento della morale. In questo senso la discussione sull'immortalità si sviluppa nel corso di brevi decenni nel solco della discussione protagonista del tardo illuminismo tedesco, quella sulla cosiddetta *destinazione dell'uomo*^(17,18). La confluenza naturale del tema dell'immortalità in un concetto, come quello di destinazione, che valicava per definizione i confini della vita terrena sigillava la stretta correlazione in ambiente tedesco tra il problema filosofico della sopravvivenza dell'anima dopo la morte e le sue implicazioni teologiche. E questa era altresì la cornice delle riflessioni degli stessi medici. Paradigmatico a questo riguardo è il primo versetto della cosiddetta *preghiera del medico*, unanimemente attribuita al medicodell'illuminismo tedesco per eccellenza, Marcus Herz,

allievo di Immanuel Kant, legato da stretti rapporti d'amicizia oltreché confessionali a Moses Mendelssohn:

Dio onnipotente,
 Tu hai creato il corpo umano con infinita sapienza.
 Diecimila organi per diecimila volte hai combinati in esso,
 perché agendo incessantemente e con armonia
 ne preservino l'insieme in tutta la sua bellezza:
 il corpo, involucro dell'anima immortale.
 Ma quando la fragilità della materia o l'impeto delle passioni
 ne sconvolgono l'ordine e ne interrompono l'accordo,
 le forze si scontrano e il corpo crolla
 per tornare nella polvere dalla quale è venuto.

Il testo della preghiera appare paradigmatico rispetto alla commistione peculiare di indagine scientifica, principi teologici e affermazione dei valori illuministici che costituisce il tratto più caratteristico del Settecento tedesco.

In colui che soffre concedimi di vedere solo l'essere umano.
 Illumina la mia mente perché veda con chiarezza ciò che le sta davanti
 e intuisca ciò che è assente o nascosto.
 Fa' che io possa riconoscere ciò che è visibile,
 ma non permetterle di arrogarsi il potere
 di vedere ciò che non può essere visto.

Quel che non può esser visto non è compito del medico vederlo. E il medico materialista e ateo infrange innanzitutto i precetti della buona ragione scientifica.

BIBLIOGRAFIA

1. Wunderlich F: *Empirismus und Materialismus an der Göttinger Georgia Augusta – Radikalaufklärung im Hörsaal?, Aufklärung: Interdisziplinäres Jahrbuch zur Erforschung des 18. Jahrhunderts und seiner Wirkungsgeschichte* 2012; 24: 65-90.
2. *Vorrede eines Ungenannten*. In Reinbeck JG. “*Philosophische Gedancken über die vernünfftige Seele und derselben Unsterblichkeit. Nebst einigen Anmerckungen über ein Frantzösisches Schreiben, darin behauptet werden will, daß die Materie dencke*” (Berlin 1740). 2002: 1-2 (non paginato), Olms, Hildesheim.
3. *Vorrede eines Ungenannten*. In Reinbeck JG. “*Philosophische Gedancken über die vernünfftige Seele und derselben Unsterblichkeit. Nebst einigen Anmerckungen über ein Frantzösisches Schreiben, darin behauptet werden will, daß die Materie dencke*”. (Berlin 1740) 2002: 39-42 (non paginato), Olms, Hildesheim.
4. Lau TL: *Meditationes philosophicae de Deo, mundo et homine* (1717). A cura di M. Pott, frommann-holzboog, 1992, Stuttgart-Bad Cannstatt (*Philosophische Clandestina der deutschen Aufklärung*, I.1), cap. III, § XL.
5. Rumore P: *Materia cogitans. L’Aufklärung di fronte al materialismo*. Olms, 2013, Hildesheim: 43-50.
6. Wolff Ch: *Psychologia rationalis, methodo scientifica pertractata, qua ea, quae de anima humana indubia experientiae fide innotescunt, per essentiam et naturam animae explicantur, et ad intimiorem naturae ejusque auctoris cognitionem pro futura proponuntur* (Frankfurt-Leipzig 1734) Olms, 1994, Hildesheim: § 747: “Anima immortalis est. Etenim post mortem corporis superstes est semperque manet et in statu perceptionum distinctarum perserverans memoriam sui conservat, seu statuum praeteritorum memor cos ad se pertinere agnoscit. Est igitur immortalis”. Ivi § 741 “Persona dicitur ens, quod memoriam sui conservat, hoc est meminit, se esse idem illud ens, quod ante in hoc vel isto fuit statu. Dicitur etiam Individuum morale”.
7. Wolff Ch: *Der vernünfftigen Gedancken von Gott, der Welt und der Seele des Menschen, auch allen Dingen überhaupt, Anderer Theil, bestehend in ausführlichen Anmerckungen, und zu besserem Verstande und bequemerem Gebrauche derselben herausgegeben* (Frankfurt 1724, 1740). Olms, 1983, Hildesheim: § 338.
8. Wolff Ch: *Vernünfftige Gedancken von Gott, der Welt und der Seele des Menschen, auch allen Dingen überhaupt, den Liebhabern der Wahrheit mitgetheilet* (Halle 1719, 1751). Olms, 1983, Hildesheim: § 926.
9. Meier GF: *Vertheidigung des Beweises, daß die menschliche Seele ewig lebe*. Gebauer, 1752, Halle: § 2.
10. Rumore P: *Un wolffiano diffidente: Georg Friedrich Meier e la sua dottrina dei pregiudizi*. Meier GF. “*Contributi alla dottrina dei pregiudizi del genere umano / Beyträge zu der Lehre von den Vorurtheilen des menschlichen Geschlechts*”, edizione critica e traduzione italiana, a cura di N. Hinske, H.P. Delfosse e P. Rumore. ETS, 2005, Pisa: V-XXXVI.
11. Rumore P: *Meiers Theorie der Unsterblichkeit der Seele im zeitgenössischen Kontext*. In “*Georg Friedrich Meier (1718-1777). Philosophie als «wahre Weltweisheit»*”. A cura di G. Stiening *et al.* de Gruyter, 2015, Berlin: 163-186.
12. Meier GF: *Gedancken von dem Zustande der Seele nach dem Tode*. Gebauer, 1746 (1749, 1762), Halle: § 22.

13. Thomson A: *Bodies of Thought: Science, Religion, and the Soul in the Early Enlightenment*. Oxford University Press, 2008, Oxford.
14. Thomson A: *L'Ame des Lumières. Le débat sur l'être humain entre religion et science: Angleterre-France (1690-1760)*. Champ Vallon, 2013, Paris.
15. Wolff Ch: *Der vernünftigen Gedancken von Gott, der Welt und der Seele des Menschen, auch allen Dingen überhaupt, Anderer Theil, bestehend in ausführlichen Anmerckungen, und zu besserem Verstande und bequemerem Gebrauche derselben herausgegeben* (Frankfurt 1724, 1740). Olms, 1983, Hildesheim: § 340.
16. Wolff Ch: *Vernünftige Gedancken von Gott, der Welt und der Seele des Menschen, auch allen Dingen überhaupt, den Liebhabern der Wahrheit mitgetheilet* (Halle 1719, 1751). Olms, 1983, Hildesheim: § 925.
17. *Die Bestimmung des Menschen*. A cura di N. Hinske. "Aufklärung", 1999, 11.
18. Macor LA: *Die Bestimmung des Menschen (1748-1800). Eine Begriffsgeschichte*. Frommann-Holzboog, 2013, Bad-Cannstatt.

IL “FINE VITA” IN AREA MEDICA

Anna Chiattonne¹, Alberto Amidei²

¹CPSE Infermiere Area Medica Ospedali Riuniti Pinerolo ASLTO3, Pinerolo (TO)

²Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università degli Studi di Torino

Mail: annachiattonne@gmail.com

Parole chiave: *Morire in ospedale*
Decisioni di fine vita
Cure palliative

Key words: *Die in hospital*
Decision making end of life
Palliative care

Riassunto

In Europa il 50% dei pazienti muore in ospedale per eventi clinici gravi o per complicanze non gestibili a domicilio, ricevendo raramente un approccio diagnostico-terapeutico palliativo. Ciò vale soprattutto per i pazienti non oncologici, a causa della difficoltà nell'individuare i sintomi predittori di terminalità. Obiettivo dello studio è valutare la prevalenza dei pazienti in condizioni di terminalità nell'area medica dell'Ospedale di Pinerolo, descrivendo le decisioni terapeutiche-assistenziali adottate dai clinici e i loro punti di vista in merito al fine vita. Lo studio osservazionale-prospettico condotto nel periodo agosto-settembre 2015 nei reparti di medicina, neurologia e nefrologia dell'Ospedale Agnelli di Pinerolo e ha visto lo screening di 365 pazienti, con un arruolamento di 40 soggetti con una aspettativa di vita stimata \leq a 7 giorni. Di essi sono stati analizzati il quadro clinico, i sintomi, l'approccio diagnostico-terapeutico (interventista, palliativista o misto) e il coinvolgimento della famiglia, sia al momento del ricovero che ogni 48 ore durante il follow up. Dei 365 pazienti screenati, 351 erano eleggibili e di questi l'11.4% presentava un'aspettativa di vita stimata \leq 7 giorni. 36 di essi avevano più di 70 anni, il 70% era in condizioni definite gravi e il restante scadenti. La dispnea era presente nel 47,5% dei casi, il

dolore nel 20% (con una differenza statisticamente significativa tra i vari reparti, $p=0.006$). Tutti i pazienti dispnoici sono stati trattati con ossigeno terapia, ad un solo paziente sono stati somministrati oppioidi. Dai dati del follow up (n°139) l'approccio terapeutico nella maggior parte dei casi era interventista, e tendeva a divenire misto o palliativista solamente nei giorni immediatamente precedenti il decesso. Il 50% dei pazienti osservati è deceduto. Tendenzialmente i sanitari adottano un approccio pro-attivo finalizzato a guarire o stabilizzare la malattia; occorre progettare percorsi integrati di cure, valorizzando desideri e volontà della persona e supportare la rete familiare attraverso modalità comunicativo-relazionali che portino al loro coinvolgimento attivo.

Abstract

In Europe, 50% of patients die in hospital due to serious clinical events or complications that cannot be addressed at home. Especially in this last case, they rarely receive a palliative treatment. This is especially true for non-oncologic patients, since it is hard to identify the symptoms predictive of a terminal condition. Aims of study were to assess the prevalence of patients in a terminal condition in the area covered by the hospital of Pinerolo and describe the therapeutical and caring decisions taken by clinical professionals as well as their points of view with regards to end of life care. This observational and perspectival study has been carried out in August-September 2015 in the general medicine, nephrology and neurology units at "Agnelli" hospital of Pinerolo. 365 patients were screened, with 40 individuals having a life expectancy lower or equal to 7 days. The clinical situation has been analysed including symptoms, the therapeutic and diagnostic approach (intervention, palliative or mixed) and the involvement of the family both at the time of admission and during each of the 48-hour follow-ups. Of the 365 screened patients, 351 were eligible and, of these, 11.4% had a life expectancy estimated as lower or equal to 7 days. 36 of them were over 70 years old, 70% was in critical condition and the remaining part was in deteriorating conditions. Dyspnoea was present in 47.5% of cases, pain in 20% (thus resulting in a statistically relevant difference amongst the various units, $p=0.006$). All patients suffering from dyspnoea have been treated with oxygen therapy, only to one patient opioids were administered. The follow-up data (n.139) showed that the therapeutic approach adopted was interventional for the most part, and that the approach tended to become mixed or palliative only in the days immediately before the death. 50% of the observed patients died. The trend in hospital was to adopt a proactive approach aimed at curing or stabilising the disease; however, it is necessary to devise integrated treatments, prioritising the will of the person and supporting the family network in a way that allows them to be both involved.

Introduzione

La definizione di “buona morte” è a tutt’oggi controversa, sebbene sia universalmente riconosciuto che debba essere priva di dolore, serena e dignitosa⁽¹⁾. Il luogo ideale dove ciò dovrebbe avvenire è per la maggior parte delle persone il proprio domicilio⁽²⁾, tuttavia, nei paesi industrializzati, si è assistito negli anni ad un trend verso una morte ospedalizzata, tanto che in Europa circa il 50% dei pazienti muore in strutture per acuti^(3,4,5). Nell’ospedale per acuti tale paziente presenta uno spinoso problema di gestione, ponendo la necessità di scegliere tra un intervento medico attivo, spesso doloroso e inefficace⁽⁶⁾, e uno palliativo. In letteratura esistono diversi studi che analizzano tale problematica e propongono percorsi clinici^(7,8,9,10) volti a migliorare la gestione complessiva del paziente in condizione di terminalità. Da essi emergono, inoltre, importanti bias di popolazione in quanto, nella maggior parte dei casi, gli studi sono condotti su pazienti oncologici⁽⁸⁾; gli outcome da confrontare sono spesso di difficile identificazione; e, soprattutto, nessuno degli studi riporta eventuali effetti negativi che possono derivare dall’utilizzo di tali percorsi clinici⁽⁸⁾.

Obiettivi

Questo lavoro si propone di valutare la prevalenza dei pazienti in condizioni terminali sulla totalità dei ricoverati che afferiscono all’area medica degli Ospedali Riuniti di Pinerolo, di descrivere le decisioni adottate dai clinici nella gestione del fine vita e le relative motivazioni e di rilevare i punti di vista dei professionisti sanitari sulla percezione della terminalità

Materiali e metodi

E’ stato condotto nei mesi di agosto e settembre 2015 uno studio osservazionale prospettico con follow-up presso le strutture di Medicina generale, Neurologia, Nefrologia dell’Ospedale Civile di Pinerolo. Sono stati screenati 365 pazienti afferenti ai reparti dell’area medica sopraccitati, provenienti da Pronto Soccorso o da altri reparti ospedalieri e sono stati inclusi nello studio i pazienti maggiorenni, con una aspettativa di vita stimata dal medico di reparto a 24 ore dal ricovero ≤ 7 giorni. Sono stati identificati, quali criteri di esclusione, il ricovero con accesso programmato e il ricovero per un periodo ≤ 48 ore.

Sono stati esclusi 12 pazienti: 3 pazienti per ricovero programmato in nefrologia, 7 pazienti del medesimo reparto con ricovero ospedaliero inferiore alle 48 ore, per quest’ultimo motivo sono stati esclusi anche due pazienti ricoverati in medicina. Dei 351 soggetti eleggibili, sono stati, quindi,

inclusi nello studio 40 pazienti (11,4%); nell'immagine 1 lo schema di arruolamento.

I pazienti arruolati nello studio sono stati valutati in termini prognostici non solo dal medico di reparto, ma anche da altri operatori sanitari (infermieri, OSS), al fine di analizzare eventuali differenze di giudizio tra le varie figure assistenziali. Ogni 48 ore, fino alla dimissione o al decesso, è stata seguita l'evoluzione delle condizioni cliniche (con particolare attenzione alla presenza di dolore, agitazione, dispnea, nausea/ vomito) e sono state raccolte le scelte cliniche (attivazione, non attivazione, sospensione, rimodulazione di un intervento; in altri termini è stato chiesto ai clinici di puntualizzare il tipo di approccio adottato: interventista, palliativo, misto) e quelle assistenziali (inerenti alle cure di base quali mobilitazione, alimentazione, idratazione, prevenzione ulcere da decubito; somministrazione delle terapie, preparazione o attuazione delle indagini diagnostiche, presenza al letto del malato di familiari -caregiver- o di altre figure di riferimento e loro coinvolgimento nelle decisioni cliniche). La raccolta dati è stata interrotta quando la prognosi del malato è migliorata e considerata dal medico superiore a 7 giorni (Figura 1).

Autorizzazione allo studio

Il protocollo di ricerca è stato presentato alla Direzione Sanitaria, ai Direttori delle strutture afferenti all'area medica, ai gruppi di lavoro (medici, infermieri, OSS), al Responsabile del Servizio delle Professioni Sanitarie e al personale con venti incontri dedicati. Il Direttore Sanitario di Presidio ha formalizzato l'autorizzazione a procedere nello studio e a consultare la documentazione necessaria, richiedendo l'impegno di rendere noto ai diversi portatori di interesse i risultati della ricerca. Inoltre, il progetto di ricerca ha ottenuto l'approvazione del Comitato Etico Interaziendale (pratica n. 85/2015). Nessun partecipante allo studio presentava un conflitto di interesse.

Analisi statistica

I dati sono stati analizzati avvalendosi della statistica descrittiva e inferenziale in base alla numerosità della popolazione in studio ed alle caratteristiche del gruppo professionale. Si sono calcolate: le frequenze assolute e relative, le misure di tendenza centrale (media, mediana, moda) e di dispersione (range, deviazione standard). Le variabili continue - quali l'età, la degenza - sono state misurate calcolando le medie e le deviazioni standard. Tutte le altre, di tipo categorico, sono state invece descritte con frequenze e percentuali. Nel confrontare i risultati sono stati utilizzati test coerenti ed appropriati alla casistica (test del chi quadrato o il test esatto di Fischer

quando la numerosità era inferiore a 5). È stata considerata la significatività statistica con un $p \leq 0,005$.

Risultati

I dati demografici e clinici sono riportati nella Tabella 1. 22 pazienti erano maschi e 18 donne, il 70% (28/40) aveva un'età compresa tra 70 e 90 anni, mentre il 20% (8/40) era ultranovantenne. Quasi tutti i pazienti erano giunti in reparto accedendo dal Pronto Soccorso con il Servizio di Emergenza Territoriale 118; 3 (7,5%) erano trasferimenti: 2 dalla rianimazione e uno dall'ortopedia. Il 47,5% giungeva dal domicilio ed il 27,5% da strutture residenziali (RSA, RA). Il 63,5% aveva un caregiver affidabile e presente (figli e/o moglie). Le cause del ricovero erano principalmente imputabili a patologie dell'apparato respiratorio (12/40, 30%), decadimento organico accompagnato da uno stato settico (10/40, 25%), ictus (8/40, 20%) e neoplasie (7/40, 17,5%). Tutti i pazienti presentavano pluripatologie: le più frequenti comorbilità interessavano l'apparato cardiovascolare (ipertensione arteriosa, fibrillazione atriale, scompenso cardiaco), neurologico (vasculopatie cerebrali, demenze ed esiti di ictus) o erano di natura neoplastica (leucemie, tumori polmonari ed intestinali). Inoltre, nei 4 mesi antecedenti il ricovero un quarto dei soggetti (10/40, 25%) era stato ospedalizzato almeno una volta, mentre il 7,5% (3/40) aveva avuto più di due ricoveri.

A 24 ore dall'entrata in reparto l'intervista agli operatori sanitari (medici, infermieri e OSS) che avevano in carico il paziente, e la lettura delle rispettive documentazioni cliniche, hanno portato ad evidenziare come molti dei ricoverati arruolati sono stati reputati "gravi" (28/40, 70%) o in condizioni generali "scadenti" (12/40, 30%). Tutti erano allettati e avevano una compromissione dello stato di coscienza (i soporosi erano 31/40, 77,5%). I principali problemi clinici identificati come potenziali cause di rischio per la vita erano riconducibili all'area respiratoria e neurologica. Circa la situazione assistenziale dei pazienti il 67,5% presentava un rischio medio-alto di sviluppare o peggiorare una lesione da decubito (Braden < 13) e 16/40 (40%) avevano lesioni già all'ammissione in reparto (di questi il 37,5% di III°-IV° stadio secondo la classificazione EPUAP), soprattutto a carico del sacro (13/16, 81,2%) e dei talloni (4/16, 25%). Erano presenti anche ulcere cutanee di altri distretti, specialmente nei degenti della medicina: 14 vs 2 della neurologia (87,5% vs 12,5%). Rispetto alla presenza di dispositivi, erano presenti in oltre la metà dei casi accessi venosi periferici (24/40, 60%) e cateteri vescicali (23/40, 57,5%), nella maggior parte dei casi posizionati in DEA. Il 30% (12/40) presentavano, inoltre, un accesso vascolare centrale e il

15% (6/40) un SNG o una PEG. Il 10% (4/40) dei pazienti era portatore di una tracheostomia, confezionata durante la degenza in terapia intensiva. I dati sono riassunti nelle Tabelle 2 e 3.

Per quanto attiene i dati inerenti alla valutazione e al trattamento (farmacologico ed assistenziale) dei pazienti i principali risultati sono riassunti in Tabella 4. La dispnea era il disturbo più rilevante e frequente: quasi la metà dei pazienti ne era affetto (19/40, 47,5%). La sua occorrenza era maggiore nei degenti della medicina (16) rispetto alla neurologia (3 casi; 40% vs 7,5%). Per quanto attiene l'intensità di tale disturbo risultava essere moderato in 10 casi (52,6%) e grave in 7 casi (36,8%). Dalla documentazione clinica esaminata non è stato possibile recuperare indici oggettivi di dispnea (frequenza respiratoria, breakthrough dispnea). Il trattamento del sintomo dispnea nella maggior parte dei casi si è basato sulla somministrazione di ossigeno a varia concentrazione (tramite maschera facciale, cannula nasale, maschera di Venturi o con reservoir); in un solo paziente (5,2%), ricoverato in medicina, è stata impostata la morfina. Non sono stati annotati, né menzionati durante le interviste, interventi non farmacologici.

Il dolore era il secondo sintomo presente per frequenza nei pazienti ricoverati in medicina e unica variabile analizzata significativamente differente tra i vari reparti ($p=0.006$). I malati con uno stato di coscienza integro giornalmente rispondevano alla valutazione soggettiva tramite la scala NRS: 20% degli arruolati (8/40). Di questi 8 soggetti, 3 (37,5%) dichiaravano un'intensità del dolore >5 , tale da richiedere un trattamento farmacologico appropriato. Nei pazienti con alterato stato di coscienza (tutti i pazienti ricoverati in neurologia e il 33,3% dei pazienti ricoverati in medicina), invece, il dolore è stato considerato "non valutabile". In nessun caso è stato possibile osservare altre annotazioni in cartella in merito alle caratteristiche del dolore (sede, caratteristica, modalità di insorgenza) e alle indicazioni sul monitoraggio dello stesso. Per quanto attiene la terapia farmacologica antalgica nella maggior parte dei pazienti ricoverati in medicina sono stati adottati oppiacei maggiori, in due casi oppiacei minori e in un caso farmaci adiuvanti. Nei pazienti ricoverati in neurologia in nessun caso è stata prescritta una terapia antalgica in prima giornata.

Analizzando gli aspetti comunicativo-relazionali, è emerso che l'informazione circa le problematiche cliniche era piuttosto buona, tuttavia, il coinvolgimento decisionale del paziente e dei suoi parenti in merito alle scelte diagnostico-terapeutiche-assistenziali era scarso.

Sulla base dei dati raccolti ogni 48 ore è emerso che l'evoluzione dei pazienti è stata caratterizzata dal decesso nella metà dei casi (20/40): 16 (80%) in medicina e 4 (20%) in neurologia. Dei restanti 20 pazienti,

escludendo i 9 (45%) che hanno interrotto il follow-up, 11 (55%) sono stati dimessi: 3 (27,2%) a domicilio; 4 (36,3%) sono tornati nelle RSA di provenienza e 4 (36,3%) sono stati trasferiti nelle strutture di lungodegenza e continuità delle cure dell'Asl (Figura 2).

Complessivamente sono state effettuate 139 rivalutazioni dei pazienti considerati terminali: 39 eseguite in medicina 3° piano (28%), 54 (38,84%) in medicina 4° piano e 46 (33,09%) in neurologia. La frequenza delle rivalutazioni è variata tra un minimo di una intervista (condizione che si è verificata in 7 pazienti) e un massimo di undici interviste (in un caso), con una mediana di tre (pari ad una degenza di 7 giorni), vedi Tabella 5.

Le 139 rivalutazioni, ottenute dalle 40 corrispondenti all'uscita dallo studio di ciascun paziente, hanno permesso di evidenziare come gli approcci interventistici adottati sono stati 61, palliativi 18 e misti 20. Dei venti pazienti usciti dallo studio per decesso, 5 hanno ricevuto un trattamento palliativo già al primo follow up (tutti con diagnosi oncologica), 10 al penultimo. Nel 62.2% dei casi (61 schede su 99) i medici riferivano di aver attuato un approccio interventista sia nei primi giorni di degenza sia quando le condizioni dei pazienti erano in via di miglioramento; per contro, in presenza di un peggioramento del quadro clinico, la tendenza era ad un cambiamento di strategia. In particolare, nel 20.4% dei casi era iniziato un trattamento "misto", caratterizzato dall'affiancare ad un atteggiamento diagnostico-terapeutico attivo, un approccio farmacologico antalgico.

I problemi clinici emersi durante il follow up, definiti critici in quanto caratterizzati da insufficienza d'organo o d'apparato, erano a carico soprattutto dell'apparato respiratorio (40% dei casi con insufficienza respiratoria acuta, 16/40). Seguivano per frequenza il dolore (presente nel 27.5% dei casi, 11/40); l'anemizzazione (nel 12.5%, 5/40) e la disfagia (nel 12.5%, 5/40). I provvedimenti messi in atto per rispondere a questi problemi sono stati complessivamente 206 articolati in tre strategie principali: attivazione n. 190 (92,2%): prescrizione di ossigeno-terapia, somministrazione di oppiacei, trasfusioni ematiche; sospensione n. 12 (5,8%): interruzione della terapia infusionale e/o antibiotica; non attivazione n. 4 (2%): posizionamento di accesso venoso centrale per la nutrizione parenterale.

I pazienti inclusi nello studio erano tutti allettati e non autosufficienti, pertanto gli infermieri hanno dichiarato che a tutti i soggetti erano offerte "cure standard", di "routine" (igiene personale, mobilitazione, prevenzione delle infezioni...). Durante il follow-up sono emerse più problematiche assistenziali, di cui le più rappresentate sono state le lesioni cutanee, le relazioni con i pazienti e i loro familiari (si sono evidenziati isolamento

psicologico con difficoltà di comunicazione da parte dei primi e aspettative sproporzionate, non accettazione della situazione di terminalità da parte dei secondi), il rischio infettivo e l'ipoalimentazione

La risposta a tali problematiche, analogamente a quanto riportato per gli aspetti clinici, comprendeva interventi di attivazione (nella maggior parte dei casi), non attivazione, sospensione e rimodulazione così distribuiti (su di un totale di 181): attivazione n. 157 (86,74%): richiesta di consulenze vulnologiche, impostazione di medicazioni secondo protocolli interni; aumento degli spazi dedicati ai colloqui con i parenti; impostazione di nutrizione parenterale; rimodulazione n. 17 (9,39%): cambiamenti dietetici; incremento o riduzione della frequenza di determinate pratiche infermieristiche (aspirazione delle secrezioni, mobilitazione); sospensione n. 5 (2,76%): terapie infusionali; non attivazione n. 2 (1,19%): enterocclismi.

Analogamente a quanto osservato per i problemi clinici, la maggior parte dei provvedimenti di attivazione derivavano dall'adesione a protocolli e procedure standardizzate; l'intenzione di ridurre la sofferenza del paziente, invece, ha portato alla rimodulazione, sospensione e non attivazione di alcune pratiche assistenziali. Tuttavia, dall'analisi delle cartelle cliniche, si sono osservate alcune incongruenze con riscontro di atteggiamenti invasivi anche poche ore prima dell'exitus del paziente (posizionamenti di CVC, rettoclisi, indagini diagnostiche invasive..).

Obiettivo secondario della ricerca era il confronto tra i punti di vista dei diversi operatori sanitari in merito al fine vita. In servizio al 30 luglio 2015, medici, infermieri e OSS che hanno partecipato allo studio presentavano nella maggior parte dei casi un sesso femminile, eccezion fatta per i medici; un'età media superiore ai 45 anni e un'esperienza lavorativa maturata per la quasi totalità in ambito sanitario ospedaliero (i dati sono riassunti nella Tabella 6). L'esperienza in ambito territoriale, di Hospice o in unità di cure palliative era scarsa, così come la presenza di competenze specifiche in questo settore. Dalla valutazione delle interviste raccolte ogni 48 ore, si è potuto osservare come in molti casi la definizione di prognosi infausta fosse concorde tra i diversi profili sanitari: alla prima valutazione l'87,5% dei soggetti (nei rimanenti 5/40 pazienti arruolati la prognosi negativa era espressa solamente dal medico). Durante il follow-up dei pazienti, invece, i giudizi espressi sono stati concordi tra i diversi professionisti.

Discussione

End of life care still not living up to public and doctors' expectations: il titolo dell'editoriale di aprile 2016 del British Medical Journal pone perfettamente l'accento su una problematica, il fine vita, di estrema attualità.

Inoltre, ben sottolinea come, se in ambito oncologico i risultati ottenuti siano soddisfacenti, il paziente in condizione di terminalità possa presentare numerose altre patologie e come, proprio in questi casi, si abbiano meno indirizzi clinici⁽¹¹⁾.

Il nostro studio si inserisce perfettamente in questo contesto avendo analizzato dapprima la prevalenza del fenomeno, quindi i principali approcci clinici, con l'intento di produrre un protocollo clinico in grado di fornire una prima risposta aziendale alle problematiche fatte emergere dal personale sanitario.

Come atteso, i pazienti non oncologici che sono stati ricoverati in condizione di terminalità non sono stati pochi: nei due mesi di studio su 351 pazienti eleggibili, 40 presentavano una aspettativa di vita stimata inferiore alle 24 ore, con una diagnosi di ingresso neoplastica solamente nel 17.5% di questi ultimi. Nella maggior parte dei casi i pazienti arruolati erano affetti da insufficienza respiratoria, sepsi, ictus, e sono stati definiti "gravi" perchè presentavano due o più criteri di terminalità, in primis l'allettamento e alterazioni dello stato di coscienza. Nonostante ciò, tuttavia, molti dei pazienti, nel contesto di un ospedale per acuti, hanno subito accertamenti diagnostici e cure invasive, definite "standard". Come riportato in altri studi^(6,7,10,15) nei pazienti afferenti alla neurologia la definizione di gravità può essere complessa e tendenzialmente la valutazione prognostica è ritardata nel tempo, segue spesso il risultato di plurime indagini diagnostiche. Per quanto riguarda l'attenzione alle volontà del malato, non sono emersi nello studio, come in altri lavori^(12,14), riscontri sistematici; mentre l'informazione sull'andamento clinico, specie per quanto attiene al peggioramento, ai familiari è risultata essere una prassi consolidata, sebbene non prevedesse nella maggior parte dei casi un coinvolgimento nelle scelte terapeutiche. Da quanto emerso nel nostro studio, sembra, infatti, che gli operatori sanitari considerino una comunicazione efficace, con il paziente e con la sua famiglia, il passaggio di notizie cliniche, a scapito di una condivisione delle decisioni, della promozione dell'autodeterminazione e di una gestione multidisciplinare, come invece richiederebbe l'approccio palliativo⁽¹³⁾: in nessuno dei casi arruolati è stato richiesto l'intervento di psicologi.

Pertanto, dal quadro emerso, gli obiettivi di comfort, benessere multidimensionale e coinvolgimento del paziente in fine vita, derivati da un'assistenza sanitaria personalizzata e multidisciplinare, non sono ancora una prassi consolidata, in linea con quanto riportato in letteratura^(13,16).

Anche in ambito infermieristico le problematiche inerenti la relazione con i pazienti sono state raramente documentate durante la degenza. Dai dati emersi, sembrerebbe prevalere la comunicazione verbale nell'équipe o

un'attenzione a tali questioni legata più alle attitudini e alla sensibilità del singolo infermiere piuttosto che alla ricerca di una strategia condivisa di approccio. In pochi casi nei follow-up sono state riportate difficoltà nella gestione comunicativo-relazionale con il malato o con i suoi familiari; in queste evenienze gli infermieri hanno risposto nella maggior parte dei casi individualmente, con un incremento dei momenti di colloquio.

Riguardo alla gestione dei due più frequenti sintomi rilevati nello studio il dolore e la dispnea, in linea con quanto presente in letteratura^(4,5,7), il dolore è stato ampiamente sottostimato: è stato valutato all'ingresso in reparto solamente nel 20% dei pazienti arruolati, anche se va sottolineata l'impossibilità alla sua rilevazione con le comuni scale verbali in presenza di un'alterazione significativa dello stato di coscienza (tale parametro è stato dichiarato "non valutabile" nel 50% dei pazienti e in tutti i ricoverati in neurologia). Tale problematica potrebbe essere risolta avvalendosi di strumenti validati che non si basino esclusivamente sulla comunicazione verbale, quali la scala PAINAD⁽¹⁶⁾; inoltre, potrebbe essere utile valutare anche la sede e maggiori caratteristiche del dolore per meglio poterne indagare l'andamento nel tempo e la risposta ad eventuali terapie. Terapie che sono risultate essere ampiamente sotto-dosate: se nei pazienti oncologici è prassi comune utilizzare oppioidi maggiori, tale pratica non è così diffusa in altre patologie e risulta essere praticamente assente nei pazienti neurologici.

Analoghe osservazioni possono essere estese a quanto emerso sulla dispnea, sintomo decisamente frequente in quanto presente nel 47.3% dei pazienti. In accordo con i dati presenti in letteratura^(5,7,12), le modalità e la frequenza di valutazione e monitoraggio di questo sintomo, così come la sua gestione terapeutica presentano alcune criticità: il ricorso agli oppioidi per il suo controllo è assolutamente sporadico.

I dati derivati dal follow-up, mediamente 3 rilevazioni per paziente, hanno mostrato come sia prevalente l'approccio interventista (61/98, 62,24%) che tende a diventare "misto" solamente in presenza di un peggioramento del quadro clinico. Come atteso, invece, nei pazienti oncologici prevale un atteggiamento palliativo, tuttavia questo si focalizza soprattutto sulla gestione del sintomo, senza ottemperare alla presa in carico olistica del paziente, come raccomandato dalle principali linee guida sulla palliazione⁽¹⁷⁾. Analizzando le motivazioni alla base di tali scelte, in ambito medico vi è la finalità di prolungare la sopravvivenza, controllare i sintomi e in particolar modo la sofferenza del paziente, nel rispetto di protocolli e procedure condivise, ben distante, quindi, dalla necessità più volte espresse di creare una terapia su misura del paziente in fine vita. Analoghe considerazioni possono essere tratte analizzando i dati sugli aspetti assistenziali infermieristici.

Potrebbe, quindi, essere utile interrogarsi sull'eventuale presenza di retaggi culturali, pregiudizi, insufficienti conoscenze che alimentano (anche in maniera inconsapevole) la diffidenza, il timore e la resistenza verso l'impiego di questi farmaci. Con questo va considerato inoltre una tendenza alla medicina difensiva che forse contribuisce ad influenzare le scelte dei clinici, così come l'innata resistenza al cambiamento.

Conclusioni

La ricerca ha approfondito il tema del fine vita in ospedale. Gli esiti dello studio confermano la forma mentis prevalente degli operatori che lavorano in reparti per acuti: mantenere un approccio pro-attivo finalizzato a guarire o stabilizzare la malattia, specialmente se non si tratta di una patologia oncologica. Oggi questa strada non è più sufficiente, soprattutto quando la storia naturale della malattia ha un'evoluzione prognostica sfavorevole. Perciò, a fronte della frequenza con la quale le strutture ospedaliere per acuti accolgono questo tipo di pazienti, è essenziale più che mai pensare ad un nuovo approccio terapeutico-assistenziale. Lo slancio operativo dovrà essere diretto a progettare percorsi integrati di cure volti a coniugare obiettivi di benessere e comfort, valorizzando i desideri e le convinzioni della persona e a supportare la rete che si estende attorno al malato, quali familiari, attraverso una modalità comunicativo-relazionale che porti al loro coinvolgimento attivo nelle decisioni. Promuovere all'interno delle realtà sanitarie una riflessione costruttiva su queste tematiche aumenta la consapevolezza dell'ineludibilità della loro gestione e facilita la costruzione di una cultura di vicinanza e di accompagnamento dove l'équipe dei curanti ha un ruolo fondamentale per attuare scelte diagnostiche terapeutiche ed assistenziali appropriate ai bisogni della persona morente. Per questo occorre che i clinici maturino una nuova visione della cura, delle cure e del curare a salvaguardia della centralità della persona assistita proprio quando i suoi ultimi giorni di vita trascorrono in un ambiente quanto mai inconsueto ed asettico come l'ospedale.

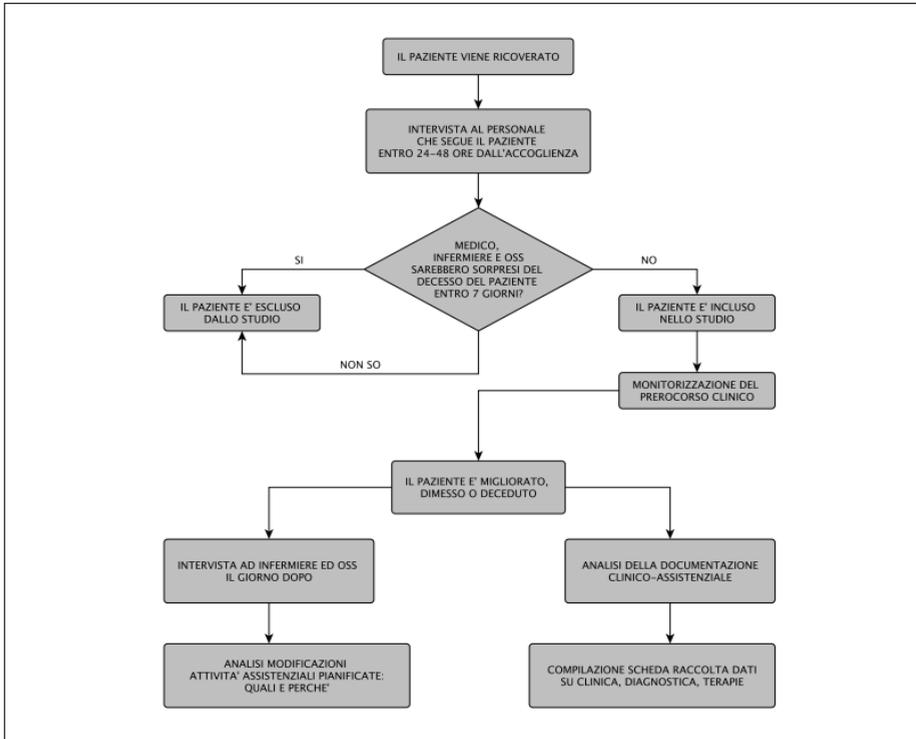


Figura 1. Raccolta dati.

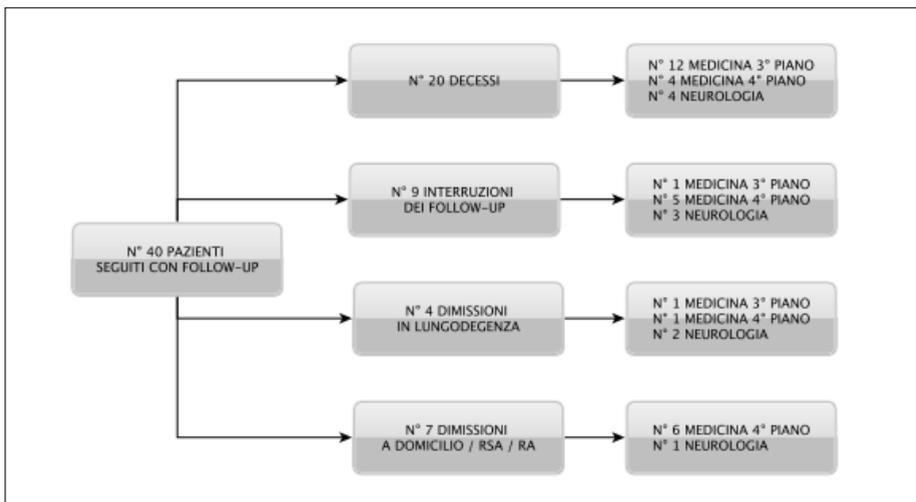


Figura 2. Esiti follow-up.

Pazienti (Tot. N. 40)		Medicina 3p	Medicina 4p	Neurologia	p value
Variabili	Tot	N.(%)	N.(%)	N.(%)	
Genere					
Maschi		6 (42,86)	10 (62,50)	6 (60)	
Femmine		8 (57,14)	6 (37,50)	4 (40)	0,614
Fasce età					
<=70		1 (7,14)	2 (12,50)	1 (10)	
71-90		10 (71,43)	9 (56,25)	9 (90)	
>90		3 (21,43)	5 (31,25)	0	0,334
Provenienza					
Domicilio		6 (42,86)	9 (56,25)	6 (60)	
Struttura /RSA; RA)		4 (28,57)	5 (31,25)	1 (10)	
Altro reparto ospedaliero		4 (28,57)	1 (6,5)	3 (30)	
Altro		0	1 (6,5)	0	0,426
Care giver					
Si		10 (71,43)	9 (56,25)	7 (70)	
No		4 (28,57)	7 (43,75)	3 (30)	0,698
Ricoveri ultimi 4 mesi					
0		8 (57,14)	11 (68,75)	8 (80)	
1		3 (21,43)	5 (31,25)	2 (20)	
>2		3 (21,43)	0	0	0,294
Diagnosi ingresso					
Insufficienza respiratoria		8 (57,2)	4 (25)	0	
Insufficienza renale		0	2 (12,6)	0	
Neoplasie		3 (21,4)	3 (18,7)	1 (10)	
Ictus		0	0	8 (80)	
Decadimento organico/ sepsi		3 (21,4)	7 (43,7)	0	
Comorbilità*					
Patologie cardiocircolatorie		9 (64,2)	10 (62,5)	5 (50)	
Patologie neurologiche		6 (42,8)	7 (43,7)	6 (60)	
Neoplasie		6 (42,8)	4 (25)	4 (40)	
Patologie polmonari		4 (28,5)	6 (37,5)	2 (20)	
Insufficienza renale		0	3 (18,7)	1 (10)	

Tabella 1. Caratteristiche dei soggetti arruolati.

*Il numero delle comorbilità è diverso dal totale degli arruolati in quanto ogni soggetto era affetto da più patologie, quindi la somma delle percentuali non dà 100.

Variabili	Tot.	Medicina 3p N. (%)	Medicina 4p N. (%)	Neurologia N. (%)	p value
Condizioni generali		14	16	10	
Gravi		9 (64,2)	11 (68,75)	8 (80)	
Scadenti		5 (35,71)	5 (31,25)	2 (20)	0,82
Stato di coscienza					
Vigile orientato		1 (28,57)	1 (18,75)	2 (20)	
Disorientato		1 (7,14)	2 (12,50)	0	
Aggressivo		0	0	1(10)	
Soporoso		12 (85,71)	13 (81,25)	6 (60)	
Coma		0	0	1 (10)	0,406
Problemi clinici principali					
Cardiocircolatori		4 (28,57)	7 (43,75)	4 (40)	
Respiratori		11 (78,57)	7 (43,75)	5 (50)	
Renali		2 (14,28)	5 (31,25)		
Metabolici		3 (21,42)	3 (18,75)	2 (20)	
Neurologici		3 (21,42)	6 (37,5)	7 (70)	
Infettivologici		5 (31,25)	5 (31,25)	5 (50)	
Alimentazione/idratazione		5 (31,25)	3 (18,75)	2 (20)	

Tabella 2. Condizioni cliniche il primo gg. di degenza (Tot. 40 pazienti).

Variabili	Medicina 3p N. (%)	Medicina 4p N. (%)	Neurologia N. (%)	p value
Tot.	14	16	10	
Punteggio Braden				
≥ 13	4 (28,57)	3 (18,75)	1 (10)	
< 13	10 (71,43)	11 (68,75)	6 (60)	
Non disponibile	0	2 (12,5)	3 (30)	0,294
LDP ^a (Tot. 16)	8 (50)	6 (37,5)	2 (12,5)	
No	6	10	8	
1	1 (6,25)	4 (25)	1 (6,25)	
≥ 2	7 (43,75)	2 (12,5)	1 (6,25)	0,099
Stadio ENPUAP ^a				
I°	3 (18,75)	0	0	
II°	3 (18,75)	4 (25)	0	
III°	0	1 (6,25)	2 (12,5)	
IV°	1 (6,25)	2 (12,5)	0	0,050
Sede ^a				
Sacro	4 (24)	5 (31,25)	2 (12,5)	
Sacro/Talloni	2 (12,5)	0	0	
Tallone	2 (12,5)	0	0	
Malleolo	0	1 (6,25)	0	0,313
LUC ^b (Tot. 16)	9 (56,25)	5 (31,25)	2 (12,5)	
No	5	10	8	
1	7 (43,75)	4 (25)	2 (12,5)	
≥ 2	2 (12,5)	1 (6,25)	0	0,239
Sede ^b				
Arti inferiori	6 (37,5)	3 (18,75)	0	
Arti superiori	3 (18,75)	2 (12,5)	1 (6,25)	
Arti superiori/inferiori	0	0	1 (6,25)	0,078
Stomie				
Tracheostomia	2 (14,28)	0	2 (20)	0,157
Dispositivi				
Catetere vescicale	10 (71,42)	8 (50)	5 (50)	
Catetere venoso periferico	9 (64,28)	10 (62,5)	5 (50)	
Catetere venoso centrale	4 (28,57)	5 (31,25)	3 (30)	
SNG/ PEG	2 (14,28)	2 (12,5)	2 (20)	

Tabella 3. Problemi assistenziali il primo gg. di degenza (Tot. 40 pazienti).

a: La percentuale di numero, sede e stadio delle lesioni è calcolata sul totale dei pazienti con LDP:

b: La percentuale di numero e sede delle LUC è calcolato sul totale dei soggetti con ulcere cutanee.

Variabili	Medicina 3p N. %	Medicina 4p N. %	Neurologia N. %	p value
Tot.	14	16	10	
Dispnea^a	10 (52,63)	6 (31,57)	3 (15,78)	
No	3	10	7	
Lieve	1 (5,26)	1 (5,26)	1 (5,26)	
Moderata	6 (31,57)	2 (10,52)	2 (10,52)	
Grave	4 (21,05)	3 (15,78)	0	0,097
Trattamento				
Ossigenoterapia	10 (100)	6 (83,4)	6 (100)	
Ossigeno + oppioidi	0	1(16,6)	0	0,0136
Dolore^b				
Si	4 (50)	4 (50)	0	
No	6	6	0	
Non Valutabile	4 (28,57)	6 (37,5)	10 (100)	0,006
Trattamento				
Antiinfiammatori	1 (12,5)	0	0	
Oppioidi Minori	0	2 (25)	0	
Oppioidi Maggiori	6*	2 (25)	0	
Aiuvanti	1 (12,5)	0	0	0,016
Agitazione^c				
Si	2 (33,33)	3 (50)	1 (16,66)	
No	12	13	9	1,000
Trattamento				
Sedativi	0	1 (25)	0	
Antipsicotici	2 (100)	2 (75)	0	0,770
Nausea/ vomito^d				
Si	2 (66,66)	1(33,33)	0	
No	12	15	10	0,603
Trattamento				
Antiemetici	2 (100)	1 (100)	0	

Tabella 4. Valutazione e gestione sintomi "fine vita" (Tot. 40 pazienti).

*Il numero dei pazienti trattati per il dolore con oppioidi maggiori include quelli già in terapia che hanno una valutazione NRS negativa.

a: la percentuale relativa all'intensità della dispnea e al suo trattamento fa riferimento alla totalità dei pazienti con questo sintomo.

b: la percentuale relativa al trattamento dell'agitazione fa riferimento alla totalità dei pazienti che manifestano questo disturbo.

c: la percentuale relativa al trattamento della nausea/vomito fa riferimento alla totalità dei pazienti con tali sintomi.

Variabili	Mediana	Media (DS)	Range (min-max)
Totali	3	3,39 ($\pm 2,23$)	1-11
Medicina 3°p	2	2,79 ($\pm 1,97$)	1-9
Medicina 4°p	3	3,18 ($\pm 1,85$),	1-7
Neurologia	4	4,6 ($\pm 2,88$)	1-11

Tabella 5. Distribuzione delle frequenze dei follow-up.

Variabili	Tot.	Medici 12	Infermieri 38	Oss 28
		N.(%)	N.(%)	N.(%)
Genere				
Maschi		6 (50)	3 (7,89)	3 (10,71)
Femmine		5 (41,66)	35 (92,10)	24 (85,71)
Missing		1 (8,33)	0 (0)	1 (3,57)
Età media (\pm DS)		48,75 (9,12)	43,53 (7,65)	51,21 (6,71)
Curriculum formativo				
Formazione post-base		0 (0)	0 (0)	0 (0)
Specializzazioni/ master		9 (75)	2* (5,26)	0 (0)
Approfondimento sul fine vita				
Corsi ECM		0 (0)	8 (21,05)	0 (0)
Altro		2 (16,66)	10 (26,31)	1 (3,57)
Titolo in possesso (anni)				
≤ 10		3 (25)	6 (15,78)	5 (17,85)
11-20		3 (25)	16 (42,10)	14 (5)
>21		6 (50)	16 (42,10)	8 (28,57)
Anni di lavoro				
≤ 10		4 (33,33)	5 (13,15)	3 (7,89)
11-20		2 (16,66)	15 (39,47)	9 (32,14)
>21		6 (50)	18 (47,36)	16 (57,14)
Altre esperienze lavorative				
RSA		1 (8,33)	0 (0)	5 (17,85)
Territorio		2 (16,66)	0 (0)	1 (3,57)
Altro		1 (8,33)	0 (0)	0 (0)
Esperienza in ambito medico (anni)				
≤ 10		1 (8,33)	10 (26,31)	4 (14,28)
11-20		5 (41,66)	17 (44,37)	6 (21,42)
>21		6 (50)	7 (18,42)	10 (35,71)
Missing		0 (0)	4 (10,52)	8 (28,57)
Esperienza nelle cure palliative				
Molta		0 (0)	7 (18,42)	7 (25)
Abbastanza		6 (50)	14 (36,82)	10 (35,71)
Sufficiente		6 (50)	12 (31,57)	8 (28,57)
Poca		0 (0)	5 (13,15)	3 (7,89)

Tabella 6. Caratteristiche dei team di area medica (al 30/07/2015).

*Un master è in cure palliative.

BIBLIOGRAFIA

1. Vig EK, Pearlman RA. *Good and bad dying from the perspective of terminally ill men*. Arch Intern Med. 2004; 164: 977–981.
2. Viridun C, Luckett T, Davidson PM, Phillips J. *Dying in the hospital setting: A systematic review of quantitative studies identifying the elements of end-of-life care that patients and their families rank as being most important*. Palliative Med. 2015; 29: 774–796.
3. Gomes B, Calanzani N, Higginson IJ. *Reversal of the british trends in place of death: time series analysis 2004–2010*. Palliative Med. 2012; 26: 102–107.
4. Costantini M, Balzi D, Garronec E, Orlandini C, Parodi S, Vercelli M, Bruzzi P. *Geographical variations of place of death among italian communities suggest an inappropriate hospital use in the terminal phase of cancer disease*. Public health. 2000; 114: 15–20.
5. Toscani F, Di Giulio P, Brunelli C, Miccinesi G, Laquintana D, *How people die in hospital general wards: a descriptive study*. J Pain Symptom Manag. 2005; 30: 33–40.
6. Costantini M, Borreani C, Grubich S. *Migliorare la qualità delle cure di fine vita. Un cambiamento possibile e necessario*. Edizioni Erickson, 2008, Gardolo.
7. Connors AF, Dawson NV, Desbiens NA, Fulkerson WJ, Goldman L, Knaus WA, Lynn J, Ove RK, Bergner M, Damiano A, Hakim R, Murphy DJ, Teno J, Virnig B, Wagner DP, Wu AW, Yasui Y, Robinson DK, Kreling B, Dulac J, Baker R, Holayel S, Meeks T, Mazen M, Vegarra J, Alzola C, Harrell FE, Cook EF, Hamel MB, Peterson L, Phillips RS, Tsevat J, Farrow L, Lesky L, Davis R, Kressin N, Solzan J, Puopolo AL, Barrett LQ, Bucko N, Brown D, Burns M, Foskett C, Hozid A, Keohane C, Martinez C, McWeeney D, Melia D, Otto S, Sheehan K, Smith A, Tofias L, Arthur B, Collins C, Cunnion M, Dyer D, Kulak C, Michaels M, O'Keefe M, Parker M, Tuchin L, Wax D, Weld D, Hiltunen L, Marks G, Mazzapica N, Medich C, Soukup J, RM Califf RM, Galanos AN, Kussin P, Muhlbaier LH, Winchell M, Mallatratt L, Akin E, Belcher L, Buller E, Clair E, Drew L, Fogelman L, Frye D, Fraulo B, Gessner D, Hamilton J, Kruse K, Landis D, Nobles L, Oliverio R, Wheeler C, Banks N, Berry S, Clayton M, Hartwell P, Hubbard N, Kussin I, Norman B, Noveau J, Read H, Warren B, Castle J, Turner K, Perdue R, Coulton C, Landefeld CS, Speroff T, Youngner S, Kennard MJ, Naccaratto M, Roach MJ, Blinkhorn M, Corrigan C, Geric E, Haas L, Ham J, Jerdonek J, Landy M, Marino E, Olesen P, Patzke S, Repas L, Schneeberger L, Smith C, Tyler C, Zenczak C, Anderson E, Carolin P, Johnson C, Leonard P, Leuenberger J, Palotta L, Warren M, Finley J, Ross T, Solem G, Zronek S, Davis S, Broste S, Layde P, Kryda M, Reding DJ, Vidaillet HJ, Folien M, Mowery P, Backus BE, Kempf DL, Kupfer JM, Maassen KE, Rohde JM, Wilke NL, Wilke SM, Albee EA, Backus B, Franz AM, Henseler DL, Herr JA, Leick I, Lezotte CL, Meddaugh L, Duffy L, Johnson D, Kronenwetter S, Merkel A, Bellamy PE, Hiatt J, Wenger NS, Leal-Sotelo M, Moranville-Hawkins D, Sheehan P, Watanabe D, Yamamoto MC, Adema A, Adkins E, Beckson AM, Carter M, Duerr E, El-Hadad A, Farber A, Jackson A, Justice J, O'Meara A, Benson L, Cheney L, Medina C, Moriarty J, Baker K, Marsden C, Watne K, Goya D, Desbiens N, Fulkerson WJ, Carpenter CCJ, Carson RA, Detmer DE, Steinwachs DE, Mor V, Harootyan RA, Leaf A, Watts R, Williams S, Ransohoff D, *A controlled trial to improve care for seriously ill hospitalized patients: The study to understand prognoses and preferences for outcomes and risks of treatments (SUPPORT)*. Jama. 1995; 274: 1591–1598.
8. Chan RJ, Webster J, Bowers A. *End-of-life care pathways for improving outcomes in caring for the dying*. Cochrane Database Syst Rev. 2016.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008006.pub4/full>.

9. Downar J, Barua R, Rodin D, Lejniaks B, Gudimella R, McCredie V, Hayes C, Steel A. *Changes in end of life care 5 years after the introduction of a rapid response team: a multicentre retrospective study*. Resuscitation. 2013; 84: 1339–1344.
10. C. Mayland, E. Williams, J. Addington-Hall, T. Cox, and J. Ellershaw, *Does the 'liverpool care pathway' facilitate an improvement in quality of care for dying cancer patients&quest*, Brit J Cancer, 2013; 108: 1942–1948.
11. Murray SA, Murray IR. *End of life care still not living up to public and doctors' expectations*. BMJ. 2016; 353: 2188.
12. Mayland CR, Williams EM, Addington-Hall J, Cox TF, Ellershaw JE. *Assessing the quality of care for dying patients from the bereaved relatives' perspective: Further validation of "evaluating care and health outcomes-for the dying*. J Pain Symptom Manag. 2014; 47: 687–696.
13. G. di Ricerca Geriatrica. *Le decisioni di fine vita e il paziente anziano*. L'Arco di Giano. 2007; 57: 121–125.
14. Canova C, Miccinesi G, Bensenati P, Franchini S, Piffer S, Simonato L, Tessari R, Valenti D, Paci E. *End-of-life medical decisions: study of physician's opinions in four italian centres*. Epidemiol Prev. 2005; 30: 269–278.
15. Middlewood S, Gardner G, Gardner A. *Dying in hospital: medical failure or natural outcome?* J Pain Symptom Manag. 2001; 22: 1035–1041.
15. Leong IYO, Chong MS, Gibson SJ. *The use of a self-reported pain measure, a nurse-reported pain measure and the painad in nursing home residents with moderate and severe dementia: a validation study*. Age Ageing. 2006; 35: 252–256.
16. Ambroset S, Bassolino V, Caraceni A, Castagnini G, Colombi L, Flavio F, Maltoni M, Marsciano S, Marzi AM, Orsi L, Piva L, Prosperio Tullio, Zeppetella G, Speranza R. *Raccomandazioni della sicip sulla sedazione terminale/sedazione palliativa*. Rivista Italiana di Cure Palliative. 2008; 1: 16–36.



RIASSUNTI - ABSTRACTS DEL CONVEGNO
**“INVECCHIAMENTO DI SUCCESSO: NUOVI ORIZZONTI
SUCCESSFUL AGING: NEW HORIZONS”**

Alba, Fondazione Ferrero
5-6 novembre 2015

TOWARDS AN EUROPEAN STRATEGY ON ACTIVE AND HEALTHY AGEING

Jorge Pinto Antunes

Acting Head of Unit Innovation for Health DG Health and Food Safety, European Commission

According to recent projections, the number of Europeans aged 65 and over will almost double over the next 50 years, from 87 million in 2010 to 148 million in 2060. Active and healthy ageing is a societal challenge shared by all European countries, but also an opportunity. It is a chance for Europe to establish itself as a global leader that is capable of providing innovative solutions. The European Commission recognises the importance of Active and Healthy Ageing and it has included it in four of the seven flagship initiatives of the Europe 2020 strategy; the EU's growth plan for the coming decade. Indeed, many are the initiatives that the European Commission is implementing on that field. The intervention will focus on few of these initiatives that are components of a more comprehensive European strategy on Active and Healthy Ageing. Spawning from the European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing, going through the Joint Action on Frailty Prevention, passing by the priorities of the Health Programme, progress, achievements and current challenges of these instruments will be analysed.

VERSO UNA STRATEGIA EUROPEA PER L'INVECCHIAMENTO SANO E ATTIVO

Jorge Pinto Antunes

Responsabile dell'unità Analisi economica Direzione generale della Salute e della Sicurezza Alimentare, Commissione Europea

Stando alle recenti stime, il numero di cittadini europei di età superiore ai 65 anni è destinato a raddoppiare nel corso dei prossimi 50 anni, passando dagli 87 milioni del 2010 ai 148 milioni previsti nel 2060. L'invecchiamento sano e attivo è quindi una sfida sociale condivisa da tutti i paesi europei, ma è anche un'opportunità. Si tratta infatti di un'occasione per l'Europa di affermarsi come leader mondiale capace di pensare soluzioni innovative. La Commissione Europea riconosce l'importanza dell'invecchiamento attivo e sano ed è per questo che ha inserito questo obiettivo in quattro delle sette principali iniziative della strategia *Europa 2020*; il piano di crescita dell'UE per i prossimi dieci anni. Infatti, sono molte le iniziative che l'Unione Europea sta implementando in questo settore, gli interventi si concentreranno su alcune iniziative che fanno parte di una strategia europea più ampia sull'invecchiamento sano e attivo. Dal partenariato europeo per l'innovazione sull'invecchiamento sano e attivo, passando per un'azione congiunta sulla prevenzione della fragilità e per le priorità del programma sanitario, verranno analizzati i progressi e i risultati di tali strumenti.

THE FUTURE OF AGEING - REVISITED - HOW WE BECOME YOUNGER AS WE GET OLDER

Matthias Horx

Fondatore Zukunftsinstitut, Francoforte

The societal debate that you usually hear about ageing is based on negative thinking: typical wording and headlines in the media warn of the greying society and an imminent pension catastrophe. The fact that we are not just living longer but healthier in our old age has been turned into a portent of doom and portrayed as an existential problem for society rather than as a positive potential enrichment. The older generation is generally seen either as hectic hyper-active and keeping artificially young, or as helpless and dependent and very demanding on society. In the care industry this type of alarm-making focusses on ageing as a “societal super-problem” which demands just more financing and subvention. This is pushing the debate into the wrong direction - into discussing and thinking just about how we can deal financially with the oldies. Real future solutions turn the problem into a solution. We have to see ageing as an integral part of our reality and part of the richness of our society. In this speech, the latest and surprising results from research into ageing and our changing life biographies will be shown - in particular the trend to “Downageing”, which reveals the structural changes to all phases of our lives today and in the future. This will result in new cultural techniques, such as more self-responsibility and self-care. New findings from the field of medicine show that vitality is possible at every age. Most theories about the so-called “demo-calyipse are simply wrong: Germans will not die out as a race, society will not get depressed, nor will the pension system collapse. It is fascinating to see how other cultures and nations are making progress, how they are dealing with their ageing society, and how ageing is losing its societal stigma, as well as how they are putting the older generation back into the centre of society. For the care industry there are exciting new perspectives beyond “getting rid of the ageing problem”. In cities, but also in regional initiatives, there are win-win concepts being developed between the younger and older population. From Co-housing to new inter-generational living models, and from integrated care concepts to “Age friendly city” initiatives. We have to forget the old way of thinking about ageing. The future begins in the head!

IL FUTURO DELL'INVECCHIAMENTO – UNA NUOVA VISIONE. RINGIOVANIRE INVECCHIANDO

Matthias Horx

Fondatore Zukunftsinstitut, Francoforte

Il dibattito sociale sull'invecchiamento ruota normalmente intorno a connotazioni negative. Le tipiche espressioni e i titoli dei media mettono in guardia da una società che ingriscisce e dall'imminente catastrofe delle pensioni. La possibilità di vivere più a lungo e più in salute in età anziana è stata trasformata in un presagio di rovina e dipinta come problema esistenziale della società, invece che un potenziale arricchimento positivo. Si pensa alla generazione più anziana come a persone iperattive e sempre affaccendate che si mantengono artificialmente giovani, o al contrario impotenti, dipendenti e di grande peso alla società. Nel settore dell'assistenza, questo genere di allarmismo guarda all'invecchiamento come a un enorme problema sociale che richiede maggiori finanziamenti e sovvenzioni. Tutto ciò, tuttavia, spinge il dibattito nella direzione sbagliata, portando a pensare e a discutere esclusivamente della gestione finanziaria degli anziani. Soluzioni future reali trasformano invece il problema stesso in soluzione. Dobbiamo imparare a considerare l'invecchiamento parte integrante della realtà e contributo alla ricchezza della società. In questo intervento, saranno mostrati i più recenti e sorprendenti ritrovati della ricerca sull'invecchiamento e l'evoluzione delle nostre biografie. In particolare, si parlerà della tendenza al "downageing" (ossia all'essere più giovani oggi che in passato a parità di età anagrafica), che rivela i cambiamenti strutturali di tutte le fasi della vita, oggi e in futuro. Questo porterà a nuove pratiche culturali, come maggiore responsabilità individuale e auto-assistenza. I nuovi risultati della medicina mostrano che la vitalità è possibile a ogni età. La maggioranza delle teorie sulla cosiddetta "demo-calyptose", l'apocalisse demografica, sono errate. I tedeschi non scompariranno, la società non subirà alcuna depressione e il sistema pensionistico non crollerà. È interessante vedere come altre culture stiano facendo progressi nell'affrontare l'invecchiamento della società, allontanandosi dallo stigma che lo accompagna, e come stiano riportando la generazione più anziana al centro della società. Per il settore dell'assistenza si aprono nuove, entusiasmanti prospettive che vanno ben al di là dell'eliminazione del problema dell'invecchiamento. Iniziative cittadine, ma anche regionali, stanno creando sinergie vincenti tra popolazione più giovane e più vecchia: dal co-housing ai modelli di vita intergenerazionale, da sistemi di assistenza integrati a progetti di città "amiche degli anziani". Abbandoniamo il vecchio modo di pensare all'invecchiamento. Il futuro inizia nelle nostre teste!

GLI EFFETTI DELL'INVECCHIAMENTO E I SISTEMI ECONOMICI AVANZATI

Mario Deaglio

Professore Ordinario di Economia Internazionale, Università di Torino

Sintesi della trascrizione della relazione del professor Mario Deaglio

I convegni della Fondazione Ferrero sono tra i pochi appuntamenti italiani in cui i problemi degli anziani vengono affrontati frontalmente. Nei primi convegni si è guardato all'invecchiamento soprattutto dal punto di vista individuale e della salute, poi l'interesse si è spostato verso l'invecchiamento collettivo: non sono solo le persone che invecchiano, è una società che sta invecchiando e bisogna capire come fa questa società a vivere bene, a non perdere energia e a non penalizzare i giovani. Una piccola idea delle dimensioni del problema: nel 1948, appena finita la seconda guerra mondiale gli anziani pluricentenari in Italia erano 250. Adesso sono 150.000 persone circa e continuano ad aumentare; le previsioni demografiche li fanno arrivare, di qui a un decennio, intorno al mezzo milione. Ora, non siamo solo noi a invecchiare, è tutta l'Europa che invecchia, gli anziani rappresenteranno tra venti o trent'anni il trenta per cento della popolazione quasi dappertutto, Germania in primo luogo, la Francia un po' meno, ma insomma, siamo tutti più o meno nella stessa barca. Io i miei bisnonni non li ho mai conosciuti, delle mie bisnonne credo di avere una fotografia e basta, oggi abbiamo le bisnonne che portano il passeggino con i bisnipoti e c'è una famiglia integrata di quattro generazioni, mai successo prima nella storia umana. Quindi, dobbiamo capire l'impatto di una società di quattro generazioni sul modo in cui siamo organizzati e, in particolare, questo per quanto riguarda la crescita, i consumi e i risparmi e gli investimenti. Una società con questi numeri di anziani deve organizzare un buon sistema di trasferimenti, come si fa a dare agli anziani le risorse per vivere bene, sperabilmente senza pregiudicare quelle degli altri, cioè dei giovani e delle persone di mezza età. Ebbene, in questa società il sistema di trasferimento è basato normalmente sulle pensioni. Naturalmente, se i numeri cambiano (i pensionati diventano molti e i lavoratori diventano pochi), questo trasferimento è più difficile. Tutti i sistemi pensionistici sono andati in rosso, cioè, i soldi dei trasferimenti non bastano più a pagare le pensioni e allora interviene lo stato o stampando moneta se vuole, o se può (l'Italia non può più stampare moneta dopo che è entrata nell'euro), Ma stampare moneta è comunque pericoloso perché può creare inflazione, oppure aumentando le imposte. Quali i rimedi? I rimedi sono stati messi in atto ormai da

quasi tutti i paesi. Inevitabilmente vanno verso un aumento dell'età pensionabile, da realizzare in vari modi, pensioni più o meno flessibili, in cui se uno vuole andare in pensione prima può andarci ma prendendo di meno; si pensa che i principali paesi europei siano arrivati con età di pensionamenti che supereranno, nelle prospettive i 65, 66, 67 anni a seconda dei casi e saranno collegati all'aumento della vita media. Quando si è fatto il patto pensionistico, cioè il lavoratore è stato assunto con un contratto in cui si dice "guarda, dopo tanti anni avrai la pensione", questa pensione era calcolata sulla sua speranza di vita, mediamente erano 8 anni la media dell'età di vita da pensionato. Nel tempo in cui lui è arrivato alla pensione gli anni sono aumentati da 8 a 12... Questi altri 4 anni come si pagano? Bisogna vedere, ci possono essere molti sistemi da studiare, uno di questi è quello di un pensionamento graduale, per cui le persone che hanno energie per farlo possano, non cessare dal mattino alla sera la loro attività ma, invece, andare in pensione gradualmente, facendo un po' meno su un certo arco di anni, e anche recuperare energie per attività che possono essere intanto d'interesse di una persona che rimane attiva e della collettività che sta attorno, nei confronti della quale possono svolgere qualche servizio – e con questo intendo sottolineare le attività di questa Fondazione. Naturalmente questo passaggio, questa integrazione riesce meglio quando le società sono solidali, quando le famiglie sono unite, quando si ha un senso di collettività, se invece abbiamo persone singole che combattono per sé stessi e, come succede nella maggior parte del mondo, vedono la vita più come un combattimento che come una cooperazione, il discorso da fare è più difficile. È chiaro, comunque, che, a parità di altre condizioni, una società più anziana tende a crescere di meno, ma questo forse non è un male purché i giovani non siano penalizzati è giusto che una società che ha questi vecchi che coltivano, che sono portatori di una serie di valori, riconosca questi valori con un rallentamento della sua crescita. Il problema è di capire comunque questa grande massa di anziani che cosa comporta per la società. La prima cosa che comporta di importante e lievemente preoccupante non è tanto la risorsa finanziaria, in qualche modo, come ho detto, i sistemi ci sono. Sono necessari degli aggiustamenti ma la cosa è sostenibile, lo dimostrano le esperienze di molti paesi. C'è un punto invece in cui il problema degli anziani presenta delle difficoltà non soltanto cliniche, ma economiche, ed è precisamente quello dei consumi degli anziani dei servizi sanitari: si calcola che negli ultimi 7-8 anni di vita la spesa sanitaria per una persona sia uguale a quella di tutto il resto della propria vita, quindi, c'è questa enorme massa di consumi che sono in parte medici, ma in parte anche soltanto di assistenza. Sono tra quelli più difficili da tenere sotto controllo perché il loro costo è quello di un servizio personale che quindi tende a essere sempre necessario, anche se cominciano a esserci tecnologie che possono ridurlo un poco: negli Stati Uniti si stanno

sperimentano dei sensori che si mettono nella camera dell'anziano, magari sta a casa sua, e imparano a capire le sue abitudini, capiscono come respira, capiscono come si muove, se vedono che sta facendo qualcosa di strano: il suo polso è andato fuori posto, il suo respiro, oppure è caduto dal letto o altre cose di questo genere, avvisano qualcuno che viene a occuparsi di lui, senza bisogno di un'assistenza permanente. Con tutto questo, le condizioni di vita e il costo della vita degli anziani, soprattutto nella seconda parte dell'anzianità, cioè, proprio l'età più vecchia, è tale da creare dei gravi problemi ai bilanci pubblici. Gli anziani sono anche dei consumatori e dei risparmiatori, oltre ai consumi di sanità, hanno dei consumi di altro tipo e, nonostante quello che dice la teoria economica, continuano a risparmiare. Perché risparmiare? Il problema è che nel mondo le incertezze sono tante, basta aprire i giornali, e quindi mettere qualcosa da parte "perché non si sa mai" è qualcosa che gli anziani fanno, tutto sommato abbastanza spesso e abbastanza volentieri. Qui però c'è il problema dello sviluppo, cioè, una società con molti anziani ha proporzionalmente meno risparmio, perché un anziano ha una pensione che normalmente è un po' più bassa del salario, quindi risparmia anche meno, pur se non rinuncia a risparmiare, quindi in quantità il risparmio tende a diminuire e poi tende a cambiare in qualità. L'anziano non cerca di solito dei facili guadagni, è difficile che sia un giocatore di borsa o che speculi sui cambi o altre cose del genere, vuole invece un reddito sicuro, anche se basso. Privilegia reddito fisso e titoli pubblici; quindi nelle società che stanno arrivando adesso, quello che vediamo è il pericolo che non ci siano risorse finanziarie sufficienti per le iniziative audaci, per le innovazioni, per le cose dei giovani che ci tirano avanti; da questo punto di vista, indubbiamente bisogna trovare degli strumenti finanziari che vadano bene. Ma torniamo ancora alla questione dell'anziano che risparmia. L'anziano che risparmia ha un patrimonio che normalmente nei nostri paesi e nelle nostre realtà vede al centro la casa. Le statistiche ci dicono che il 70-80% delle persone di una certa età è proprietario della casa in cui abita. La casa per l'anziano ha un valore che va oltre quello finanziario, è un valore affettivo, è il posto dove sono nati e sono cresciuti i suoi figli, è la sintesi della sua vita che lascerà alle generazioni future. Quindi, questa parte del patrimonio se la tiene, ovviamente, molto gelosamente; tante volte gli anziani stanno in case troppo grandi, potrebbero andare a vivere un pochino più allo stretto, non vogliono perché quello sarebbe abbandonare le proprie radici; e molte volte chi lo fa, dopo ha subito un tracollo di salute, proprio perché la malinconia di non essere più in quel posto è importante. Però le case costano, costano di manutenzione, come sappiamo bene, e costano anche di imposte, come si sente dire, insomma ci sono i piani, i vari governi poi cercano di tassare la proprietà immobiliare e qualche volta questo va a finire anche sui redditi medio-bassi, e quindi creano de

problemi aggiuntivi invece di aiutare a risolverli. Per risolvere i problemi di una società in cui gli anziani sono molti, a questo punto, il problema è quello di cercare degli strumenti nuovi che consentano di trasformare questa casa che è un peso, in un contributo al bilancio dell'anziano. Questi strumenti ci sono a livello sperimentale, in Francia, Gran Bretagna e Stati Uniti sono stati abbastanza bravi a trasferirli sul piano pratico. Il principale si chiama "mutuo all'incontrario", quando uno fa un mutuo paga una somma tutti i mesi finché diventa proprietario della casa, naturalmente la somma comprende una restituzione di un prestito che ha avuto per comprarla più gli interessi sulla parte residua del capitale preso a prestito. All'incontrario cosa vuol dire? Che l'anziano che fa un contratto di questo tipo, non paga ma riceve una somma tutti i mesi da parte di un ente, questo ente può essere una banca o una società finanziaria o quant'altro, alla fine della sua vita, l'ente avrà la proprietà della casa. Oppure, ci possono essere condizioni diverse, cioè, alla fine della sua vita gli eredi possono avere la scelta tra restituire questi soldi, magari anche un po' per volta, e tenersi ugualmente la casa di famiglia, cosa che però i giovani tendono a fare un po' meno, perché le case tendono a essere molte, gli anziani sono molti, i giovani, quando gli anziani passano a miglior vita, hanno di solito già una casa loro, quindi non c'è più questo legame così stretto come c'era una volta. Comunque se la generazione giovane vuole quella casa può ricomprarla oppure pagare delle rate come se fosse un nuovo mutuo, e l'anziano viene sgravato nel suo bilancio familiare di spese eccessive; cioè deve avere le risorse per far fronte, per esempio, all'assistenza personale che altrimenti i servizi sanitari hanno difficoltà a dargli proprio per i motivi del costo, e graverebbero invece sulle famiglie dei giovani, le quali spesso vanno ormai ad abitare lontano, quindi è difficile che abbiano un contatto così stretto con l'anziano per poterlo assistere minuto dopo minuto come qualche volta è necessario. Quello che vi ho delineato è quindi un panorama complesso, di società che cambiano di natura, quindi è inutile negare che ci sia questo cambiamento, bisogna comprenderne la natura perché poi è la nostra vita che cambia come società, non soltanto come individui, quindi abbiamo questo cambiamento complessivo, profondo, al quale dobbiamo abituarci; questo cambiamento è sostenibile, richiede però dei cambiamenti nelle nostre abitudini. Del resto, vedete, noi stiamo entrando in una società più flessibile in assoluto, in cui le distinzioni alle quali eravamo abituati, tra lavoro e non lavoro, tendono a smussarsi. Già il posto di lavoro che una volta era un posto fisico molto ben delimitato, con un mansionario molto preciso di funzioni, tende un pochino a sfumare, si può lavorare da tutte le parti, in vario modo siamo sempre collegati, quasi tutti abbiamo in tasca un telefono, che, di fatto, cancella, o in qualche modo sfuma, le distinzioni tra lavoro e non lavoro e tra vari aspetti della vita. Quindi, se partiamo da questo presupposto, per gli anziani

questo vuol dire flessibilità pensionistica, ma anche, una volta entrati dentro l'universo della pensione, la possibilità che deve essere data a tutti - in qualche misura torno di nuovo a sottolineare il lavoro di questa fondazione - di fare anche delle attività lavorative volontarie che portino un sia pur lieve miglioramento dei servizi generali che sono offerti agli anziani stessi e alla collettività.

**ANZIANO SARÀ LEI...
PER UN RIPENSAMENTO PROGETTUALE DELLA TERZA ETÀ**

Mario Morcellini

Professore Ordinario di Scienze della Comunicazione, Università La Sapienza di Roma

Parlare di invecchiamento di successo può apparire una concessione ai linguaggi alla moda ed è invece una delle metafore più decisive per capire quando davvero si può parlare di rivoluzione dei comportamenti sociali. Di norma, noi concediamo la solennità di questa formula alle trasformazioni della sfera politica, a quelle dettate dall'economia e dalla globalizzazione ancor più spesso ai giovani, giustamente ritenuti driver di cambiamento soprattutto nei cambiamenti comunicativi ma troppo poco si sa quello che sta succedendo nel continente che sbrigativamente chiamiamo anziani; eppure già all'inizio di questo secolo l'Istat ci ha ricordato che essi rappresentavano il 25% della nostra società e che essi saliranno al 30%. Ma se si studiano le parole chiave delle scienze sociali è impossibile trarre la conclusione che questi temi siano valorizzati nella misura in cui lo imporrebbe il cambiamento demografico. Per di più qualunque osservazione dei radicali cambiamenti intervenuti sulla realtà e rappresentazione sociale della vecchiaia avvalora l'impressione che il solo parametro dell'età non riesca più a funzionare quale indicatore esauriente e davvero convincente per leggere la soggettività e i bisogni degli anziani di oggi. Da molti punti, di vista l'età non è più decisiva ai fini del benessere individuale e delle relazioni che l'anziano intrattiene con gli altri e con la società. La relazione discute dunque, ovviamente a partire da dati di ricerca, le sorprese emergenti da un punto di vista illuminante per documentare i cambiamenti della contemporaneità, profondamente incisi dal continuo exploit della comunicazione e dei media. E' sorprendente prendere atto quanto i cambiamenti demografici impattano sulle trasformazioni dei sistemi di attenzione e sull'investimento di budget-time dedicato a cultura, media, reti digitali e in generale ai consumi culturali, includendovi però anche viaggi e turismo. Da questa cosmologia di interrogazioni empiriche concentrate sui cosiddetti anziani emerge che i cittadini all'uscita dal lavoro – per i quali occorrerà uno sforzo di definizione più pertinente – risultano per qualche verso più simili ai comportamenti giovanili (o almeno dei giovani adulti) piuttosto che agli adulti al lavoro. Tutto questo significa che occorre un pensiero coraggiosamente nuovo, capace di riconoscere inedite forme di attivismo in un momento della biografia individuale troppo a lungo accompagnato dalla metafora della “linea d'ombra”. L'invecchiamento non può tradursi solo nella richiesta pur legittima di un welfare più adeguato a

riconoscere la biodiversità con cui i soggetti fronteggiano l'allungamento del ciclo di vita. Da ogni punto di vista, occorre saper riconoscere le differenze, le risorse e le *invenzioni* di nuove forme di impegno e di manifestazione degli interessi, perché anche dal punto di vista del rapporto tra anziani, media e tecnologie emerge prepotentemente una vera e propria forma di “rivoluzione degli orientamenti culturali” che spinge anche qui ad annunciare che i cambiamenti più profondi della società partono dalle persone prima ancora che dalla dimensione politica, economica o istituzionale del nostro sistema paese.

VINCEREMO LA SFIDA CONTRO LA MALATTIA DI ALZHEIMER?

Ezio Giacobini

Professore Ordinario, Dipartimento di Medicina Interna, Riabilitazione e Geriatria, Università di Ginevra

La malattia d'Alzheimer rappresenta la causa più comune (60% circa) di demenza ed in Italia, secondo i dati disponibili, conterebbe oltre un milione di pazienti con un aumento annuo di circa 150.000 di nuovi casi. Il costo di ciascun malato, tenendo conto dei costi diretti e indiretti, supera oggi i 60.000 E annui. Poiché il numero dei pazienti Alzheimer raddoppia ogni 20 anni, nel 2035 avremo oltre 2 milioni di malati, una cifra che inciderà enormemente sulla spesa sanitaria italiana. Tenendo conto di questi dati, la risposta è che dal punto di vista economico non possiamo fare a meno di arrivare ad una cura se non vogliamo provocare la bancarotta dei sistemi sanitari nazionali. Alcuni studi epidemiologici hanno associato lo stile di vita e le condizioni cardiovascolari alla demenza suggerendo che una modificazione di questi potrebbe prevenirne in parte o ritardarne l'insorgere. Il più recente studio¹ di prevenzione, il FINGER, su una popolazione finlandese di 1300 individui a rischio di età 60-77 suggerisce che un intervento biennale basato su dieta, esercizio fisico regolare, controllo vascolare regolare ed maggiore attività mentale potrebbe migliorare o mantenere la funzione cognitiva. Se anche questi dati venissero confermati si tratterebbe pertanto di un effetto molto modesto e lungi dal risolvere il problema della demenza. Poiché le nostre cognizioni sulla malattia d'Alzheimer sono notevolmente aumentate sia dal punto di vista molecolare e genetico che da quello clinico e diagnostico gli ultimi dieci anni hanno visto numerosi tentativi diretti a modificare radicalmente il decorso della malattia puntando su bersagli molecolari ben definiti^{2,3}. I concetti di strategia terapeutica attuali sono focalizzati su interventi su stadi sempre più precoci della malattia a partire dai primi sintomi cognitivi (memoria) fino a individui non ancora clinicamente definibili come pazienti ma ritenuti a rischio sulla base di esami radiologici specifici (PET) e del liquor. La futura terapia della malattia d'Alzheimer si baserà probabilmente su immunizzazioni (vaccinazione) di individui giudicati a rischio. Tali interventi saranno compiuti 10-20 anni prima del comparire dei sintomi clinici e a quel punto potremo dire di aver vinto la sfida.

BIBLIOGRAFIA

1. Ngandu T, Lethisalo j, Solomon A. et al. *A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in*

- at risk elderly people (FINGER): a randomized controlled trial.*, Lancet .2015.April 11.385.1406-1417
2. Hampel H., Schneider I.,Giacobini E. et al. *Advances in the therapy of Alzheimer's disease: targeting amyloid beta and tau and perspectives for the future.* Expert Rev.Neurotherap. 2015.Jan 15 (1) 83-105
 3. E.Giacobini and Gold G. Alzheimer disease therapy: moving from amyloid-beta to tau.. Nature rev.Neurology 2013.jul 8 (9) 677-686

LA PARABOLA DELLA VITA CEREBRALE

Lamberto Maffei

Presidente Accademia Nazionale dei Lincei, Roma

Il cervello, lungo l'arco della vita, ha la meravigliosa proprietà di cambiare funzione e struttura in risposta agli stimoli che gli provengono dall'ambiente. E' grazie a questa proprietà che possiamo imparare cose nuove, cambiare comportamento e persino idea. Infatti non ci può essere dubbio che le idee sono stampate nei circuiti nervosi e non c'è possibilità di cambiare idea senza cambiare il contesto "cerebrale". Questa proprietà per cui il sistema nervoso può cambiare funzione e struttura durante la vita in risposta all'ambiente, è chiamata plasticità cerebrale. Essa è particolarmente sviluppata nel bambino (questa proprietà è presente in tutti i mammiferi) e si protrae per un periodo assai lungo di diversi anni prolungandosi fino all'adolescenza, per poi attenuarsi drasticamente e progressivamente fino alla vecchiaia dove è assai ridotta. Il cervello ha continuo bisogno di stimoli per ben funzionare e nell'adulto e nell'anziano il problema di trovare gli stimoli appropriati per la sua salute e funzione, diventa importante. Gli stimoli provengono dall'ambiente nella sua accezione più vasta: natura, rapporti sociali, cultura etc. Il rapporto ambiente cervello diventa basilare da un punto di vista medico, ma anche politico ed economico. Molte ricerche hanno dimostrato che anche nell'animale e nell'uomo adulto è possibile risvegliare importanti proprietà di plasticità cerebrale fornendo un ambiente stimolante, chiamato tecnicamente ambiente arricchito, dove arricchito indica la presenza di un largo spettro di stimoli. Lo studio dell'ambiente in relazione al funzionamento del sistema nervoso diventa particolarmente rilevante nell'età avanzata soprattutto in vista dei fenomeni di patologia degenerativa del cervello. La medicina ha fatto un grande dono all'umanità aumentando significativamente la durata della vita, tuttavia, come accade per le terapie efficaci, vi sono fenomeni collaterali e in questo caso un pericoloso aumento della demenza senile. La demenza senile in particolare l'Alzheimer, è e sarà nei prossimi anni, una vera tragedia, un disastro oltre che medico anche sociale, umano ed economico. Occorre fornire alcuni dati per veicolare la gravità della situazione. In Italia, il numero dei pazienti Alzheimer è già al momento attuale di un milione e nel mondo di oltre 36 milioni. Questi numeri costituiscono una stima per difetto perché in molti casi la malattia è mantenuta nell'ambito familiare. Per la malattia di Alzheimer non esistono al momento cure efficaci. L'ambiente del vecchio è un ambiente in cui gli stimoli sono ridotti, per l'ovvia riduzione degli impegni lavorativi e delle relazioni

sociali anche in ambito familiare e questo anche a causa dell'indebolimento delle capacità delle funzioni recettoriali, come ad esempio la sordità. I malati di Alzheimer sopra i 75 anni si avvicinano al 10%, e intorno agli 80-si avviano a superare il 20% e a ottantacinque il 30%. A novant'anni le statistiche sono terribili, quasi il 50 % delle persone soffre della malattia. Se si considera che con l'aumento della durata della vita il numero dei malati di Alzheimer aumenterà in maniera drammatica, si prospetta una vera tragedia medica ma anche economica. Il Consiglio delle Ricerche Europeo ha calcolato che un malato di Alzheimer può arrivare a costare più di 50.000 euro per anno. In Italia per almeno un milione di pazienti la spesa si aggira intorno a 50000.000.000 cinquanta miliardi di euro/anno. Negli Stati Uniti è stato calcolato che le spese per cure mediche e infermieristiche, prevalentemente a carico delle famiglie, nel 2012 sono state di 200 miliardi di dollari. Al momento attuale l'unica possibilità di terapia medica è quella della prevenzione e cioè intervenire nelle prime fasi della malattia, nel cosiddetto periodo di "lieve danno cognitivo" con l'intento di evitare o procrastinare gli stati più gravi della malattia. Anche il semplice guadagno di un anno porterebbe un risparmio di 50 miliardi di euro. A livello internazionale questi tentativi di prevenzione della malattia si fanno sempre più numerosi. Il più organizzato a livello mondiale è a Pisa in una fortunata collaborazione di molte cliniche universitarie interessate e istituti di ricerca, grazie a un grosso finanziamento privato della fondazione Cassa di Risparmio di Pisa. I soggetti, selezionati per questo intervento, a piccoli gruppi vengono trattati in un ambiente accogliente e appositamente attrezzato, dapprima a un esercizio aerobico leggero e successivamente con un allenamento cognitivo, e con attività di musicoterapia come il canto, l'uso di strumenti etc. per un periodo di sette mesi. La strategia sperimentale è quella di riportare i soggetti in un ambiente ricco di stimoli per il cervello con aumento dell'attività dei centri nervosi che innescano catene molecolari che risultano benefiche per la malattia con il risultato di una vera e propria terapia farmacologica endogena. I risultati preliminari, nel mondo, ma particolarmente nel laboratorio pisano sono molto positivi e incoraggianti, e dimostrano una forte diminuzione del danno cognitivo e un aumento del flusso cerebrale particolarmente nell'ippocampo e in altre zone corticali. Riporterò in dettaglio questi risultati sperimentali che sono ancora in fase di elaborazione e di pubblicazione.

STRESS E QUALITÀ DELLA VITA

Alberto Angeli

Professore Emerito di Medicina Interna, Università di Torino

Stress è un termine noto a tutti, internazionale, non tradotto né traducibile in alcuna lingua. Più volte si è detto che è una parola simbolo del XX secolo o, meglio, dei tempi che viviamo. Inizialmente utilizzato in ambito biologico e medico, lo ritroviamo oggi nei più svariati contesti, e si può ben dire che fa parte del linguaggio comune. Addirittura ha generato anche in italiano un nuovo verbo: stressare, ormai inflazionato quando si parla di rapporti interpersonali o di impegni di lavoro nella frenetica società in cui siamo inseriti. Lo stress come tale è un fenomeno fisiologico, e non patologico. In una visione generale dell'organismo e della sua efficienza vitale, può definirsi una reazione neuroendocrina, geneticamente programmata e sostanzialmente stereotipa, di risposta a eventi (*stressors*) percepiti, consciamente o inconsciamente, come potenzialmente lesivi per l'integrità fisica e/o psichica dell'organismo. La reazione di stress causa rapide modificazioni dell'attività metabolica, neurovegetativa, psicocomportamentale per un "salto di qualità" energetico, finalizzato a contrastare efficacemente il pericolo imminente e/o il danno subito. Nel concetto di stress è pertanto implicito quello di offesa/difesa. Non solo, ma anche quello di sistemi di comunicazione e di effettori operativi duttili e articolati; per adeguare la risposta allo specifico stressor ed evitare reazioni eccessive e, soprattutto, prolungate nel tempo, tali da predisporre i sistemi adattativi ad una deriva funzionale "fuori controllo" (*dysregulation*)¹. In effetti, fattore-chiave per il "passaggio di campo", dalla fisiologia alla patologia, è la durata della reazione, assai più della sua intensità. In altri termini, dobbiamo temere lo stress cronico e molto meno lo stress acuto. La cronicizzazione con le sue conseguenze negative non significa sempre persistenza dell'evento stressante; può sopravvenire anche dopo un singolo evento, di particolare impatto psicoemotivo ancorché limitato nel tempo. Emblematico di questa "cappa di piombo" dalla quale non ci si riesce a liberare è il *post-traumatic stress disorder* (PTSD), nella cui complessa patogenesi e fenomenologia si inseriscono componenti ricettive della *dysregulation* neuroendocrino immunologica (genetiche; socio-ambientali; legate a farmaci e/o sostanze d'abuso)². Mediatori fondamentali della generale reazione di stress (a livello di organismo) sono i neuroni ipotalamici che producono il *corticotropin releasing hormone* (CRH) e quelli noradrenergici del *locus coeruleus*, accreditati, questi ultimi, del ruolo di stazione centrale del sistema simpato-adrenergico.

*1) Testo in extenso: pagg. 286-303

L'attivazione dei neuroni sopra citati aumenta i livelli circolanti di ormoni glicocorticoidi (cortisolo nella specie umana) e l'azione delle catecolamine rilasciate dai terminali simpato-adrenergici^(1,2). Negli anni più recenti, è emerso che gli stessi meccanismi neuroendocrini responsabili dei messaggi ormonali e neurovegetativi sistemici sono attivi anche localmente, in organi e apparati coinvolti o coinvolgibili nella variegata gamma di effetti osservati dopo l'esposizione a *stressors*: apparati cardiovascolare e gastroenterico; ambienti immunitari; cute; placenta. Nello scenario dello stress, si pensa oggi ad una molteplicità di attori con ruoli diversi. Protagonista-guida (*master*) rimane la centrale encefalica (ipotalamo; sistema limbico) ma vi sono anche comprimari periferici, potenzialmente sinergici o autonomi in ragione di varianti genetiche, condizionamenti epigenetici, e anche di particolari *stressors*. Molecole-chiave, al centro di questa impostazione concettuale, sono le due forme recettoriali per il CRH (o CRF, se si vuole sottolineare il ruolo di "fattore" paracrino), identificate e sequenziate intorno al 2010. Sono molecole complesse, con possibili varianti (isoforme da *splicing* alternativo), prodotte da geni posizionati su cromosomi diversi, ubiquitarie ma con variabile espressione. Il loro ruolo fisiologico e nel contesto di patologie sistemiche o d'organo correlabili a stress e ancora in larga parte da chiarire. Sono oggetto di grande attenzione da parte dei neurofarmacologi, perché riconoscono con alta affinità non solo il CRH, ma anche peptidi strutturalmente simili come le urocortine (Urc-1, Urc-2, Urc-3), non a caso – almeno una di queste - nota anche con il termine *Stresscopin*. Un'affascinante tesi è che nel corso dell'evoluzione dei cordati, i meccanismi di riconoscimento-reazione a pericolosi *stressors* ambientali, posizionati inizialmente sul rivestimento esterno degli organismi (apparato tegumentario), si siano progressivamente "internalizzati", coinvolgendo sempre più i fondamentali sistemi di comunicazione e controllo energetico: nervoso, endocrino, immune. Nella specie umana, si è giunti al *master-drive* ipotalamicolimbico, che risponde con segnali neuroendocrini generali all'impatto emozionale di molti *stressors* psicosociali. Ma rimangono importanti residui ancestrali periferici, nella cute e in varie tappe del viaggio dalla centrale operativa verso il cervello. E' prevedibile che su questa potenziale espressione genica di peptidi stress-correlati e relativi recettori si concentri nel prossimo futuro l'attenzione di studiosi e clinici per approfondire la patogenesi e individuare nuove terapie in malattie (soprattutto immuno-mediate, croniche e con *poussées* recidivanti) ben note anche a psicologi e sociologi⁽³⁾. Per quanto attiene alla generale reazione di stress, da tempo è noto come in alcune circostanze possa risultare benefica (*eustress*) in quanto aumenta nel breve periodo l'efficienza psico-fisica e in modo inconscio allena l'organismo a superare impreviste difficoltà. Spesso, peraltro, questa reazione, soprattutto negli aspetti psicocomportamentali, è

percepita come lesiva e riduttiva della qualità di vita (*distress*), oltreché pericolosa per l'emergenza e/o la progressione di morbidità. Ciò sopravviene soprattutto in condizioni di disagio socio-economico e in soggetti anziani⁴. E va ribadito ancora: quando si mantiene nel tempo non riuscendo ad autolimitarsi con meccanismi di controllo (*feed-back*) e si instaura la condizione di stress cronico. Lo stress cronico si accompagna molto spesso a disturbi del sonno; viene anche meno la capacità di rispondere adeguatamente a nuovi *stressors* (alterato *tuning* neuroendocrino). Non stupisce che lo stress cronico psico-sociale sia oggi valorizzato quale ulteriore fattore di rischio per malattie degenerative con componenti infiammatorie e immuno-mediate (immunosenescenza). Studi recenti hanno evidenziato come sia in animali di laboratorio sia in soggetti umani il cronico *distress* sociale aumenti nettamente l'espressione di geni pro-infiammatori in effettori immuni, a fronte di una riduzione dell'espressione di geni anti-infiammatori⁽⁵⁾.

Con il procedere dell'età, può sopravvenire un circolo vizioso, pericoloso sia per il declino cognitivo e comportamentale sia per il deterioramento del controllo immunitario; lo stress cronico vi contribuisce con un aumento di attività (*up-resetting*) del suo più importante mediatore ormonale (cortisolo) e del sistema simpato-adrenergico. E' opinione diffusa che interventi psico-sociali focalizzati sugli stili di vita e sull'implementazione culturale possano contrastare efficacemente gli effetti negativi del *distress* cronico nell'invecchiamento e mantenere nel tempo il binomio virtuoso (e bidirezionale) salute/qualità di vita.

BIBLIOGRAFIA

1. Angeli A, Masera RG, Orlandi F, Terzolo M. *Lo stress. Implicazioni cliniche dell'eccesso di glicocorticoidi*. In "Sindromi da eccesso di glicocorticoidi, 1994: 432-452, Luigi Pozzi Ed, Roma
2. Chrousos GP. *Stress and disorders of the stress system*. Nature Rev. Endocrinol. 2009; 5: 374-381.
3. Slominsky AT, Zmiewsky MA, Zbytek B, Tobin DJ, Theohandes TC, Rivier J. *Key role of CRF in the skin stress response system*. Endocrine Rev. 2013; 34: 827-884.
4. Cohen S, Doyle WJ, Baum A. *Socioeconomic status is associated with stress hormones*. Psychosom Med. 2006; 68: 414-420
5. Powell NA, Sloan EK, Bailey MT, Arevalo JMG, Miller GE, Chen E, Kobor MS, Reader BF, Sheridan JF, Cole SW. *Social stress up-regulates inflammatory gene expression in the leukocyte transcriptome via β -adrenergic induction of myelopoiesis*. Proc Natl Acad Sci USA. 2013; 110:16574-16579

RUOLO DELLE ATTIVITÀ MOTORIE NEL CONTENIMENTO DEL DISAGIO DELLE CONDIZIONI CRONICO DEGENERATIVE

Claudio Zignin

Docente Scuola Universitaria Interfacoltà di Scienze Motorie, Università di Torino

Le scienze del movimento negli ultimi decenni hanno visto un susseguirsi di nuovi interessi legati all'evoluzione dello stile di vita di una società ormai molto evoluta tecnologicamente e destinata ad aspettative di vita prossime ai 100 anni ma con un carico esistenziale irrispettoso dei bisogni biologici. Troppe volte trasforma una "vita" in una specie di "sopravvivenza": poco dignitosa, non autosufficiente e troppe volte troppo costosa al sistema. Se da un lato gli studi accademici continuano nella ricerca delle strategie per battere un record, un primato e forgiare atleti sempre più sostenibili e performanti, dall'altro un nuovo filone scommette sul movimento come determinante di salute, come strategia di contenimento del disagio a cui sono destinati i più fortunati che possono permettersi di invecchiare. Prepararsi a vivere 100 anni, in modo dignitoso, non è cosa semplice specie quando il target culturale non si pone il problema a tempo dovuto in modo da adottare scelte adeguate atte a potenziare la salute prima del suo venir meno. Il sistema sanitario, oberato dalle situazioni ben più urgenti della prevenzione, oggi sembra demandare al territorio tale responsabilità, dal sanitario al sociale, dal medicalizzato al demedicalizzato. Si rendono necessari nuovi profili professionali atti a intervenire sulla formazione e sull'informazione in modo da poter sollecitare una maggior consapevolezza nel cittadino, fin dalla sua infanzia, sui determinanti di salute, sulle scelte quotidiane corrette o meno. Se solo mezzo secolo scorso il 70% della popolazione italiana usava ancora il movimento per svolgere le proprie attività lavorative e non, oggi il 70% della popolazione trascorre oltre i due terzi della propria giornata con l'anca flessa e ferma a 90°. Dopo milioni di anni dedicati all'evoluzione della specie forse stiamo inesorabilmente involvendo almeno per quanto riguarda il sistema osteomio-articolare. Se da un lato, come ci insegna l'OMS "l'invecchiamento della popolazione è il trionfo dell'umanità" e negli ultimi 5 anni gli over 65 anni sono aumentati del 20,3% dall'altro l'80% soffre di una malattia cronica. In questa situazione l'Italia è al secondo posto nella classifica mondiale come paese con maggior indice di invecchiamento ma la situazione epidemiologica ci avverte che gli over 65 soffrono di patologie degenerative osteo-articolari nel 56,5 %, il 40% è iperteso, il 25,3% soffre di osteoporosi, il 13,4 soffre di diabete e ancora più inquietanti sono tutte le comorbilità dove i disagi fisiologici si sommano con crescenti difficoltà nell'approccio farmacologico. Tutto succede in un momento

dove con il passare degli anni è normale osservare un calo delle abilità motorie (Ketcham et Stelmanch 2001) cambiamenti fisiologici e psicologici (Shumway-Cook et Woollacott, 2000) una variabilità individuale nella gestione delle azioni della vita quotidiana (Spirduso, Francis et Macrae, 2005) con un'inevitabile perdita di autonomia. L'OMS (2002) propone un invecchiamento attivo per prevenire le patologie e le disabilità, ottimizzando il funzionamento globale, fisico e psicologico della persona. Entro il 2050 in Europa la popolazione over 65 anni d'età crescerà del 70% e quella oltre gli 80 anni del 170%, diventa, quindi, indispensabile affrontare il problema delle esigenze degli anziani in un ambito non sanitario. L'invecchiamento attivo deve prevedere un intervento sociale educativo e adattato in modo che, nel rispetto dell'individuo, la promozione dell'attività motoria possa ridurre il rischio della cronicità e della mortalità prematura (U.S. *Department of Health and Human Services*, 1996).

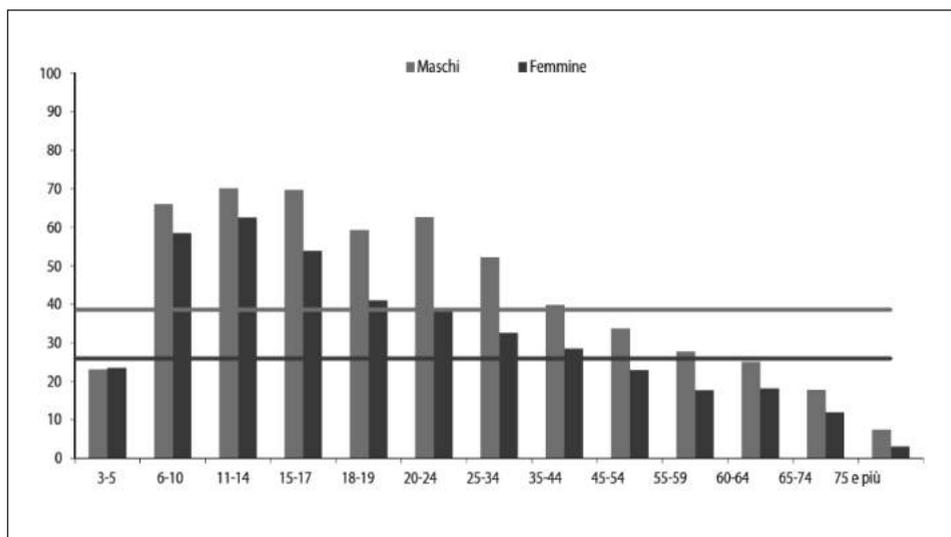


Figura 1. Persone di 3 anni e più che praticano sport (attività motoria regolare) in Italia per classe di età e sesso, Istat, *Indagine multiscopo sulle famiglie "Aspetti della vita quotidiana"* (2011)

Educare alla tutela della salute rappresenta l'obiettivo di oggi per la qualità della vita di domani e il movimento è il massimo fattore per potenziarla, facilitando la disintossicazione e il drenaggio delle tossine incompatibili con la salute, sostiene la fisiologia nel regolare e gerarchizzare i sistemi biologici, nel provvedere alle

trasformazioni chimiche e biochimiche in un perfetto equilibrio “ordinato” garantendo tutte le funzioni organiche. Quando subentra l’ipocinesia invece si altera il sistema di flusso rendendolo incompatibile con il buon funzionamento del sistema biologico. L’assenza di movimento crea un’irritazione al pari di un’infezione, di un trauma, di un’emozione, da ciò ne consegue dolore, tensione (ischemia - ritenzione di scorie) edema, infiammazione, reazione fibrosa fino alla “compromissione funzionale”. La stimolazione meccanica della contrazione muscolare invece garantisce l’ossigenazione cellulare, l’eliminazione delle tossine, consente il metabolismo condrale, incrementa il microcircolo, stimola i metabolismi tissutali, garantisce un umore migliore, aumenta le difese immunitarie, tutela l’ambiente biologico e non da meno facilita la comunicazione, la partecipazione e l’inclusione sociale come momento indispensabile per sentirsi parte dell’ambiente e della società. Gli obiettivi dell’attività motoria devono permettere il mantenimento e/o l’aumento della forza nei maggiori gruppi muscolari, la resistenza: fondamentale per lo svolgimento delle attività di vita quotidiana, mantenere e/o aumentare la mobilità articolare, garantire il senso di auto-efficacia (Netz et al.2005), sperimentare emozioni positive (Mc Auley et al. 2005), migliorare le capacità attentive e cognitive (Colcombe et al.2003, 2004). Le indicazioni fornite dall’*American College of Sports Medicine* (1998), in merito al mantenimento di un buono stato di salute nelle persone anziane, promuovono l’attività aerobica come la più efficace a garantire il mantenimento dell’indipendenza, diminuire il senso di fatica nelle attività quotidiane. Tali attività eseguite con sufficiente intensità e regolarità sembrano fondamentali per la riduzione del grasso corporeo nella popolazione anziana (Fiatarone Singh 2003), la vita attiva e una regolare pratica motoria contengono i rischi che la grande età ha nei confronti della postura. La postura é sinonimo di buon equilibrio a basso consumo energetico e solo un buon allineamento biomeccanico dei vari segmenti corporei dell’individuo può essere una risposta sostenibile alla forza di gravità evitando e/o contenendo il capo anteposto, l’ipercifosi, l’iperlordosi, l’anca flessa e le ginocchia flesse con i relativi sovraccarichi muscolari atti a compensare i disallineamenti. Il movimento in tutte le sue manifestazioni può fattivamente contribuire alla qualità della vita nella grande età a condizione che sia adattato al singolo per stimolare e non rischiare di fare danno. Tutto ciò comporta un importante compito: di valutare la persona, le sue specificità, il suo livello prestativo e condurlo al massimo della sua qualità di vita in modo che il suo vivere sia attivo, partecipativo, inclusivo e che il suo ricorrere al sistema sanitario sia minimale. La grande età deve rappresentare una risorsa importante per la famiglia in un momento economico così difficile e non un oneroso problema. La pratica motoria deve sollecitare tutte le funzioni (e non come spesso accade coinvolgere

gli aspetti già di maggior successo): *la respirazione*, fondamentale non solo all'ossigenazione del sangue ma anche alla peristalsi, alla percezione del pavimento pelvico e alla motilità toracica, *l'equilibrio* : per prevenire le cadute nell'anziano mantenere la comunicazione interneuronale e la reattività agli stimoli, *la riprogrammazione posturale*: per contenere la tendenza alla retrazione di alcune catene muscolari meno sollecitate o troppo compresse dagli stressor, *la resistenza*: per essere incisivi sul sistema cardiovascolare e tutto ciò che comporta da un punto di vista della fatica e dell'autonomia, *la flessibilità*: dove c'è movimento c'è vita, perdere l'articolarietà equivale a perdere un piccolo pezzo di vita, *la gestione delle emozioni*: partecipare ad una attività fisica di gruppo e' sovrapponibile a interventi di psicoterapia (Nanette mutrie 2000) (Stuart Biddle 2000), *la performance cognitiva*: soggetti fisicamente attivi presentano funzioni cognitive migliori (Boutcher 2000, Etnier 2000), *la creatività*: se l'opportunità di muoversi comprende anche situazioni nuove garantisce un'ottima sollecitazione alle capacità creative di indubbio valore nel contenere i disordini cronico degenerativi del sistema nervoso (Kenneth Fox).

INVECCHIAMENTO E TUMORI. ASPETTI EPIDEMIOLOGICI E CLINICI

Alessandro Comandone

Presidente Accademia di Medicina di Torino

Un aspetto rilevante e strettamente legato all'invecchiamento della popolazione è la diffusione delle patologie tumorali. Da studi di laboratorio ed indagini epidemiologiche l'invecchiamento sembra favorire lo sviluppo di patologie tumorali quale conseguenza della lunga esposizione ai fattori cancerogeni ambientali (inquinanti, alimenti, lavorazioni dannose) e voluttuari (fumo e alcool soprattutto). Nel contempo, l'organismo della persona anziana ha una minore capacità di controllo della proliferazione cellulare, il che determina una replicazione incontrollata delle cellule tumorali e la loro metastatizzazione in altri organi, quale conseguenza del declino delle difese immunitarie. Molte neoplasie insorte nell'anziano possono avere un comportamento indolente, ma va cancellata l'idea che i tumori insorti nella terza età siano meno maligni. Purtroppo la diagnosi di una patologia tumorale nella persona anziana è sovente tardiva per molteplici fattori. La prima può essere identificata nell'esclusione dell'anziano dai programmi di screening di popolazione: ad esempio lo screening mammografico per i tumori della mammella si conclude a 70 anni pur aumentando i casi di carcinomi della mammella nella donna di età più avanzata. Nel contempo l'anziano, soprattutto se maschio, è meno attento alle modificazioni del proprio corpo, come la comparsa di tosse stizzosa o il cambiamento delle abitudini intestinali. Molti sintomi vengono sottovalutati e denunciati tardivamente, ritenendoli espressione di patologie inoffensive o connesse con l'età. Il sanguinamento rettale ad esempio viene attribuito ad innocue emorroidi e difficilmente si pensa ad una neoplasia del colon. Vi sono poi motivi sociologici che ritardano la diagnosi: la solitudine è il principale. Un soggetto vedovo o solo è meno motivato nel sottoporsi a visite preventive. Cambiamenti di lesioni cutanee sulla parte dorsale del corpo sono di difficile monitoraggio per un individuo che non abbia più una persona convivente. In molti casi la persona anziana è caregiver del coniuge o compagno ammalato e trascura la propria salute. Spesso l'anziano con difficoltà economiche rinuncia a sottoporsi ad esami di screening o di controllo per contenere le spese. Di fronte a lunghe liste di attesa per accedere ai servizi sanitari, l'anziano si scoraggia e demorde. Infine, il soggetto può essere affetto da polipatologie o demenza e non assegna alcuna importanza a sintomi o segni di nuova insorgenza. Ad una diagnosi tardiva fa spesso seguito la difficoltà ad intraprendere le cure

appropriate per la cura di un tumore. I Chirurghi sono più cauti nel proporre interventi demolitivi o che richiedano molte ore in sala operatoria nel timore delle complicanze intra o postoperatorie più frequenti nell'anziano. Molte volte è l'anziano stesso che rifiuta un intervento che modifichi il suo schema corporeo (mastectomie, aperture di stomie, amputazioni). Le terapie consecutive alla Chirurgia sono poi un reale incubo per la persona di età avanzata. La Radioterapia con la sua necessità di applicazione costante obbliga il paziente a faticosi spostamenti quotidiani che spesso rifiuta. La Chemioterapia o le terapie con farmaci biologici di ultima generazione richiedono una stretta aderenza ai tempi di somministrazione che non sempre l'anziano è in grado di rispettare, soprattutto se invalido o se assume già molti farmaci per altre patologie preesistenti o concomitanti. Gli effetti collaterali delle cure sono molto più temuti sia dal paziente che dall'oncologo di quanto non accada in una persona giovane, per il timore di tossicità gravi o imprevedibili o anche solo per il cambiamento dell'aspetto fisico che possono causare quali perdita di capelli o faccia lunare da cortisone. La concomitanza delle cure oncologiche con le terapie per altre patologie può fare insorgere reazioni di intolleranza o da interazione tra farmaci. Infine, la fragilità psicologica dell'anziano rende il percorso di cura molto più doloroso e sofferto, soprattutto se la persona non è circondato dall'affetto dei famigliari. E' molto comune che il paziente anziano e solo interrompa le cure di sua volontà. L'insieme di questi fattori conduce ad un solo risultato: la prognosi dei tumori nell'anziano, a parità di stadio di malattia, è di gran lunga peggiore rispetto ad una persona adulta valida o di una giovane affetta dalla stessa patologia. Poiché la società del 2020 conterà nel mondo più di un miliardo di anziani, vanno già da oggi considerate le soluzioni da proporre per evitare gravi disparità e discriminazioni nei confronti dei malati anziani con patologia tumorale. Il presente Congresso permette di pensare alle possibili iniziative da porre in atto che vanno dalla terapia oncologica domiciliare con sostegno di personale specializzato, alla creazione di gruppi di aiuto che affianchino il malato oncologico nel suo iter di cura e di sofferenza. Non credo vi sia occasione migliore di questo Convegno per approfondire le tematiche relative all'anziano malato che stanno diventando incombenti per il prossimo futuro, analizzando gli aspetti non solo medici, ma sociali, politici, spirituali ed economici che inevitabilmente si accompagnano alla cura delle malattie.

LA CREATIVITÀ NELL'AUTOREALIZZAZIONE DELL'ANZIANO

Marcello Cesa-Bianchi

Fondatore dell'Istituto di Psicologia della Facoltà Medica dell'Università di Milano

Negli ultimi decenni la ricerca psicologica ha permesso di documentare che la creatività è una potenzialità presente in ogni individuo e per tutta la durata della sua esistenza, che può realizzarsi o meno per l'interferenza di numerosi fattori e si esprime con modalità molto differenziate in ciò che definiamo 'aree della creatività', riguardanti non solo quelle in cui hanno operato i personaggi che hanno realizzato opere di grande interesse artistico, ma anche gli ambiti accessibili a tutti gli individui: il preparare un piatto, il tessere una tela, il coltivare un fiore, l'organizzare una gita, il realizzare un prodotto artigianale, l'inventare una storia, l'esibirsi in un'attività sportiva e ogni altra forma di esercizio e comportamento quotidiano (Cesa-Bianchi 1994, 1998, 2002). La psicologia ha anche dimostrato che il riuscire a essere creativi, a esprimere le proprie potenzialità, faciliti l'esistenza non soltanto dei bambini, come è da tempo noto, ma anche degli adulti e in particolare degli anziani, consentendo ad essi di proseguire e completare la propria autorealizzazione (Cesa-Bianchi 1999, 2006; Cesa-Bianchi e Antonietti 2003). La creatività si sviluppa con l'esperienza, attraverso il mondo degli affetti e delle emozioni, rappresenta la più elevata capacità espressiva dell'essere umano, sorge dalle percezioni più intime del suo modo di essere e di sentire, orienta alla conoscenza ed alla rivelazione di sé. La dimensione creativa trova la sua elettiva espressione nella produzione artistica. Gli studi sul processo di invecchiamento hanno permesso di evidenziare, nella fase terminale della vita, l'espressione di una forma di creatività innovativa, in grado di permettere alla persona di continuare il processo di acquisizione e autorealizzazione (Cesa-Bianchi, Cristini e Cesa-Bianchi 2015). La vita è disposta verso l'evoluzione, la realizzazione di un'esperienza biografica. Ogni individuo cresce, si sviluppa a modo suo, secondo un suo stile di pensiero e comportamento, le sue risorse creative ed affettive, in rapporto al senso che ha e viene ad acquisire l'esistenza in un determinato ambiente nel quale è inserito e interagisce. Ognuno costruisce e caratterizza la propria storia attraverso le capacità di inventare che possono fare dell'esperienza del vivere una novità, un sentimento, un pensiero, una parola innovativi. La storia personale è espressione e testimonianza di un processo creativo, di un'arte narrativa della vita (Demetrio 1996; Bruner 1999; Cesa-Bianchi 2012). Gli studi sul processo di invecchiamento hanno anche permesso di evidenziare nella fase terminale della vita per alcuni anziani, l'espressione di

una forma di creatività innovativa rispetto a quella precedente, in grado di consentire alla persona di completare la propria conoscenza e autorealizzazione (Cesa-Bianchi e Cristini e 2014; Cesa-Bianchi et al. 2014). Si è venuta così configurando “L’ultima creatività”, un lampo di luce che precede - e talvolta illumina, attraverso la chiarezza dei ricordi, della loro costanza ed eredità culturale - il buio della morte e delle coscienze (Cristini et al. 2011). Riteniamo interessante illustrare questo fenomeno per l’apertura che può presentare su un piano culturale, ma anche per le prospettive che può consentire a ciascuno nel pensare e nel prepararsi alla propria morte. Le ricerche in ambito psicogerontologico e neuroscientifico, le testimonianze di molti anziani e sempre più di ultracentenari hanno significativamente contribuito a rivalutare l’immagine dell’anziano, a mutare, in senso positivo, gli atteggiamenti nei confronti dei vecchi, a scoprire progressivamente le risorse, le luci di un’età capace di riservare sorprese (Cesa-Bianchi 1998; Hillman 1999; Goldberg 2005; Cesa-Bianchi e Cristini 2013). Riconoscere l’ultima creatività non solo conferma l’esistenza di una potenzialità creativa per tutta la vita umana, ma introduce la prospettiva di un “canto del cigno” che può manifestarsi in ciascuno di noi - non come nostalgica revisione del piacere di vivere o quale regressione ad un anelito creativo o ancora come estremo tentativo di rimanere aggrappati alla vita - ma quale capacità di esprimersi in senso innovativo che completa e definisce ogni percorso esistenziale. Così, come nell’ammalato anche grave è possibile riconoscere momenti o fasi di positività, che persistono in situazioni fortemente compromesse, così nella persona che muore sembrano annullarsi progressivamente tutte le funzioni tranne una, che appare distaccarsi sempre di più dalle altre e valorizzare il suo significato. “Hic gaudet mors succurrere vitae” si potrebbe dire, parafrasando la scritta scolpita in un anfiteatro anatomico. Così l’uomo o la donna che muoiono completano e concludono la propria storia personale e sono in grado di cogliere il significato fondamentale della propria esistenza. E così, chi è nelle condizioni di assistere alla morte di una persona direttamente o attraverso quanto gli viene descritto, può riconoscere quel significato fondamentale. Situazioni di questo genere si ritrovano nella vita di grandi personaggi universalmente noti, ma è possibile che si verifichino anche in persone comuni. L’anziano è in grado di scoprire la propria creatività dimenticata e di manifestarla in varie modalità, individualmente, in coppia, in gruppo. Il suo pensiero si orienta verso soluzioni innovative, la sua intelligenza viene sottoposta 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. La creatività può emergere in età senile, e quando compare consente di invecchiare con maggiore serenità. Il ritorno delle espressioni creative in età avanzata - favorito

dalle maggiori opportunità relative al tempo libero, dall'allentamento dei vincoli sociali e familiari, connessi al lavoro ed al mantenimento dei figli - dimostra che la loro potenzialità non si era estinta ma soltanto inespressa in età lavorativa. Non vi è un limite di età per esprimere le potenzialità creative che in vecchiaia possono aiutare le persone a non smarrirsi nel vuoto esistenziale, a stimolare le funzioni cognitive, in declino o conservate; il processo creativo può favorire la ripresa di attività e risorse, dare più senso ad una fase della vita spesso trascurata dal mondo attuale. Come ricordato, sono numerosi, in ambito artistico, gli esempi di personaggi che hanno saputo fino al termine della loro lunga esistenza testimoniare una ricerca ed un affinamento continui della creatività, attraverso la realizzazione di opere innovative (Antonini e Magnolfi 1991). Esprimere qualcosa di sé e di nuovo, negli ultimi tempi della propria vita, richiama il desiderio, la forza di completare il proprio destino. E' possibile che solo nell'esprimere l'ultima creatività l'uomo trovi quel se stesso che ha inseguito per tutta la sua esistenza, e si renda conto che la sua vita non è solo una successione di giorni, di mesi, di anni, ma è anche e soprattutto lo sviluppo di un progetto che si può pienamente comprendere solo dopo la sua realizzazione. O forse è possibile che nell'inventare la propria morte l'uomo compia un'opera d'arte, quella che come dice Kandinski "ha origine nello stesso modo in cui ebbe origine il cosmo: attraverso catastrofi che dal caotico fragore degli strumenti formano infine una sinfonia la quale ha nome armonia delle sfere. La creazione di un'opera d'arte è la creazione di un mondo", e può essere la fine di un uomo, di un vecchio. Ma pure il principio del suo ricordo, del suo racconto attraverso le immagini e le parole di una memoria che si realizza nel futuro delle generazioni successive. Il processo dell'invecchiare e del morire non lascia nulla al caso e non sembra trascurare ombre e luci di un'intera, singolare vicenda umana. Alla fine può prevalere il desiderio di dissolvere le proprie oscurità, di approfondire la ricerca della propria verità, l'ultimo confronto con lo specchio della propria conoscenza, del dilemma tra essere e non essere. Morire non è solamente l'atto biologico, finale, consequenziale, passivo, fatale di una vita che si spegne, ma continua a rappresentare un'esperienza del vivere, un procedere nel viaggio unico della propria esistenza, è un vivere morendo, di cui poco si conosce, come il vivere dei primi giorni. Morire può costituire l'ultimo atto creativo in cui si condensa lo scorrere dell'intera rappresentazione esistenziale: dalle matrici affettive alla consapevolezza ed all'espressione di ciò che anima il pensiero nel finire della vita. Non tutte le persone in età avanzata riescono a manifestare e a sviluppare le proprie potenzialità creative. Sono numerosi i fattori che possono limitare o inibire le capacità espressive: la componente genetica, l'educazione esclusivamente raziomorfa, l'eccessiva ansia e tensione, l'abitudine a svolgere compiti esecutivi e ripetitivi, la scarsa fiducia e stima in se stessi, l'apatia, la

condizione depressiva, determinate patologie o disabilità. Tuttavia, contrariamente a quanto si riteneva in passato, è sempre possibile avviare la creatività anche in età avanzata, purché si abbia il coraggio e la volontà di abbandonare percorsi e itinerari intrapresi da lungo tempo, iniziare nuove esperienze, ulteriori processi di apprendimento, continuare lo sviluppo della propria personalità e autonomia individuale, esprimendo liberamente e creativamente la propria identità, in rapporto al contesto in cui si opera e si interagisce. Ad ogni anziano devono essere riconosciute le proprie capacità, competenze, qualità espressive - emotive e creative - con l'auspicio di manifestarle, completarle nell'ambito che meglio lo rappresenta e definisce e con la speranza di una garanzia - da parte della famiglia, della società e delle istituzioni - che egli possa concretamente attuare ciò che prova e pensa, affinché il proprio romanzo personale disponga delle risorse necessarie per continuare a comporre le sue opere, ad arricchirle, anche con l'ultima e talvolta in forma ironica (Cesa-Bianchi et al. 2013). Si può invecchiare ed uscire di scena in svariati modi, fra la nebbia o le ombre del destino, oppure fra le luci della ribalta di un'avventura umana, testimoni, anche dopo, a volte per sempre, di ciò che si è stati e si continua nel tempo ad essere, attraverso l'esperienza di pensieri e sentimenti di un percorso biografico, delle sue vicende e della sua ultima creatività, ricordo e insegnamento nella storia di una persona umana. Lo sviluppo neuropsicologico e psicologico - in tema di creatività - consente di prospettare la possibilità che per molti anziani la paura della morte venga di fatto ridimensionata: che al timore del vuoto esistenziale subentri la curiosità per quanto comparirà nella fase finale, un avvenimento difficile da prevedere, ma sicuramente ricco di elementi di per sé innovativi. Scriveva 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", un avvenimento del quale ciascuno potrà essere attore e spettatore, teso a cogliere il significato conclusivo della propria vita, il nucleo essenziale della propria persona. L'ultima creatività rappresenta un'interpretazione attiva, da protagonista, della fine della vita e il saperne cogliere, delineare sfumature umoristiche sembra conferirle una valenza aggiuntiva, uno sviluppo ulteriore. Talvolta il cambiamento finale - quello che muta il senso dell'insieme, che getta nuove luci sulla storia di una persona e ne testimonia un rinnovato valore - si può anche originare, innescare tramite una chiave umoristica. Se si riesce a sorridere di un'esperienza si avvia o si realizza nel contesto un suo processo di modifica.

BIBLIOGRAFIA

- Antonini F.M., Magnolfi S. (1991). *L'età dei capolavori*. Marsilio Editori, Venezia.
- Bruner J.S. (1999). *Narratives of aging*. Journal of Aging Studies, 13 (1): 7-9.
- Cesa-Bianchi M. (1994). *Caratteristiche psicologiche dell'invecchiamento: aspetti positivi*, in L. Valente Torre, S. Casalegno (eds), *Invecchiare creativamente ... per non invecchiare*, Atti del Convegno, 18 novembre, 1994, Regione Piemonte, Torino.
- Cesa-Bianchi M. (1998). *Giovani per sempre? L'arte di invecchiare*. Laterza, Roma.
- Cesa-Bianchi M. (1999). *Cultura e condizione anziana*. Vita e Pensiero, Rivista Culturale dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, 3: 273-286.
- Cesa-Bianchi M. (2002). *Comunicazione, creatività, invecchiamento*, Ricerche di Psicologia: 3, 25: 175-188.
- Cesa-Bianchi M., Antonietti A. (2003). *Creatività nella vita e nella scuola*. Mondadori Università, Milano.
- Cesa-Bianchi M. (2006). *Lectio*, in: *Laurea honoris causa in Scienze della Comunicazione*. Università degli Studi Suor Orsola Benincasa, Napoli.
- Cesa-Bianchi M. (2012). *Sempre in anticipo sul mio futuro. Auto-biografia [...]*, a cura di E. Mancino, Guida, Napoli.
- Cesa-Bianchi M., Cristini C. (2013). *L'anziano e le sue potenzialità creative*, Giornale della Accademia di Medicina di Torino, Anno CLXXVI, 317-330.
- Cesa-Bianchi M., Forabosco G., Cristini C., Cesa-Bianchi G., Porro A. (2013). *Umore, creatività e invecchiamento*. Aracne, Roma.
- Cesa-Bianchi M., Cristini C. (2014). *Come invecchiare. Dalla psicologia generale alla psicogerontologia*. Aracne, Roma.
- Cesa-Bianchi M., Cristini C., Fulcheri M., Peirone L. (eds) (2014). *Vivere e valorizzare il tempo. Invecchiare con creatività e coraggio*. Premedia Publishing, Torino.
- Cesa-Bianchi M., Cristini C., Cesa-Bianchi G. (2015). *Emotività e creatività*, in C. Cristini, M. Cesa-Bianchi, A. Porro, C. Cipolli (eds), *Fragilità e affettività nell'anziano*, 207-235. Franco Angeli, Milano.
- Cristini C., Cesa-Bianchi M., Cesa-Bianchi G., Porro A. (2011). *L'ultima creatività. Luci nella vecchiaia*. Springer, Milano.
- Demetrio D. (1996). *Raccontarsi. L'Autobiografia come cura di sé*. Raffaello Cortina, Milano.
- Goldberg E. (2005). *How your mind can grow stronger, as your brain grows older*, tr. it. *Il paradosso della saggezza. Come la mente diventa più forte quando il cervello invecchia*. Ponte alle Grazie, Milano, 2005.
- Hillman J. (1999). *The force of character and the lasting life*, tr. it. *La forza del carattere*. Adelphi, Milano, 2000.

ROMAN FAMILIAL

Marcel Rufo

Professore Emerito di Psichiatria, Università di Marsiglia

Par de grands ponts, on connaît l'histoire de nos parents, l'origine de nos familles mais, de manière importante, décisive et habituelle pour notre construction psychique, nous avons besoin de romancer notre histoire familiale. Les écrivains d'ailleurs nous fournissent les exemples les plus éclatants car ils écrivent un roman sur le roman de leur vie. Ce terme, le roman familial du névrosé, est un petit texte inséré dans le livre d'Otto Rank, « le mythe de la naissance du héros », en 1909. Freud explique dans ce passage, que ce mécanisme psychique permet une mise à distance des parents. Il « corrige » l'existence avec deux thèmes : le désir et l'ambition. Outre la séparation des images parentales, il serait le garant d'une réussite sociale et l'on s'invente une autre famille que la sienne, plus glorieuse, plus riche, plus noble. Seule la mère est sûre, quant aux origines. Le père peut être un roi. Mais cette déception, in fine, permet à l'enfant d'accepter ses parents tels qu'ils sont dans la réalité. Il s'agit d'élargir cette réflexion à la place particulière et essentielle occupée par les grands-parents. Un double paradoxe apparaît : les anciens parlent plus facilement de leurs difficultés alors que les parents, dans leur rôle de mère et de père, veulent être admirés afin que l'identification propulse leurs enfants plus loin qu'eux au niveau social. En même temps, les enfants appliquent à la vie de leurs grands-parents, un système de mythification bien proche du mécanisme du roman familial porté sur les parents. Allons vers les situations cliniques pour valider la portée théorique de cette hypothèse. Les petits enfants issus de migrants ont tous besoin d'idéaliser les conditions, les causes du départ du pays d'origine. Le plus souvent, c'est la pauvreté qui pousse à partir. Il faut noter que la place dans leur propre pays d'origine, dans le tissu social des migrants, est en général peu élevée, avec peu de qualifications et de diplômes. Alors, il faut romancer la vie de ceux qui nous ont précédés. Par exemple, tous les Italiens qui ont émigré étaient anti-fascistes, persécutés par les Chemises noires, maltraités par des patrons oppresseurs. Les Corses migrants récitaient qu'ils travaillaient dans un système quasi-médiéval avec des seigneurs qui leur donnaient, pour toute une journée de travail au soleil, un demi litre d'huile, une poignée d'amandes et une moitié de fromage. Le modèle actuel de cette fuite est la quête du droit d'asile du fait du tyran au pouvoir dans les pays d'origine. Mais de manière plus légère, parfois, un grand-père est sublimé par son talent de bricoleur qui remonte à l'ancêtre bûcheron, une grand-mère, par sa cuisine, tient

bon sur le passé de sa famille : de l'origan de Portofino dans un plat particulier, car le goût des plats de famille permet une survivance des ancêtres disparus. Les grands-parents ont donc mission de raconter leur vie pour que ce discours soit réinterprété, mythifié et permette aux enfants d'aller plus loin et de vivre mieux. C'est l'imaginaire de vie d'attitudes glorieuses qui permet de se projeter avec confiance dans un futur qui est moins redouté.

ROMANZO FAMILIARE

Marcel Rufo

Professore Emerito di Psichiatria, Università di Marsiglia

A grandi linee conosciamo la storia dei nostri genitori, l'origine delle nostre famiglie. Tuttavia, in modo importante, decisivo e abituale per la nostra costruzione psichica, abbiamo bisogno di romanzare la nostra storia di famiglia. Gli scrittori ci offrono gli esempi più eclatanti di questo processo, scrivendo romanzi sul romanzo della loro vita. Il breve saggio di Freud "Romanzo familiare dei nevrotici" è contenuto nell'opera di Otto Rank "Il mito della nascita dell'eroe" del 1909. Nel testo, Freud spiega che questo meccanismo psichico consente di mettere una certa distanza tra noi e i genitori. "Corregge" l'esistenza con due temi: il desiderio e l'ambizione. Oltre alla separazione dalle immagini genitoriali, sarebbe garanzia della riuscita sociale. Inventiamo dunque una famiglia diversa dalla nostra, più gloriosa, ricca e nobile. Solo della madre sono certe le origini. Il padre può essere un re. È questa illusione che permette infine al bambino di accettare i genitori così come sono in realtà. Ampliamo ora questa riflessione al luogo particolare e fondamentale occupato dai nonni. Emerge un doppio paradosso: gli anziani parlano più facilmente delle proprie difficoltà, mentre i genitori, nel loro ruolo di madre e padre, vogliono essere ammirati affinché l'identificazione spinga i figli più avanti di loro a livello sociale. Allo stesso tempo, i bambini applicano alla vita dei nonni un sistema di mistificazione molto simile al meccanismo del romanzo familiare applicato ai genitori. Vediamo alcune situazioni concrete per confermare la portata teorica di questa ipotesi. I nipoti di famiglie immigrate hanno tutti bisogno di idealizzare le condizioni e le cause che hanno spinto ad abbandonare il paese di origine. Molto spesso è la povertà che ha portato alla partenza. Va notato che la posizione nel paese di origine, nel tessuto sociale degli immigrati, è normalmente poco elevata, caratterizzata da poche qualifiche e titoli di studio. Occorre dunque romanzare la vita di chi ci ha preceduti. Ad esempio, tutti gli italiani emigrati erano antifascisti, perseguitati dalle camicie nere, maltrattati da padroni oppressori. I corsi emigrati raccontavano di lavorare in un sistema pressoché medioevale, con signori che li ripagavano con mezzo litro d'olio, una manciata di mandorle e mezza forma di formaggio per una giornata di lavoro sotto il sole. Il modello attuale di questa fuga è la ricerca del diritto d'asilo, lontani dal tiranno al potere nel paese d'origine. In modo più leggero, talvolta un nonno è sublimato dal talento per il fai da te che risale a un antenato taglialegna. Una nonna dalla sua cucina, che tramanda il passato familiare con l'origano di

Portofino in un piatto particolare, poiché il gusto dei piatti di famiglia permette la sopravvivenza degli antenati ormai scomparsi. I nonni hanno dunque la missione di raccontare la propria vita affinché sia reinterpretata e mistificata, e consenta ai bambini di andare più lontano e raggiungere una vita migliore. È l'immaginario di vite fatte di atteggiamenti gloriosi che permette di proiettarsi con fiducia verso un futuro che fa meno paura.

ANZIANITÀ E VITA SPIRITUALE

Enzo Bianchi

Priore del Monastero di Bose

Viviamo un mondo in fuga. Abbiamo lasciato che il tempo diventasse una dimensione estranea: siamo la “generazione post-mortale”, perché non abbiamo più la percezione del nostro limite. Ascolto spesso la gente usare il futuro anteriore, “quando avrò fatto...”: significa non vivere né il presente né il futuro! Il distacco dal tempo è poi da se stessi, dalla relazione con gli altri. Pensare che tutto questo è stato il fermento della nostra cultura. Noi in Occidente abbiamo le stagioni, che hanno ritmato la civiltà e la cultura in una continua dinamica tra la pienezza estiva della vita e l’inverno in cui tutto dorme. E poi siamo per definizione la gente delle terre dove “cade il sole”, l’Occasum. La perdita di queste nozioni ci rende molto poveri, incapaci di abitare il tempo. La vecchiaia è ancora un tempo da vivere, non da negare. E nemmeno di cui avere paura. Bisogna cercare di attraversarlo in modo consapevole, secondo canoni di vera e propria arte. La vecchiaia si allunga, ma non ha più quel carisma di esperienza e saggezza impressole un tempo. Si tratta di viverla in sintonia con le nuove generazioni, senza ghetizzarsi. Imparare una grammatica del vecchio che non sia “finora ho vissuto per gli altri, ora mi dedico a me”. Una grande lezione che mi ha insegnato la Bibbia è che la vita non è un feticcio. La vita è tale finché c’è relazione, la morte è assenza di relazione: i Salmi ci dicono che i morti neanche lodano Iddio. Se la vita è relazione, anche la vecchiaia deve adeguarsi, pur con la sua lentezza e fatica. Ciò che più fa paura ai vecchi non è il dolore o la morte, ma la solitudine. L’esclusione dal ciclo della vita. Per guarirla ci vogliono impegno culturale e politiche lungimiranti. Bisogna soprattutto prepararsi una vecchiaia in cui la relazione continui. Quanto al cammino umano, ci sono acquisizioni di atteggiamenti prima non facilmente consolidati, e ci sono invece alcune virtù che appaiono con un’urgenza nuova, oltre che essere messe a fuoco come mai era successo. Una di queste virtù è la pazienza, che traduce il greco *hypomoné*, parola che contiene l’idea del “restare sotto” (*hypó*), per sostenere certo, ma che implica anche una sottomissione. Sì, ci si deve mettere sotto per restare sotto. Pazienza non è resa, ma sottomissione. Proprio la debolezza che si incontra con la vecchiaia autorizza alla pazienza, che diventa però una forza, una grande forza capace di perseveranza. Tutto questo non viene da sé, non è automatico, ma se si è capaci di fare buon uso della vecchiaia, allora è un possibile cammino da aprirsi solo camminando. Un cammino tra limiti crescenti che appaiono uno dopo l’altro senza troppo rumore e senza annunciarsi prima.

Lentezza nello svegliarsi e nell'attendere ai primi riti del "venire al giorno"; insofferenza sempre più marcata verso i rumori, la folla, il vociare; l'emergere della penombra come uno spazio che può essere abitato da pace e gioia; l'alzarsi più faticoso dalla poltrona su cui si ama leggere i giornali. E poi il constatare la crescita della propria dipendenza dagli altri: si accresce la coscienza dei propri limiti, si ha più bisogno degli altri e sovente si deve scegliere se chiamarli o rinunciare a qualcosa. Ogni piccola malattia appare come una piccola morte, una sospensione del tempo che altera il ritmo della vita e ci spinge in una situazione di estraneità a noi stessi. Non sono più le malattie dell'infanzia, piene di favole raccontate, in attesa delle visite dei compagni e dei doni delle spremute o del gelato o della granatina. Allora diventare malati sembrava un'occasione per sottrarsi alla routine della scuola. Ora invece la piccola malattia offre familiarità con la fragilità del corpo, che diventa qualcosa che si ha, che si trascina, che ci fa sentire il male. Quanto alla rete degli amici, ci si accorge che sono distanti, che non hanno tempo, che è diventato difficile, proprio a causa dell'età, reincontrarsi. "Ormai ci muoviamo poco", "siamo diventati pigri", "non mi fido più a guidare l'auto": e così non la presenza ma la voce viene a spezzare la nostra solitudine. "Pazienza!", si dice con una certa amarezza...E poi cosa succede agli amanti? I loro corpi non più erotizzati devono imparare la vicinanza e l'intimità senza aggressività e senza passione, ma in un possibile amore estatico che conosce altre profondità. Com'è diversa la carezza di un giovane alla sua ragazza da quella di un uomo anziano alla sua donna! La mano trema non per la vecchiaia, ma per un eccesso di coscienza dell'amore. Questa fase ultima della vita, così disarmata e dipendente, non è forse ciò che ci attende come cammino di fiducia? Viene chiesta pazienza, sottomissione, non resa. E con la pazienza ciò che la può sostenere: la fiducia. Vengono i giorni in cui si è sempre più poveri, in cui neanche i libri che fanno da parete alla propria stanza diranno qualcosa, e forse non si troverà viatico in nulla, in nulla! Gli altri hanno troppo da fare per seppellire i morti, e, non potendo più nulla, si potrà solo avere fiducia, aiutati in questo dalla sempre crescente dipendenza. Altro che arte di lasciare la presa...! Solo arte di tendere le mani al di là della morte...

TRASFORMARE LA LONGEVITÀ IN RISORSA

Angelo Ferro

Presidente Opera Immacolata Concezione, Padova

Dopo aver spiegato il significato delle parole che danno titolo alla relazione, l'autore si è soffermato sulle negatività della triplice chiave di lettura con cui l'opinione pubblica affronta il problema dell'allungamento della durata della vita:

- quella "sanitaria/farmaceutica" che vede in questi soggetti un *captive market*; ma è ben diverso il focus perché qui non si assicura il risultato del guarire ma si incardina l'esercizio del vivere nella fragilità: la desinenza si nutre di sociale;
- quella "assistenzialistica" secondo cui è "bontà del principe" dedicare attenzione ai vecchi dopo averli emarginati dai circuiti socio economici quando invece hanno talenti e competenze inestimabili;
- quella "consumistica" che ne esalta la convenienza quali "tardoni da consumo": hanno mezzi e allora "sfruttiamoli" con le facili suggestioni del giovanilismo estetico e del tempo libero riempito artificialmente.

Purtroppo questi approcci influenzano anche affermati uffici studi come Moody's che con il rapporto del 6 agosto 2014 "Population Aging Will Dampen Economic Growth over The Next Two Decades" prevede una sensibile diminuzione del PIL (specie nei paesi in cui l'incidenza degli over 60 supera il quinto della popolazione), causata dalla "tassa dell'anzianità", cioè gli oneri (pensioni e sanità) per mantenere le tante crescenti persone vecchie. Una costruzione ragionieristica, pericolosa, ma soprattutto non convincente perché non tiene conto dell'apporto che la popolazione longeva può dare: su questo si fonda invece la testimonianza della Fondazione Opera Immacolata Concezione secondo cui la "Longevità è Risorsa".

1. Stiamo vivendo la prima generazione di "patriarchi di massa" in una società frammentata in cui il vero fattore critico- moltiplicatore in negativo sulle condizioni di vita diffondendo sfiducia, depressione, egoismo - è la scarsità delle relazioni. I longevi sono i veri "produttori di relazioni": hanno accumulato vaste competenze esperienziali; dispongono di adeguati spazi temporali perché fuori dagli impegni di lavoro e meno pressati dalle responsabilità genitoriali, avvertono le crescenti complessità del mondo in cui la varietà, la variabilità, l'indeterminatezza delle cose e degli eventi fanno aumentare la dimensione del rischio non più assorbibile secondo i criteri dello scorso secolo ma che può essere assunto collettivamente riprogettando un ruolo insieme ad altri, appunto

quelli di diventare produttori di relazioni. Certo, servono contesti proattivi in cui esercitare questo ruolo, orientati alla coesione sociale (cfr Civitas Vitae);

2. Hanno un elevato potenziale di libertà disponendo anche di risorse adeguate: rispetto ai diversi condizionamenti prima vissuti o subiti, la voglia di rimettersi in gioco è forte; la spinta a scrollarsi di dosso quell'accusa di parassitismo serpeggia diffusamente per cui avvertono la voglia di conseguire ideali di giustizia e di progresso, la voglia di partecipare alla costruzione di un mondo migliore ancorché correlato al proprio microcosmo, la voglia di sentirsi utili investendo sulle potenzialità del prossimo specie bisognoso attraverso rapporti di reciprocità;

3. Sono coscienti dell'unitarietà del circuito vitale della vita e quindi in grado di offrire relazioni funzionali per dare senso all'umana esistenza;

4. Avvertono l'esigenza di una discontinuità operativa, come avviene nelle sequenze del ciclo di vita dei prodotti/servizi (curva ad Y: studi della Lounsbery-Foundation International Institute for Applied Systems Analysis on Productivity versus age.

5. Quando la longevità diventa fragile e si connota di non autosufficienza, i vincoli di autonomia derivanti da questa situazione stimolano una condivisione fattiva suscitando dinamiche di solidarietà, di affiancamento, di aggregazione che sviluppano le relazioni proprie della "cultura del limite".

L'obiettivo della Longevità Risorsa si raggiunge:

a. Con una visione innovativa, di ispirazione cristiana, capace di reclamare trasformazione interiore e inclusione civile.

b. Con la "centralità della persona", sperimentando e ricercando potenzialità residue nell'altro anche per uscire (io stesso) dalla deriva della solitudine

c. Con la realizzazione di contesti proattivi in grado di convergere le complessità (ricerca, mercato, formazione, organizzazione, nuove tecnologie ecc...) in modo sistemico secondo un itinerario che parte dalla relazione per promuovere comunità, praticare cittadinanza, operare in un welfare society, produrre coesione sociale.

Si promuove così quell'Umanesimo della fragilità e della dignità pervaso da afflato donativo ove il lavoro assume la triplice dimensione del dono quale bene economico, bene relazionale, bene comune. Quanto esposto non descrive opzioni letterarie e/o dottrinali ma realtà vissuta e realizzata. Il Civitas Vitae di Padova, nella sua articolazione di Centro polifunzionale-multidimensionale, costituisce una vera e propria Infrastruttura di Coesione Sociale ove l'individuo non è mai lasciato solo di fronte alla fatica di costruirsi un destino perché grazie al Distretto di Cittadinanza vive intensamente intergenerazionalità e interconnessione con soggettività diverse. Una infrastruttura educante, in

concreto, all'opposto delle prediche supponenti, dei "soloni della filosofia e della pedagogia", che si fa carico delle tre bussole dell'orientamento dei giovani (orientamento scolastico, orientamento professionale, relazioni di auto e accompagnamento con i longevi, snodo di generazione in generazione). Una infrastruttura ossigenata dalle tre leve che nel mondo globale emergono come capaci di farci uscire dalla crisi: la società delle conoscenze, il ruolo propulsivo del territorio con il suo *genius loci*, il formarsi di nuove soggettività collettive per disboscare le rendite che oggi isteriliscono istituzioni e democrazia. Il *Civitas Vitae*, quale propulsore di riferimento se applicato in sede nazionale, darebbe un contributo al PIL del 5/7% (Censis) mentre l'effetto combinato del miglioramento della qualità della vita e della contrazione dei costi assistenziali offre una consistenza riduttiva del 4/5%, senza considerare l'apporto della "LTC servizi reali" con rinuncia personale all'intervento pubblico (quota sanitaria regionale). La conferma della validità del propulsore *Civitas Vitae* è dato anche dalla recentissima (30 luglio 2015) iniziativa congiunta di Cassa Depositi e Prestiti e Idea Fimit sgr di realizzare nelle Marche nel pesarese il *Civitas Vitae Marche* (oltre 100 milioni di investimenti da parte di capitali pubblici e privati) per avanzare le frontiere - ora solo tecniche - dell'Housing sociale, verso la coesione sociale.

CIVITAS VITAE



LINEE GUIDA PSICOLOGICHE PER L'INVECCHIAMENTO ATTIVO E SALUTARE

Luciano Peirone

Professore di Psicologia Clinica Gerontologica, Università "G. D'Annunzio", Chieti-Pescara

Longevità e invecchiamento: cambiamenti epocali e nuovi orizzonti

Una vita sempre più lunga e un invecchiamento sempre migliore: nella civiltà occidentale macroscopiche sono le differenze fra il passato ed il presente. E il futuro si preannuncia ancor più marcato nei propri sviluppi. In estrema sintesi: *più quantità di vita, più qualità di vita. Negli eventi oggettivi, nei desideri soggettivi, nelle risorse oggettive e soggettive.* In funzione della rivoluzionaria realtà dei fatti, si hanno enormi recenti sviluppi delle scienze dell'invecchiamento: da quelle biologico-naturali a quelle umano-psico-sociali. Soprattutto per queste ultime la bibliografia di seguito annessa ne fornisce un parziale ma assai significativo esempio.

Le principali dicotomie

La via per sviluppare "*l'azione di coping e resilienza*" finalizzata ad un *Invecchiamento di Successo* può essere sintetizzata da una serie di parole-chiave "conflittuali". Invecchiamento attivo vs Invecchiamento passivo. Invecchiamento salutare vs Invecchiamento patologico. Vita dinamica vs Vita statica. Partecipazione vs Esclusione. Il Senior e i Seniores vs l'Individuo Anziano/Vecchio e la Popolazione Anziana/Vecchia. Evoluzione (ri-evoluzione) vs Involuzione. Sentiero progressivo vs Sentiero regressivo. Invecchiare vs molto/troppo Invecchiato. Buon invecchiamento vs Cattivo invecchiamento. Impegno vs Disimpegno. Invecchiamento attivo vs Deterioramento precoce. Neuroplasticità vs Neurostaticità. Invecchiamento attivo vs Shock da pensionamento / ritiro dal lavoro. Invecchiamento attivo vs Solitudine/Ansia/Depressione. Forza vs Debolezza-Fragilità. Autonomia vs Dipendenza. Auto-realizzazione vs Auto-annientamento. Sanità e serenità vs Malattia.

Le principali connessioni ed estensioni dei fatti e dei concetti

Ulteriori contributi aiutano a descrivere il dinamico significato della "*attiva seconda metà della vita*", la metà discendente (fase che tuttavia è lunga e lenta nel declinare, quindi soggetta ad un possibile-probabile *AHA (Active and Healthy Ageing)*). La nuova realtà fattuale porta ad aggiornare le parole

scientifiche per nominarla, definirla, descriverla e spiegarla, per cui ne derivano nuove interazioni e nuovi ampliamenti negli strumenti per “*conoscere*” (scienza) e per “*intervenire*” (tecnica). L’Invecchiamento Attivo e Salutare si può oggi agevolmente interfacciare con: la terza-quarta età, la crescita psicologica, il movimento fisico, il pensare, l’incremento delle emozioni e della comunicazione in ambito interpersonale, la psicologia della salute e la psicologia positiva, l’immaginazione attiva, i processi psico-culturali, la creatività e il coraggio, la saggezza, le svariate “argentee” forme (società, economia, amministrazione, saggezza, cultura). In definitiva, lo IAS (Invecchiamento Attivo e Salutare) è una reale possibilità, non una illusione: è una opportunità da cogliere.

La fresca terza età e la seniorship

Il linguaggio e i significati si adeguano ai cambiamenti concreti e pratici. Di estrema importanza, in fatto di mutamento nella percezione e negli atteggiamenti in campo socio-culturale, è l’evoluzione che il linguaggio sta conoscendo con marcata accelerazione attraverso l’emergere (il ri-emergere) dei termini “*senior-seniores*”. Denotazione e connotazione fanno sentire il loro peso. La sintattica e la pragmatica odierne spiegano bene la dicotomia esistente fra persone appartenenti ad uno stantio passato che si intende seppellire e persone che vivono con “freschezza” il loro passare del tempo. *L’interpretazione dell’età cronologica è cambiata, facendo prevalere l’aspetto funzionale-operativo.* Inevitabilmente, è nato il nuovissimo concetto di “*seniorship*”, ricco di implicazioni positive, inevitabilmente collegate ai più attuali sviluppi della ricerca empirica e delle riflessioni teorico-metodologiche. Il concetto di “Senior” delinea un anziano (ma anche un vecchio) non malato bensì *fisicamente sano e psicologicamente sereno*: pertanto, si concretizza il fenomeno del *nuovo anziano autosufficiente, autonomo, attivo, in salute e protagonista.*

I principali vettori del Ben-Essere

Se il vecchio modello era “*terza età = malattia-malessere e pessimismo*”, il nuovo modello è “*terza età = salute-benessere e ottimismo*”. La “vecchia vecchiaia” sta scomparendo (almeno in Occidente), a favore di una “giovane terza età”. Dalla fine della seconda guerra mondiale il fenomeno dell’AHA ha conosciuto una crescita esponenziale. *Migliori condizioni di vita* (sia materiali sia immateriali) hanno rivoluzionato *l’esistenza quotidiana e la psiche* (pensieri, atteggiamenti, emozioni, relazioni). Nei decenni trascorsi dalla nascita del concetto scientifico di “Invecchiamento Attivo” (poi esteso all’altro aggettivo “Salutare”) si è fatta sempre più strada la convinzione, empiricamente e sperimentalmente verificata, che l’effetto del benessere materiale sulla psiche ha

prodotto un rilancio anche in campo culturale: una enorme quantità di informazioni è sopraggiunta, il livello di istruzione si è innalzato, per cui la cultura (intesa quale “*presenza di senso e di progettualità per il futuro*”) si è ampiamente estesa alle classi “aged”. Non solo, ma si è venuta a creare una sempre più massiccia *continuing education* (sensibilizzazione, informazione e formazione lungo l’intero *life span* delle cinque età), la quale produce un *learning* ed una *ri-costruzione della personalità* in grado di coinvolgere non solo gli over 65 ma anche tutte le altre generazioni. Nonostante pesanti “fratture sociali”, tutte le fasce d’età sono potenzialmente in grado di dialogare e interagire fra loro, a beneficio ciascuna per sé e per le altre.

Prepararsi ad invecchiare

La fortissima attenzione alle esigenze dell’individuo (welfare, ricerca della soggettività e della autorealizzazione, wellness, diritti umani e civili, etc.) fa sì che la vigorosa crescita della psicologia non sia casuale. Da essa consegue un poderoso progetto per la costruzione di “*skills for health in the process of ageing*”, abilità/capacità/competenze ben comprensibili proprio alla luce delle dicotomie elencate in precedenza. Enormi sono ormai (e lo saranno sempre più) la rilevanza della *prevenzione* e della *preparazione* nel processo di invecchiamento, nonché gli investimenti per l’efficacia della *promozione* dello “star bene, star meglio, star meglio sempre più”: il tutto in funzione di una fattiva *quality of life*.

L’invecchiamento efficace e di successo: un processo inarrestabile

Il *ri-lancio psico-esistenziale*, oggi sempre più alla portata dell’essere umano che vive in Occidente, costituisce la tangibile conferma che, accanto all’*invecchiamento negativo*, esiste anche l’*invecchiamento positivo*. Tante cose conoscono un forte *enhancement*: tempo libero, libertà personale, denaro, mobilità socio-economica, salute fisica e psichica, affettività e sessualità: questi ed altri elementi ancora determinano l’innalzamento dei bisogni e quindi delle aspettative. Si consolida sempre più il *life style* quale *fattore di benessere psicosomatico e somatopsichico finalizzato allo Smart & Good Ageing*. I nuovi orizzonti (soprattutto quelli implementati sulla poderosa *information technology*) non fanno altro che confermare quanto già da tempo è sotto gli occhi di tutti.

BIBLIOGRAFIA

- Baltes, P. B., & Baltes, M. M. (Eds.) (1990). *Successful aging. Perspectives from the behavioral science*. New York, NY: Cambridge University Press.
- Boulton-Lewis, G., & Tam, M. (Eds.) (2011). *Active ageing, active learning*. New York, NY: Springer.

- Bowling, A. (2005). *Ageing well: quality of life in old age*. Buckingham: Open University Press.
- Cesa-Bianchi, M., Cristini, C., Fulcheri, M., & Peirone, L. (Eds.) (2014). *Vivere e valorizzare il tempo. Invecchiare con creatività e coraggio*. Torino: Premedia Publishing.
- Cristini, C., Albanese, A., & Porro, A. (Eds.) (2010). *Il viaggio verso la saggezza. Come imparare a invecchiare*. Milano: FrancoAngeli.
- Cugno, A. (Ed.) (2004). *Il dialogo tra le generazioni. Formazione e comunicazione oltre le frontiere*. Milano: FrancoAngeli.
- De Beni, R., & Borella, E. (Eds.) (2015). *Psicologia dell'invecchiamento e della longevità*. Bologna: il Mulino.
- Ellis, A., & Velten, E. (1998). *Optimal aging. Get over getting older*. Chicago, IL: Open Court.
- Goldberg, E. (2005). *The wisdom paradox. How your mind can grow stronger as your brain grows older*. New York, NY: Elkhonon Goldberg. (Trad. It. *Il paradosso della saggezza. Come la mente diventa più forte quando il cervello invecchia*. Firenze: Ponte alle Grazie, 2005).
- Havighurst, R. J. (1963). Successful aging. In R. Williams, C. Tibbits, & W. Donahue (Eds.), *Processes of aging: social and psychological perspectives* (pp. 299-320). New York, NY: Atherton.
- Laslett, P. (1989). *A fresh map of life: the emergence of the third age*. London: Weidenfeld & Nicholson. (Trad. It. *Una nuova mappa della vita. L'emergere della terza età*. Bologna: il Mulino, 1992).
- Nuland, S. B. (2007). *The art of aging. A doctor's prescription for well-being*. New York, NY: Random House.
- Peirone, L. (2010). Argentea forza. Terza età, active ageing e cultura della salute. In D. Cavanna, & A. Salvini (Eds.), *Per una psicologia dell'agire umano. Scritti in onore di Erminio Gius* (pp. 328-337). Milano: FrancoAngeli.
- Peirone, L., & Gerardi, E. (2012a). *La saggezza d'argento. Filosofia di vita e psicologia della salute per una attiva terza età*. Torino: Anthropos.
- Peirone, L., & Gerardi, E. (2012b). L'invecchiamento attivo e salutare. In C. Cipolli, & C. Cristini (Eds.), *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*, 2-3, 195-212.
- Qualls, S. H., & Abeles, N. (Eds.) (2003). *Psychology and the aging revolution: how we adapt to longer life*. Washington, DC: American Psychological Association.

- Riva, G., Ajmone Marsan, P., & Grassi, C. (Eds.) (2014). *Active ageing and healthy living. A human centered approach in research and innovation as source of quality of life*. Amsterdam: IOS Press.
- Rowe, J. W., & Kahn, R. L. (1998). *Successful aging*. New York, NY: Random House. (Also New York, NY: Dell, 1999).
- Schaie, K. W., & Willis, S. (Eds.) (2015). *Handbook of the psychology of aging*. 8th ed. San Diego, CA: Academic Press.
- Schlossberg, N. K. (2009). *Revitalizing retirement. Reshaping your identity, relationships, and purpose*. Washington, DC: American Psychological Association.
- Snowdon, D. (2001). *Aging with grace*. New York, NY: Bantam Books.
- Weil, A. (2007). *Healthy aging. A lifelong guide to your well-being*. New York, NY: Knopf Doubleday.
- World Health Organization. (2002). *Active ageing: a policy framework*. Geneva: WHO. www.who.int/ageing.
- Zambianchi, M., & Ricci Bitti, P. E. (2012). *Invecchiamento positivo*. Roma: Carocci.

HEALTHY AGEING: IL RUOLO DELL'INFORMAZIONE

Roberto Satolli

Scrittore e giornalista scientifico

La locuzione “*healty ageing*” è di moda e forse abusata: convegni, libri, articoli su riviste scientifiche e su magazine per il grande pubblico, trasmissioni televisive, siti internet, pubblicità di prodotti e servizi per il benessere e la fitness, progetti internazionali... Vediamo di capire che cosa significa e come la qualità dell'informazione può influenzarla. In realtà si potrebbe dire che la vecchiaia di massa è un'invenzione recente dell'umanità (come per altri versi lo è il mito della giovinezza). “Ho quarant'anni e sono vecchio”, scriveva Montaigne nei suoi *Saggi*, forse con un pizzico di civetteria. Tre secoli dopo, il protagonista di *Senilità* di Italo Svevo ha più o meno la stessa età. Nei paesi ricchi (Giappone e Italia in testa), e anche in quelli che li tallonano come sviluppo, la speranza di vita continua a crescere, ma a quanto pare gli anni guadagnati non sono tutti in buona salute. Secondo un rapporto pubblicato su Lancet alla fine di agosto, negli ultimi 25 anni a livello globale la speranza di vita si è allungata di ben 6,2 anni (alcuni paesi che partivano bassi, come l'Etiopia, il Nicaragua o la Cambogia, hanno guadagnato addirittura 13-15 anni), ma quelli in buona salute sono solo 5,4 in più: col risultato che sono aumentati gli anni che si trascorrono con malattie o invalidità¹. Nei paesi ricchi, la rivoluzione demografica del secolo scorso, è stata accompagnata dalla transizione epidemiologica (dalle malattie infettive acute a quelle degenerative croniche), ed entrambe hanno reso possibile un mercato della salute su scala industriale e globale: il risultato è che il dominio delle malattie croniche anziché restringersi con i progressi della medicina continua ad allargarsi. Viviamo sempre più a lungo, ma sempre più spesso malati, a rischio di diventarlo o

¹ GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. The Lancet 26 August 2015. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61340-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61340-X)

presunti tali, dalla culla alla tomba. E' inevitabile che sia così? "*Senectus ipsa morbus est*" affermava Terenzio Afro nel 160 a C. "*Resistendum senectuti est*" gli ribatte Cicerone più di un secolo dopo, individuando per primo nelle abitudini di vita attive e morigerate l'arma vincente per contrastare gli effetti del tempo che passa. Tra questi due estremi, sin dall'antichità si colloca il pensiero occidentale sul rapporto tra vecchiaia e malattia, e sul valore della vecchiaia stessa. La cosiddetta "compressione della morbilità", ipotizzata dallo studioso americano James Fries negli anni ottanta, cioè il rinvio della comparsa di malattie e disabilità nelle ultime fasi della vita, non è riuscita sinora su scala globale, anzi il traguardo sembra allontanarsi via via che la vita si allunga. Il fallimento del progetto di rallentare l'invecchiamento e di scinderlo dall'insorgenza di malattie in parte è reale, e si può perciò sperare di correggerlo con un ulteriore sforzo di ricerca e di sanità; in parte non trascurabile sembra però essere una "illusione ottica", legata alla continua ridefinizione della soglia tra salute e malattia e alla mutata "narrazione" individuale e sociale che ne viene fatta. Tra le narrazioni, sempre più importante è quella dettata dal marketing industriale, e rilanciata da medici famosi e opinion leader, a cui può fare da contrappeso solo un'informazione critica e indipendente. E' difficile definire un concetto come "*healty ageing*", se da una parte non siamo capaci di stabilire in modo obiettivo (*value-free*) che cosa sia la salute (e la sua parziale negazione, la malattia); dall'altra non siamo in grado di comprendere sino in fondo il significato, biologico ed evolutivo, dell'invecchiamento, né di descriverne con precisione le cause e i processi o di misurarne la velocità. L'ossidazione da radicali liberi, l'accorciamento dei telomeri, l'epigenetica, l'accumulo di mutazioni, la fragilità di sistemi e apparati: sono idee e teorie affascinanti, ma non costituiscono ancora un corpo di conoscenze solido su cui costruire. Di fatto le statistiche demografiche ed epidemiologiche rappresentano la media tra individui che arrivano in età avanzata in ottime condizioni e individui che si ammalano e muoiono anche in età relativamente giovane. Tra tutte le variabili che possono influenzare questo diverso destino, ve ne è una che da sola vale più di tutte le altre messe insieme: la condizione socio-economica e la sua evoluzione lungo tutto l'arco dell'esistenza, dal concepimento alla morte. La maggior salute di cui godono le fasce privilegiate, oltre che una prova delle profonde disuguaglianze (oltretutto crescenti negli ultimi decenni) che attraversano le nostre società, è anche una buona notizia per tutti. Rappresenta la speranza che, almeno in linea di principio, colmando le ingiustizie tutti potrebbero aspirare ad arrivare al fine della vita in ottime condizioni fisiche e mentali. In altre parole, gli ostacoli appartengono alla "cultura", non alla "natura". Per fare tesoro di questo capitale di "salute potenziale", ci occorre più informazione. Da due punti di vista.

Il primo riguarda le maggiori conoscenze che è necessario acquisire per capire a fondo come la posizione nella gerarchia sociale e il percorso di vita si traducono in fatti biologici. Il secondo invece riguarda il ruolo che gioca in questa partita l'accesso individuale e collettivo a una buona qualità d'informazione sulla salute. Riguardo al primo punto, ricorre quest'anno il trentesimo anniversario dello studio Whitehall II, con cui, grazie a una coorte di impiegati statali britannici, l'epidemiologo londinese Michael Marmot ha posto una pietra miliare nel percorso che ha condotto a provare, in diversi paesi e contesti, che le differenze sociali contano, indipendentemente e più di ogni altro fattore, per quasi tutti gli esiti di salute. Quest'anno è partito un nuovo studio internazionale, Lifepath, coordinato dall'epidemiologo torinese Paolo Vineis e finanziato dall'Europa². Il progetto mette in rete survey periodiche, registri, grandi e piccole coorti già esistenti in vari paesi, con i relativi campioni biologici, per colmare il gap di conoscenza che ancora ci separa dal capire come l'ambiente e la vita sociale si traduce in salute o malattia. Per ora quella delle disegualianze di salute è una scatola nera: sappiamo che cosa entra e che cosa esce, ma abbiamo solo vaghe ipotesi di che cosa succeda dentro, a tutti i livelli: epigenetico, neuroendocrino, immunologico. Il termine "stress", nella sua incerta definizione, dice tutto e niente, ma è tuttora la miglior spiegazione a disposizione. In attesa dei risultati di Lifepath, ci sono già ottimi motivi per ritenere che il possesso di strumenti culturali, che consentono di accedere e di utilizzare informazioni di buona qualità per la propria salute, sia un elemento saliente per spiegare il gradiente socio-economico. L'informazione aumenta e garantisce il grado di controllo sulla propria vita, la capacità di far fronte alle situazioni (ability to cope), e di conseguenza attenua lo stress. Perciò ridurre le disparità sull'accesso all'informazione potrebbe essere uno strumento essenziale per mitigare le disuguaglianze di salute. Come si fa? Oltre agli interventi tradizionali di health literacy (che possono orientare verso l'uso appropriato di interventi, soprattutto preventivi, di efficacia e sicurezza dimostrate), i nuovi media e i nuovi strumenti di m-health (app di informazione *on demand*, per esempio) potrebbero essere un passo avanti di grande importanza, purché si riesca a garantirne l'indipendenza da interessi commerciali. Infine, sempre per ridurre la forbice sociale, è importante sperimentare nuove forme deliberative, come le giurie di cittadini³. Si può così provare a ridimensionare il deficit generale di democrazia che si sta approfondendo anche nelle decisioni di salute pubblica, in tutti i campi: dagli screening alle vaccinazioni, dal razionamento dei farmaci costosi alla definizione delle soglie di malattia.

² <http://www.imperial.ac.uk/people/p.vineis>

³ http://www.partecipasalute.it/cms_2/node/1966

L'ANZIANO NELLA SOCIETÀ DIGITALE

Juan Carlos De Martin

Co-direttore del Centro Nexa su Internet & Società, Politecnico di Torino

La rivoluzione digitale sta cambiando in profondità non solo quasi tutti i settori produttivi e della pubblica amministrazione, ma anche servizi importanti come la sanità nonché la vita privata di molte persone. Soprattutto per gli individui il cambiamento in atto è più radicale e soprattutto più veloce di qualsiasi altra rivoluzione tecnologica passata. Né l'elettricità, infatti, né il telefono, né la radio o la televisione avevano prodotto sulle vite delle persone effetti paragonabili a quelli che invece stanno producendo le tecnologie digitali. L'intensità e la velocità del cambiamento sono percepiti da tutte le organizzazioni e da tutte le classi sociali e anagrafiche, ma con differenze profonde tra organizzazioni e organizzazioni (per esempio, tra piccole-micro imprese e grandi imprese) e, soprattutto, tra persone e persone. A quest'ultimo riguardo ormai da qualche anno iniziamo ad avere dati attendibili sia a livello europeo, grazie soprattutto a Eurostat⁴, sia a livello italiano, per merito soprattutto delle analisi sullo stato dell'Italia digitale che l'ISTAT pubblica alla fine di ogni anno solare⁵. I dati europei delineano un quadro di gravissima arretratezza dell'Italia rispetto agli altri paesi dell'Unione Europea (il quadro non cambia se i paesi diventano quelli dell'OCSE). Rispetto a quasi tutti i principali indicatori, infatti, l'Italia si colloca nelle ultime posizioni dell'Europa a 27, in genere subito sopra a Romania e Bulgaria. L'Italia è quindi nettamente sotto la media europea, per esempio, per accesso veloce a Internet (la cosiddetta "larga banda"), per percentuale della popolazione in grado di usare un computer, per utilizzo di servizi online, per acquisti effettuati tramite Web (il cosiddetto "commercio elettronico"), per percentuale di imprese che utilizzano la rete per intrattenere rapporti con fornitori e clienti. Il grave stato di arretratezza del nostro paese rispetto alla rivoluzione digitale ha ricadute negative sia in ambito economico-produttivo, sia in ambito sociale in senso lato. In quest'ultimo ambito le ricadute toccano, tra gli altri, gli aspetti dell'accesso alla conoscenza, grandemente facilitato dalla Rete, dell'accesso a servizi della pubblica amministrazione, con conseguente risparmio di tempo e fatica, della possibilità di fare acquisti online, con relativa maggior ampiezza dell'offerta e prezzi

4 <http://ec.europa.eu/eurostat>.

5 L'ultimo rapporto ISTAT disponibile è quello pubblicato nel dicembre 2014, "Cittadini e nuove tecnologie", <http://www.istat.it/it/archivio/143073>.

generalmente minori, e dei rapporti personali, soprattutto relativamente aicontatti con amici e famigliari residenti lontano. Le cause del divario digitale italiano sono molte, ma per semplicità di analisi possiamo identificare tre forme principali di divario digitale. La prima forma di divario digitale – di cui si è parlato molto in questi ultimi anni, anche se con risultati pratici ancora modesti – è il *divario infrastrutturale*: sono in divario digitale infrastrutturale quelle parti del paese (soprattutto rurali e montane, ma non solo) in cui la larga banda Internet non arriva o arriva in maniera insoddisfacente. Questo divario taglia fuori milioni di cittadini e migliaia di imprese dal resto del mondo col risultato di produrre non solo gli effetti negativi sopra ricordati, ma anche di svantaggiare ulteriormente zone del paese già storicamente penalizzate da un forte fenomeno di spopolamento (si pensi in particolare all'Appennino). La seconda forma di divario digitale è il *divario economico*: si tratta di cittadini che vorrebbero comprare un computer e accedere a Internet ma non possono perché non si possono permettere i relativi costi. Soprattutto nel corso della più grave crisi economica della storia dell'Italia unita, con tassi di disoccupazione molto elevati, è un aspetto che occorre tener ben presente. Infine la terza forma di divario digitale è il *divario culturale*: si tratta di cittadini (inclusi non pochi imprenditori) che non accedono a Internet perché non ne capiscono l'utilità o perché ne hanno timore o perché non si sentono all'altezza. Si tratta della forma più insidiosa di divario digitale per almeno due motivi. Il primo è che si innesta su una debolezza strutturale dell'Italia, ovvero, il fatto (ripetutamente certificato dall'OCSE) che il nostro paese è culturalmente debole: in un paese con così poca propensione alla lettura e con un tasso così elevato di “analfabeti funzionali” è velleitario aspettarsi un utilizzo particolarmente diffuso e competente delle tecnologie digitali. Il secondo motivo che rende il divario culturale insidioso è che per superarlo sono richieste azioni più capillari e più complesse da organizzare rispetto a quelle che si possono mettere in campo per superare il divario infrastrutturale e quello economico. Per attaccare con efficacia i tre divari digitali, e quindi il divario digitale italiano tout court, sono però necessari dati approfonditi che vadano oltre a quelli forniti in ambito europeo. Ed è qui che entrano in gioco i dati prodotti da ISTAT sullo stato dell'Italia digitale che ci permettono di comporre in quadro più preciso della situazione del nostro paese. Tra le molte osservazioni che si potrebbero fare, ci concentreremo però – dato il tema di questa conferenza – su una delle principali conclusioni che emergono dai dati dell'ISTAT, ovvero, il divario digitale italiano riguarda con particolar intensità *gli anziani* (v. Prospetto 1). Soprattutto gli anziani *soliti*, con un aggravante ulteriore per gli anziani che abitano in zone rurali o montane. Il risultato non deve stupire: negli anziani si sommano, infatti, gli effetti sia del divario economico sia – e soprattutto – quello del divario culturale. Gli anziani,

infatti, sono per motivi storici la categoria col più basso tasso di scolarizzazione del nostro paese ed è quindi normale che trovino della difficoltà non solo a padroneggiare una tecnologia molto più complessa della televisione o della elettricità, ma anche a capire perché dovrebbero in linea di principio interessarsene. Lo svantaggio digitale degli anziani è particolarmente crudele perché i benefici di un maggior utilizzo del digitale sarebbero particolarmente pronunciati *proprio* per la categoria degli anziani. Tratteggiamo alcuni esempi. La possibilità sempre più concreta e diffusa di poter interagire con medici a distanza e di effettuare visite e controlli utilizzando dispositivi digitali (le cosiddette “e-medicine”) potrebbe non solo permettere di risparmiare tempo e fatica, ma anche di garantire un’assistenza più assidua e più efficace (e spesso più economica anche per il S.S.N.). La possibilità di accedere a enormi riserve di conoscenza – attualità, corsi universitari, libri, riviste, ecc. – permetterebbe di rimanere informati e intellettualmente attivi con poca spesa e con un’offerta incomparabilmente superiore a quella disponibile localmente, soprattutto per chi non vive nelle principali città. La possibilità di partecipare alla vita civile e politica della propria città, Regione e nazione grazie alla possibilità di discutere online temi di interesse generale e di partecipare a sondaggi e consultazioni. Infine l’aspetto personale: molti anziani hanno parenti ed amici che abitano lontano. La Rete permetterebbe, grazie a strumenti di video-chiamata come Skype e a reti sociali come Facebook, di mantenere i contatti in maniera molto più facile e intensa rispetto, per esempio, al telefono tradizionale. Ci sono, quindi, numerosi e importanti motivi per delineare non solo un’Agenda Digitale per l’Italia, come si è iniziato a fare da circa due anni a questa parte, ma anche una vera e propria “Agenda digitale per gli anziani” che affronti gli ostacoli che impediscono a molti anziani di beneficiare della rivoluzione digitale agendo ai tre livelli: *infrastrutturale* (soprattutto in zone rurali o montane), *economico* (con sussidi per l’acquisto di computer e accesso a Internet o per lo meno con l’offerta di punti di accesso gratuiti presso biblioteche o scuole) e, soprattutto, *culturale*, per aiutare gli anziani innanzitutto a capire il potenziale della Rete e poi ad accedere ai servizi e ai contenuti maggiormente utili per loro. Accompagnare gli anziani verso la Rete beneficerebbe non solo i diretti interessati, ma anche più generalmente la società italiana, dal momento che aumenterebbe la coesione sociale e l’inclusione. Inoltre aumenterebbe la voce degli anziani – finora fortemente sottorappresentata – in Rete: ciò aumenterebbe la qualità delle discussioni, grazie all’aumento dei punti di vista e alla maggiore esperienza degli anziani, e creerebbe ulteriori opportunità di interazione tra le generazioni.

PROSPETTO 1. FAMIGLIE PER BENI E SERVIZI TECNOLOGICI DISPONIBILI, ANNO E TIPOLOGIA FAMILIARE. Anni 2013 e 2014, valori per 100 famiglie con le stesse caratteristiche

	Antenna parabolica	Lettore DVD/Blu Ray	Lettore MP3/Mp4	Cellulare	Cellulare abilitato	Console per videogiochi	Personal computer	Accesso ad Internet	Connessione a banda larga	Mecchina fotografica digitale	Lettore di e-book
FAMIGLIE CON ALMENO UN MINORENNE											
2013	43,4	74,5	48,2	99,9	63,5	46,4	87,8	85,7	84,8	77,9	8,0
2014	41,7	69,1	44,7	99,9	78,6	45,1	87,1	89,0	87,2	73,7	9,5
FAMIGLIE DI SOLI ANZIANI DI 65 ANNI E PIÙ											
2013	19,4	20,1	1,5	74,5	6,0	0,5	14,8	12,7	12,2	14,9	0,7
2014	18,8	18,4	1,5	76,8	9,3	0,5	17,8	16,3	15,6	15,9	0,7
ALTRE FAMIGLIE											
2013	34,7	59,3	35,0	98,6	52,0	15,8	72,9	70,8	69,6	59,2	6,3
2014	33,8	54,3	31,2	98,6	63,0	14,9	72,9	74,3	72,8	55,9	8,3
TOTALE											
2013	33,3	53,8	30,4	93,1	43,9	20,2	62,8	60,7	59,7	53,4	5,4
2014	32,2	49,5	27,5	93,6	54,0	19,3	63,2	64,0	62,7	50,8	6,8

BIBLIOGRAFIA

1. The Digital Economy and Society Index (DESI), <http://ec.europa.eu/digital-agenda/en/desi>.
2. ISTAT: *Cittadini e nuove tecnologie*, dicembre 2014, <http://www.istat.it/it/archivio/143073>.
3. Marina Landolfi, *Anziani e nuove tecnologie: un incontro possibile*, Almanacco della Scienza del Consiglio Nazionale delle Ricerche CNR), 2013, http://www.almanacco.cnr.it/reader/cw_usr_view_articolo.html?id_articolo=4437&id_rub=32&giornale=4417.

GIOVANI ANZIANI, NUOVE TECNOLOGIE E SALUTE

Fausto Colombo

Direttore Dipartimento Scienze della Comunicazione e dello Spettacolo, Università Cattolica, Milano

L'intervento affronta la relazione fra benessere degli anziani, media e comunicazione attraverso quattro passaggi.

1. L'invecchiamento della società

Lo studio del rapporto fra media e anziani è molto cresciuto negli ultimi anni. La ragione è semplice: molte società nel mondo invecchiano, più o meno rapidamente, creando un nuovo fenomeno che va sotto il nome di "società anziana". L'invecchiamento delle società pone naturalmente moltissimi problemi. Uno dei più discussi è la sostenibilità del welfare, ma non mancano riflessioni filosofiche e antropologiche su cosa significa per l'individuo contemporaneo invecchiare così a lungo, né ricerche sociologiche sul cambiamento delle relazioni fra generazioni all'interno e all'esterno della famiglia. A ulteriore testimonianza di quanto le trasformazioni in atto stiano cambiando la sensibilità sociale, possiamo citare il campo della letteratura e del cinema, in cui sono sempre più frequenti opere che promuovono a protagonisti uno o più anziani che – in età anche molto avanzata – ricominciano daccapo la propria vita. Per esempio, nel 2009, lo scrittore svedese Jonas Jonasson ha pubblicato il suo romanzo *Il centenario che saltò dalla finestra e scomparve*, in cui proprio in occasione della festa per il suo centesimo compleanno un uomo fugge dalla casa di riposo e va incontro a una nuova vita, che lo porterà lontano, offrendogli nuove avventure e nuovi amici (dal fortunatissimo libro è stato tratto anche un film). In questa trama vi sono alcuni elementi ricorrenti anche in molte altre narrazioni recenti: il protagonista anziano o molto anziano; la sua vitalità; la sua voglia (e possibilità) di dare una svolta e soprattutto la sua disponibilità a guardare al futuro. Insomma, l'invecchiamento complessivo della società pone nuovi problemi e richiede una certa "costruzione narrativa" della figura dell'anziano, compatibile con le nuove esigenze. Non deve dunque sorprendere che, in questa costruzione narrativa, la comunicazione e i media giochino un ruolo importante.

2. Gli anziani negli studi sulla comunicazione

Gli studi sulla comunicazione e i suoi rapporti con l'età anziana sono in continua crescita. Gli anziani costituiscono infatti un target sempre più importante per la comunicazione pubblica, politica e commerciale: essi sono fruitori di servizi, cittadini capaci di agency e consumatori efficacemente raggiungibili attraverso i

media. E' anche del tutto naturale che vi sia un particolare interesse per gli anziani negli studi sull'ICT (tecnologie della comunicazione e dell'informazione). A questo proposito, è stata suggerita la distinzione fra *nativi digitali* (gli utilizzatori di ICT che sono nati contemporaneamente alle tecnologie stesse) e *migranti digitali* (i soggetti che hanno visto nascere le ICT in una fase avanzata della loro vita). Seguendo questa distinzione, si sostiene spesso che i secondi (quindi anche gli anziani) sarebbero naturalmente in difficoltà nell'uso del digitale. In realtà molteplici ricerche hanno messo in discussione questa semplicistica interpretazione, basandosi su alcune evidenze empiriche. Più in generale, sarebbe opportuno non enfatizzare troppo l'idea che usare il digitale sia diventato l'unico modo di restare connessi con la realtà e con gli altri. Se si guarda alla fruizione di contenuti su tutti i mezzi a disposizione (libri, giornali cartacei, televisione e così via), ci si accorge che la situazione è più complessa. Per esempio è vero che in Italia l'accesso delle generazioni anziane all'informazione via ICT è più bassa di quella giovanile, ma l'accesso alle news in generale attraverso tutte le piattaforme è sostanzialmente identica; in altre pratiche culturali, come la lettura di libri, gli anziani superano addirittura i giovani in alcune categorie (come quella dei forti lettori). Dobbiamo insomma essere attenti a non estremizzare il consumo di ICT come tendenza capace di spiegare la complessità del rapporto fra anziani e media, visto che le altre forme di consumo culturale rimangono importanti.

3. *Discorsi pubblici e costruzione narrativa dell'anziano*

Abbiamo accennato al fatto che l'invecchiamento della popolazione pone problemi sociali e politici. Non a caso si stanno moltiplicando le politiche pubbliche volte ad affrontare il problema, e a migliorare la vita dell'anziano, segnatamente promuovendo la sua capacità di mantenere un buon livello di salute e di prendersi cura di se stesso. I progetti di politiche specifiche costruiscono un modello peculiare di anziano "in salute, attivo e indipendente", "capace di perseguire i propri progetti di vita". Questi discorsi istituzionali trovano un perfetto compimento nei discorsi mediali e soprattutto in quelli pubblicitari, con la nascita di contenuti specifici per gli anziani. Scrive una pubblicitaria americana: "Visto che sono così tanti, e che la gran parte della popolazione invecchia ogni giorno, un crescente numero di aziende finalizzano i propri prodotti e servizi direttamente agli anziani". Il discorso istituzionale e quello mediatico-pubblicitario hanno dunque diversi punti di contatto, in quanto entrambi presentano un modello ideale di anziano attivo, in salute e autosufficiente.

4. *I discorsi degli anziani nei e a proposito dei media*

L'ultima questione riguarda il modo in cui l'anziano aderisce o non aderisce al modello che abbiamo illustrato sopra, e che si manifesta nel discorso pubblico.

Presenterò alcuni “luoghi di discorso” che vedono protagonisti gli anziani, da cui risulta evidente una certa tensione fra la necessità di aderire al modello “attivo, in salute e indipendente” e la consapevolezza dei propri limiti e dei rischi che una eccessiva adesione a questo modello può comportare. Questa osservazione mi porta alle seguenti problematiche conclusioni.

Conclusioni

Il modello oggi dominante di invecchiamento implica la promozione di un certo stile di vita. L'uso dei media, e in particolare delle ICT, è promosso come parte integrante di tale modello. L'effetto ottico che risulta da questo approccio è che gli anziani che usano le ICT sarebbero di per sé socialmente adeguati, mentre gli altri tenderebbero naturalmente a una progressiva esclusione, il che contraddice diverse evidenze empiriche che ho qui richiamato. La mia proposta è invece di considerare il modello dell'invecchiamento attivo, in salute e indipendente con una certa prudenza, guardandone, accanto ai valori di fondo, anche i limiti e la parzialità. In esso sembrano infatti poco presenti gli elementi di coesione che si esprimono nelle reti di relazioni sociali, nelle forme di interdipendenza con (e non solo indipendenza da) gli altri, nella capacità di rendersi utili alla società di forme di donazione di sé, infine nella propensione ad avvalersi della comunicazione come risorsa per la propria cittadinanza (tutti elementi che alcune indagini ed esperienze mostrano significativamente correlate alla salute e al benessere dell'anziano).

INVECCHIAMENTO, STATO DI SALUTE E RETE SOCIALE IN ANZIANI RESIDENTI A BRESCIA

Alessandra Marengoni

Professore Associato Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Brescia

Il progetto Anziani IN-RETE nasce come un'indagine multi-disciplinare capace di coniugare discipline bio-mediche, informatica e scienze sociali per promuovere la salute e il benessere del cittadino attraverso una logica di collaborazione al di là di settore e specialità, elemento ormai imprescindibile anche per le istituzioni che governano territori e scenari sempre più complessi. Il progetto è stato patrocinato da Comune e Provincia di Brescia e co-finanziato dalla Fondazione Eulo. Anziani IN-RETE mira a valutare lo stato di salute globale di un campione di anziani residenti a Brescia. In particolare, vuole indagare le basi sociali di longevità, salute e malattia. Infatti, alcune recenti indagini a cavallo tra sociologia, informatica e discipline bio-mediche hanno dimostrato come sussista una forte correlazione fra qualità delle relazioni (ad es.: reti di amicizia, gruppi sociali) e longevità e salute del soggetto. Anziani IN-RETE muove dall'idea che spesso si ritiene (erroneamente) che la soluzione di problemi sociali collettivi richieda politiche invasive e un significativo investimento di risorse da parte dell'attore pubblico. Grazie alla mappatura delle relazioni sociali in comunità, il progetto mira ad fornire importanti leve sociali in grado di riorientare il comportamento dei cittadini verso schemi di comportamento e relazioni più funzionali alla salute e all'economia del sistema.

Gli obiettivi principali dello studio sono:

1. Valutare lo stato di salute globale degli anziani residenti a Brescia;
2. Correlare la rete sociale con lo stato di salute (inclusi malattie, farmaci, stato funzionale, cognitivo e affettivo);
3. Derivare indicazioni di politica pubblica per il miglioramento della qualità della vita degli anziani.

Lo studio si basa sull'analisi trasversale e longitudinale di una popolazione di anziani residenti a Brescia. Durante i primi mesi dello studio (aprile-luglio 2014) è stato selezionato un campione di anziani (età ≥ 65 anni) tramite randomizzazione per fasce di età e sesso su liste di residenti a Brescia nella circoscrizione centro, quartieri di Brescia Antica, centro storico Nord e centro storico Sud. I soggetti selezionati sono stati invitati a partecipare attraverso l'invio di una lettera di presentazione del progetto. Successivamente i soggetti sono stati contattati telefonicamente per verificare la loro disponibilità a

partecipare e fissare un appuntamento per la valutazione. I partecipanti sono stati esaminati da un medico seguendo un protocollo standardizzato che include la raccolta di informazioni generali, la valutazione dello stato cognitivo, la valutazione della sfera affettiva, un'osservazione medica breve, comprensiva di rilevazione di parametri vitali e valutazione dello stato nutrizionale e delle condizioni della cute, il rilievo di particolari condizioni di salute, di patologie croniche e delle prescrizioni farmacologiche o di eventuali trattamenti speciali, la valutazione dello stato funzionale ed ancora la valutazione ambientale e economica. Infine, è stato prelevato un campione di sangue venoso per valutare un ampio profilo biochimico comprensivo di pannello lipidico e marcatori di flogosi come proteina C-reattiva ad alta sensibilità oltre a chemochine e citochine tra cui IL-6 e TNF alfa. E' stato anche raccolto un campione di saliva non stimolata per valutare la presenza di precursori di antiossidanti. Gli stessi partecipanti sono attualmente rivalutati per la rilevazione di eventuali eventi avversi (cadute, ospedalizzazioni, decessi) intercorsi durante il follow-up e per una rivalutazione a distanza di un anno delle funzioni cognitive, del tono dell'umore e dello stato di salute globale). Alla valutazione clinica, cognitiva e affettiva veniva accompagnato, nel corso del primo incontro, un questionario volto a mappare le relazioni sociali del soggetto. Tra le variabili mappate sono state incluse: (a) dimensione e intensità dei legami parentali, (b) dimensione, intensità e qualità delle reti amicali, (c) qualità della vita comunitaria, (d) presenza di legami positivi e negativi, (e) presenza di reti "bonding" o "bridging". Da tali variabili, vengono estrapolati indicatori di omofilia/eterofilia delle reti, qualità di vita e capitale sociale (in termini di accesso potenziale a risorse economico-finanziarie e di tempo e cura date dalla rete sociale), natura dei legami (per esempio, legami parentali, legami dovuti ad interessi comuni o ad attività particolari).

Risultati preliminari

Il campione includeva 118 donne (59%) e 82 uomini (41%). L'età media dei partecipanti era 77.7 anni (range 66-102 anni). Il numero medio di patologie croniche era di 3.5. le più frequenti erano: ipertensione (n=108, 52.4%), neoplasie (n=41, 19.9%), diabete (n=24, 11.7%), ipotiroidismo (n=23, 11.2%), broncopneumatia cronica ostruttiva (n=20, 9.7%), e malattia cerebrovascolare (n=18, 8.7%). Sono stati individuati tre tipi di reti sociali. Tipo 1 «Reti chiuse»: tutti i soggetti tendono a conoscere tutti. Vantaggio: presenza di legami forti che possono supportare l'anziano con affettività, tempo e risorse. Svantaggio: basso livello di efficienza informativa perché l'anziano ha contatti ridondanti (chiusura delle cerchie sociali tende a generare un pool di informazioni limitate ed inibire accesso a nuove). Tipo 2 «reti aperte»: In queste reti nessuno conosce nessuno

tranne l'anziano. Vantaggio: accesso a varietà di informazione; possibilità per l'anziano di sfruttare canali differenti per raggiungere una risorsa. Svantaggio: basso contenuto affettivo. Tipo 3 «reti miste»: L'anziano è collegato a reti molto coese e dense, ma anche a una cerchia sociale diversa e non sovrapposta. Vantaggio: L'anziano guadagna accesso a informazioni non ridondanti ma ha accesso anche risorse affettive; connette soggetti diversi e può sfruttare un ricco pool di risorse a seconda del bisogno (informazioni, tempo, risorse economiche, cognitive). Sono state valutate le seguenti caratteristiche delle reti sociali; quartiere: livello di «capitale sociale» inteso come presenza nel quartiere di risorse e servizi comuni (associazioni no-profit, volontariato, culturali, servizi sociali, luoghi di socializzazione, diviso per il n° di residenti); dimensione della rete: numero di soggetti che compongono la rete di ogni anziano; grado di apertura/chiusura della rete: reti chiuse (tutti conoscono tutti) garantiscono forte controllo reciproco, mutuo aiuto, affettività e solidarietà ma contengono informazioni ridondanti; reti aperte (contatti dell'anziano non sono connessi fra loro) danno poca solidarietà e affettività ma accesso ad informazioni e conoscenze più ampie; tipo di legami (forti vs. deboli) della rete: eterogeneità delle reti secondo il tipo di legame - conoscente, amico (legami deboli ma buona mobilitazione di risorse), parente (legami forti ma risorse simili); risorse cognitive della rete: presenza grado di educazione dei soggetti nella rete, più eterogeneità significa più probabilità che il soggetto sia stimolato dal confronto con soggetti con competenze, esperienze e conoscenze differenti. In analisi multivariata, essere coniugato, avere un elevato capitale sociale, maggiori dimensioni ed una minore eterogeneità della rete sono risultati associati a un numero minore di malattie croniche nei grandi anziani (85+). Un più elevato livello di educazione dei soggetti all'interno della rete sociale si associava ad una minore probabilità di essere affetti da neoplasia nel gruppo dei giovani anziani (65-74 anni). Nel campione totale maggiori dimensioni della rete si associavano a minore probabilità di essere affetti da malattia cerebrovascolare. Inoltre, più contatti nella rete e un capital sociale ricco si associavano a migliore stato cognitivo nei giovani anziani. Avere contatti sociali oltre quelli familiari si associava a migliore memoria a breve termine. Tali risultati si riferiscono all'analisi dei dati trasversali e andranno confermati al termine del follow-up in corso.

L'OSPEDALE A DOMICILIO

Giancarlo Isaia

Professore Ordinario di Geriatria, Università di Torino

Le modificazioni demografiche ed economiche degli ultimi decenni, la disponibilità di tecnologie facilmente trasportabili hanno favorito la crescita dell'interesse verso setting di cura territoriali, in alternativa al ricovero ospedaliero. La letteratura scientifica e le esperienze operative nell'ambito delle cure domiciliari hanno evidenziato la particolare utilità ed efficacia di questo tipo di intervento sanitario, in particolare in area geriatrica ed oncologica, riconoscendogli inoltre la funzione di rendere più flessibile la struttura ospedaliera e favorire l'integrazione ospedale-territorio. Le nuove tecnologie biomediche ed informatiche, come supporto alla pratica clinica, possono sicuramente rappresentare un utile strumento di diffusione per questi modelli di cura territoriali. L'ospedalizzazione a domicilio può essere considerata, nell'ambito della continuità assistenziale, una valida alternativa al ricovero ospedaliero funzionando come servizio "ponte" tra l'ospedale ed il territorio. L'Ospedalizzazione a Domicilio (OAD) è attiva dal 1985 presso l'Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista-Città della Salute e della Scienza di Torino. Il servizio funziona tutti i giorni, compresi i festivi, dalle ore 8 alle ore 20, con un team multidisciplinare composto da 4 medici, 13 infermieri professionali (di cui uno responsabile dell'accettazione pazienti) e 1 coordinatore infermieristico full-time; 1 assistente sociale, 4 fisioterapiste e 1 counsellor part-time. Per le emergenze notturne i pazienti fanno riferimento al Servizio di Emergenza Regionale "118", con il quale è stato stipulato un protocollo d'intesa per la gestione notturna delle eventuali situazioni di emergenza. Oltre all'attività di routine con visite domiciliari programmate è garantita la possibilità, da parte del team di cura (medico+infermiere), di rispondere tempestivamente (20'-30') alle chiamate in emergenza e di effettuare accertamenti diagnostici complessi. L'attivazione del servizio può avvenire direttamente dal Pronto Soccorso (PS) della nostra Azienda dal quale, i pazienti eleggibili, espletati gli accertamenti diagnostici necessari, vengono trasferiti a domicilio nell'arco di poche ore, in media 7-8 ore, oppure su richiesta dei Medici dei reparti di degenza dell'ospedale (dimissioni precoci ma protette) o del medico di Medicina Generale in alternativa all'invio del paziente in Pronto Soccorso. I pazienti sono considerati a fini amministrativi, come ricoverati in reparto di degenza tradizionale; l'ospedale detiene la responsabilità legale e finanziaria e fornisce farmaci, materiale sanitario e non, e la necessaria attività diagnostica che, ove

possibile viene sviluppata a domicilio del Paziente o, in alternativa, utilizzando le tecnologie disponibili in ospedale. Dal 1985 ad oggi sono stati seguiti oltre 12.000 pazienti. Le patologie che più frequentemente vengono trattate in OAD sono: scompenso cardiaco acuto con necessità di terapie infusionali, cerebrovasculopatie (ictus, TIA...), patologie respiratorie (polmoniti, BPCO riacutizzate...), infezioni con necessità di multiple somministrazioni giornaliere di antibiotico endovena, malattie neurologiche in fase avanzata (SLA, sclerosi multipla...), gravi scompensi metabolici, patologie oncologiche e patologie ematologiche ad elevato fabbisogno trasfusionale. Criteri di ammissione all'OAD sono: consenso informato del paziente e/o del familiare, domicilio nell'area geografica di appartenenza del Servizio di OAD, adeguato supporto familiare, caratteristiche cliniche tali da richiedere il ricovero ospedaliero ma non un monitoraggio invasivo od intensivo. Sono molteplici le prestazioni sanitarie che si possono eseguire a casa senza trasferimenti in ospedale, dalle più semplici quali prelievi ematici, medicazioni, esecuzioni di ECG, a prestazioni più complesse quali posizionamento di cateteri vescicali e SNG, wound care, gestione di cannule venose centrali e posizionamento di cateteri venosi tipo Midline e PICC, terapie infusionali comprese infusioni di sangue, emoderivati e farmaci citostatici (previa preparazione delle soluzioni in ambiente protetto), paracentesi, posizionamento di sondini naso-gastrici e di strumenti tipo Holter per il monitoraggio pressorio e cardiaco, esecuzione di ecografie internistiche, ecocardiografie, ecoDoppler venosi ed arteriosi. Se il paziente necessita di esami strumentali o consulenze non effettuabili al domicilio viene trasferito in ospedale, mediante ambulanza, per il tempo strettamente necessario all'esecuzione della prestazione e poi ritorna al proprio domicilio. Tuttavia, lo sviluppo tecnologico ha permesso negli ultimi anni di poter trasferire al domicilio molte pratiche tipicamente ospedaliere, ad esempio le radiografie, grazie a strumentazioni più leggere e maneggevoli, oltre che sicure ed affidabili. Anche il telemonitoraggio dei pazienti affetti da scompenso cardiaco acuto, progetto attualmente in corso, dovrebbe evidenziare i possibili vantaggi clinici ed organizzativi derivanti dall'applicazione delle tecnologie nell'ambito delle cure domiciliari. Nel marzo 2010 la Regione Piemonte ha prodotto una delibera (D.G.R. n. 85-13580 del 16 marzo 2010) specifica per l'organizzazione delle attività e la remunerazione delle attività clinico-assistenziali dell'OAD, prevedendo Euro 165 al giorno per i Diagnosis Related Groups (DRG) appartenenti ai Major Diagnostic Categories (MDC) 1, 4, 5, 16, 17 (che corrispondono rispettivamente alle patologie del sistema nervoso, respiratorio, cardio-vascolare, del sangue e degli organi emopoietici ed a quelle oncologiche) ed Euro 145 per i DRG appartenenti alle altre MDC. I lavori di ricerca condotti negli anni presso l'OAD hanno messo in evidenza come la valutazione multi-

dimensionale geriatrica, il lavoro in équipe multidisciplinare, il coinvolgimento del sistema familiare ed il modello di assistenza continuativa applicati nell'ambito delle cure domiciliari possano ridurre i tassi di ospedalizzazione ed istituzionalizzazione, migliorare la qualità di vita del paziente e contenere la spesa sanitaria. E' tuttavia un modello clinico complesso la cui disseminazione richiede un impegno della ricerca, non solo sugli outcomes clinici ma anche sulle modalità organizzative e strutturali, e che deve essere inserito in una rete integrata di servizi che rispetti le competenze specifiche (Medicina Generale, specialistica territoriale, ospedaliera...) e garantisca una reale continuità di cura.



TESI DI LAUREA
VINCITRICI DEI PREMI
Anno Accademico 2015/2016

*Tesi di Laurea vincitrice del
PREMIO IN MEMORIA DEL DOTT. ITALO ARNEODO
Anno Accademico 2015/2016*

Candidato: Eugenio MALVICINO
Relatore: Prof. Filippo CASTOLDI
Titolo: **Cellule staminali mesenchimali del cordone ombelicale e rigenerazione ossea: il concetto di scaffold osteocondrale basato sull'ossificazione endocondrale come nuova prospettiva funzionale**

*Tesi di Laurea con menzione di merito
Anno Accademico 2015/2016*

Candidato: Valeria CEOLIN
Relatore: Prof. Antonio PIGA
Titolo: **Labile Plasma Iron (LPI): a new method for assessing the efficacy on the iron chelation therapy**

Candidato: Flavia PALERMO
Relatore: Prof. Sandra D'ALFONSO
Titolo: **Analisi del gene TUBA4A come potenziale marcatore nella sclerosi laterale amiotrofica associata a disturbi cognitivi**

Candidato: Sara PARINI

Relatore: Prof. Caterina CASADIO

Titolo: **Radicalità oncologica della linfadenectomia: chirurgia toracica video-assistita rispetto all'approccio toracotomico. Uno studio caso-controllo**

Candidato: Andrea PIZZUTO

Relatore: Prof. Massimo TERZOLO

Titolo: **La secrezione di cortisolo nel paziente critico: studio prospettico di nuovi approcci**

Candidato: Valeria TESTA

Relatore: Prof. Federico GRIGNOLO

Titolo: **Occhio secco: valutazione dell'efficacia del lisato piastrinico autologo. Studio prospettico in pazienti affetti da sindrome di Sjögren**

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). Agli Autori verrà fornito il "template" per la corretta formattazione del testo. L'applicazione del "template" consentirà un notevole abbattimento dei costi di produzione e di stampa. 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, seguendo le indicazioni del "template": 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](http://www.ete-online.com/content/7/1/4)

INDICE DEGLI AUTORI

Eugenio Alladio	221	Giancarlo Isaia	49, 88, 546
Eleonora Amante	221	Alessandro Lavagna	185
Alberto Amidei	468	Lamberto Maffei	502
Alberto Angeli	276, 292, 504	Lorenzo Marchese	88
Paolo Arese	62	Margherita Marchetti	88
Angelo Azzi	137	Alessandra Marengoni	543
Alessandro Bargoni	430	Elsa Margaria	266
Marilena Bertini	155	Marco Massobrio	242
Enzo Bianchi	522	Marco Menin	344
Paolo Borrione	212	Gianluca Miglio	111
Serena Buzzi	397	Mario Morcellini	498
Andrea Caccioppo	77	Donato Munno	451
Guido Calleri	148	Roberto Mutani	111
Teresa Cammarota	197	Davide Ottaviani	171
Pietro Caramello	148	Germana Pareti	440
Rossana Cavallo	55	Enrico Pasini	360
Marcello Cesa-Bianchi	513	Luciano Peirone	528
Anna Chiattonne	468	Angelo Pera	185
Alessandro Cicolin	111	Jorge Pinto Antunes	489
Stefano Cirillo	206	Paolo Pochettino	171
Fausto Colombo	540	Massimo Porta	77
Alessandro Comandone	37, 171, 328, 511	Lucia Randone	414
Tiziana Comandone	171	Rodolfo Rocca	185
Maurizio Cosimato	185	Marcel Rufo	518
Marco Daperno	185	Paola Rumore	457
Pier Giuseppe De Filippi	45	Alberto Salomone	221
Juan Carlos De Martin	536	Roberto Satolli	533
Mario Deaglio	493	Francesco Scaroina	336
Micol Fascendini	155	Davide Schiffer	377
Angelo Ferro	524	Davide Sisto	383
Marco Rodolfo Galloni	121	Ann Thomson	313
Guido Gasparri	103	Riccardo Torta	111
Ezio Giacobini	500	Antonio Tribunella	206
Alessandra Giordano	111	Marco Vincenti	221
Matthias Horx	491	Claudio Zignin	507

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

Elisa Calvi

Eleonora Coppo

Giorgia Fornelli

Marina Iacovino

Lorenzo Marchese

Margherita Marchetti

Annalisa Mastrapasqua

Anna Panico

Paola Porrino

Agnese Ravera

Elena Spertino

Michela Tibaldi

Autorizzazione del Tribunale di Torino n. 477
Finito di stampare nel mese di novembre 2016