

Anno CLXXIX

2016

GIORNALE
DELLA
ACCADEMIA DI MEDICINA
DI TORINO

Comitato di Redazione

Giorgio Agati	Guido Filogamo
Alberto Angeli	Roberto Mutani
Paolo Arese	Gian Franco Pagano
Alessandro Bargoni	Alessandro Pileri
Teresa Cammarota	Giuseppe Poli
Renato Cirillo	Nicola Riccardino
Alessandro Comandone	Gian Luca Sannazzari
Edmondo Comino	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 Roberto Mutani
<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 2016 29

PARTE III

Relazioni presentate nelle sedute ordinarie

Alessandro Comandone

**Relazione del Presidente alla seduta inaugurale
dell'Accademia Anno 2016/2017** 39

<i>Valentina Fiano, Chiara Grasso, Chiara Monagheddu, Daniela Zugna, Claudia Galassi, Franco Merletti</i>	
Tumore della prostata. Screening, chiari e scuri	47
<i>Giovanni Muto, Alessandro Giacobbe, Gian Luca Muto</i>	
Carcinoma della prostata: la terapia chirurgica	60
<i>Giacomo Tamponi[†]</i>	
Piastrine e tumori	70
<i>Orazio Tagliatela-Scafati</i>	
La sfida degli stupefacenti sintetici ispirati dalle sostanze naturali	83
<i>Umberto Ricardi, Alessia Guarneri, Sara Bartoncini</i>	
La terapia radiante nel carcinoma della prostata	98
<i>Marta Licata, Giuseppe Armocida</i>	
“Pro e contro” l'antropologia di Lombroso. Ieri e oggi	106
<i>Paolo Cerrato, Marco Giraudo</i>	
Stroke unit e terapie trombolitiche	114
<i>Mauro Bergui, Michele Covella, Paolo Cerrato</i>	
Stroke ischemico acuto: nuove possibilità terapeutiche	125

Giuseppe Valacchi

Inquinamento da polveri sottili: bersagli cellulari e patogenesi 135

Anna Sapino

La diagnostica del tumore della mammella: la storia 158

*Tullia Todros, Pietro Gaglioti, Enrico Bertino, Alessandra Coscia,
Elena Andrea Cester, Claudio Fabris*

Dal feto al neonato: valutazione auxologica 165

Filippo Bogetto, Paola Bozzatello, Silvio Bellino

Volti antichi e nuovi dei disturbi psichiatrici 178

Vincenzo Villari, Giulio Barzega

**La psichiatria: stato dell'arte e prospettiva,
la terapia psichiatrica tra stigma e innovazione** 192

Patrizia Presbitero

**L'infarto miocardico acuto:
i progressi degli ultimi decenni e le questioni ancora aperte** 203

Mario Bo, Enrico Brunetti

Problematiche di fine vita nell'anziano 214

Alessandro Bargoni

**The Golden Hour: dalle trincee del Carso ai moderni teatri di guerra.
I gruppi chirurgici avanzati di Andrea Marro sul Carso:
evoluzione della operatività chirurgica in guerra 229**

Marco Liccardo

**The Golden Hour: dalle trincee del Carso ai moderni teatri di guerra.
Management of mass incident in war zone 237**

Salvatore Oliviero

**Regolazione della metilazione del DNA durante il differenziamento
cellulare e la trasformazione tumorale 244**

Giuseppe Sergi

Effetti del cambiamento climatico sulla storia umana 251

PARTE IV

Atti del Convegno

“Filosofia e medicina nel pensiero moderno

La verità in medicina”

Torino, Accademia di Medicina, 20-21 aprile 2017

Alessandro Bargoni

La verità perfettibile:

clinica e metodo sperimentale in Augusto Murri 263

Serena Buzzi

Aetius Amidenus, Aetii Medici Graeci

Contractae Ex Veteribus Medicinae Tetrabiblos,

Lugduni, Ex Officina Godefridi

Et Marcelli Beringorum Fratrum, 1549 272

Serena Buzzi, Fosca Pescia

La verità nella medicina di Ippocrate e di Galeno 286

Alessandro Comandone, Ferdinando Garetto, Monica Seminara

La verità in oncologia 296

Silvia Ferretto

La ricerca della verità nella medicina nel dialogo

***Iatrologia* di Bassiano Lando (1543) 309**

Sebastiano Gino

La relazione medico-paziente nel tardo Settecento inglese:

il caso di Thomas Percival 321

<i>Ugo Marchisio</i>	
Verità e falsità della medicina delle evidenze	335
<i>Diego Marconi</i>	
Verità, conoscenza, relativismo	351
<i>Donato Munno</i>	
Verità e «follia»	363
<i>Germana Pareti</i>	
Dalla parresia alla logica <i>fuzzy</i> la difficile pratica del “discorso vero” in medicina	368
<i>Lucia Randone</i>	
Di norma si muore. Una possibile saggezza oltre le linee guida	379
<i>Francesco Scaroina</i>	
La verità nella comunicazione con il malato	395
<i>Davide Schiffer</i>	
Errori della scienza biomedica	410
<i>Fabio Zampieri, Alberto Zanatta</i>	
Vaccini: verità e falsi miti dal ‘700 ai giorni nostri	415

PARTE V

Tesi di Laurea vincitrice del Premio in Memoria del Dott. Italo Arneodo Anno Accademico 2015/2016	441
Sito web dell'Accademia di Medicina di Torino	443
Norme redazionali per la pubblicazione sul "Giornale dell'Accademia di Medicina di Torino"	445
Indice degli Autori	447

*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 2017)

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)

Paolo Comoglio

Professore di Istologia

Università di Torino

(26 Gennaio 1990)

Giacomo Giacobini

Professore di Anatomia Umana Normale

Università di Torino

(20 Maggio 1983)

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)*

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
Pediatrica
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)

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)

Maria Giuseppina Robecchi

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

Gianni Bona

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

Antonio Amoroso

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

Guido Bongioannini

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

Caterina Casadio

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

Giovanni Di Perri

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

Stefano Cirillo

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

Pier Paolo Donadio

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

Santo Landolfo

Professore di Microbiologia
Università di Torino
 (14 Dicembre 2012)

Carlo Faletti

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

Franco Veglio

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

Guido Gasparri

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

Oscar Bertetto

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

Fiorenzo Gaita

Professore di Cardiologia
Università di Torino
 (16 Dicembre 2011)

Adriano Chiò

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

Giuliano Faccani

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

Barbara Pasini

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

Anna Sapino

*Professore di Anatomia e Istologia
Patologica
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)*

Massimo Aglietta

*Professore di Oncologia
Università di Torino
(16 Dicembre 2016)*

Caterina Bucca

*Professore di Pneumologia
Università di Torino
(16 Dicembre 2016)*

Luigi Fenoglio

*Primario di Medicina Generale
A.O.U. Santa Croce e Carle - Cuneo
(16 Dicembre 2016)*

Alessandro Massè

*Professore di Ortopedia e Traumatologia
Università di Torino
(16 Dicembre 2016)*

Sergio Sandrucci

*Professore di Chirurgia
Università di Torino
(16 Dicembre 2016)*

Massimo Terzolo

*Professore di Medicina Interna
Università di Torino
(16 Dicembre 2016)*

Elsa Viora

*Direttore S.S. Dipartimentale
"Ecografia e Diagnosi Prenatale"
A.O.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
(16 Dicembre 2016)*

Soci Onorari Nazionali

Ernesto Quagliariello

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

Rinaldo Bertolino

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

Elio Guido Rondanelli

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

Adelfio Elio Cardinale

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

Francesco De Matteis

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

Lorenzo Moretta

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

Lucio Di Guglielmo

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

Amedeo Bianco

*Senatore della Repubblica
(14 Dicembre 2012)*

Ludovico Dalla Palma

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

Pietro Rossi

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

Gian Gastone Neri Serneri

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

Umberto Marinari

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

Soci Onorari Esteri

Gian Franco Bottazzo

Londra

(10 Febbraio 1984)

Alberto Boveris

Buenos Aires

(12 Dicembre 1997)

Ralph John M.C.H. Nicholls

Londra

(18 Marzo 1988)

Salvador Moncada

Londra

(11 Dicembre 1998)

Hans Konrad Müller Hermelink

Wurzburg

(26 Maggio 1989)

Luc Montagnier

Parigi

(16 Dicembre 2005)

Anatoly V. Pokrovsky

Mosca

(26 Maggio 1989)

José Viña

Valencia

(14 Dicembre 2007)

Ronald J. Linden

Londra

(20 Dicembre 1991)

Ezio Giacobini

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)*

Mario Bo

*Professore Aggregato di Geriatria
Università di Torino
(16 Dicembre 2016)*

Giuseppe Ottavio Armocida

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

Ettore Giovanni Bologna

*Responsabile Attività Mediche
e Socio-Assistenziali
Fondazione Piera, Pietro e Giovanni Ferrero
Alba (CN)
(16 Dicembre 2016)*

Sergio Duca

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

Alfredo Vecchione

*Medico Competente
del Ministero della Difesa
(16 Dicembre 2016)*

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)*

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)*

Luigi Ravizza

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

Davide Schiffer

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

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)*

Gian Franco Pagano

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

Alessandro Calciati

*Primario Emerito di Oncologia Medica
A.O.U. Città della Salute e della Scienza
di Torino
(21 Settembre 2017)*

Alberto Angeli

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

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*

Angela Moiraghi Ruggenini

*Professore Emerito di Igiene
Università di Torino*

Gian Paolo Busca

*Professore di Clinica Otorinolaringoiatrica
Università di Torino*

Mario Morea

*Professore di Cardiocirurgia
Università di Torino*

Giorgio Cortesina

*Professore Emerito
di Clinica Otorinolaringoiatrica
Università di Torino*

Walter Neri

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

Massimo Crepet

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

Augusta Palmo

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

Mario Dellepiane

*Primario di Chirurgia Generale
Ospedale Koelliker di Torino*

Giovanni Pisani

*Primario Emerito di Radiologia
Ospedale Maggiore di Novara*

Guido Forni

*Professore di Immunologia
Università di Torino*

Ernesto Pozzi

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

Giovanni Losano

*Professore di Fisiologia Umana
Università di Torino*

Luigi Resegotti

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

Giorgio Mangiarotti

*Professore Emerito di Biologia Molecolare
Università di Torino*

Antonio Robecchi

*Professore Emerito di Chirurgia Generale
Università di Torino*

Mario Maritano

*Primario Emerito di Anestesia e
Rianimazione
A.O.U. Città della Salute e della Scienza
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 Trevi

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

Giorgio Emanuelli

*Professore Emerito di Medicina Interna
Università di Torino*

Magda Passatore

*Professore Emerito di Fisiologia Umana
Università di Torino*

Sedute dell'Accademia di Medicina – Anno 2016

15 Gennaio **Carcinoma della prostata (parte I)**

Introduce: Salvatore **ROCCA ROSSETTI**

Relatori: Franco **MERLETTI**
Lo screening, chiari e scuri

Stefano **CIRILLO**
Diagnostica Radiologica

Alessandro **TIZZANI**
Follow-up: importanza del PSA

29 Gennaio **Carcinoma della prostata (parte II)**

Introduce: Dario **FONTANA**

Relatori: Giovanni **MUTO**
La terapia Chirurgica

Umberto **RICARDI**
La Terapia Radiante

Alfredo **BERRUTI**
(Brescia)
La Terapia Medica nei suoi molteplici aspetti

12 Febbraio **Dove va la professione medica
tra sfide scientifiche e sociali**

Introduce: Teresa **CAMMAROTA**

Relatore: Roberta **CHERSEVANI**
(Gorizia)

26 Febbraio **Le piastrine oggi**

Introduce: Giuseppe BOCCUZZI

Relatori: Giacomo TAMPONI
Piastrine e tumori

Giuseppe MONTRUCCHIO
Piastrine e sepsi

11 Marzo **Le nuove tossicodipendenze**

Introducono: Paolo ARESE e Alberto ANGELI

Relatori: Orazio TAGLIALATELA SCAFATI
(Napoli)
**Smart Drugs: la continua sfida delle
tossicodipendenze da sostanze sintetiche**

Rocco PICCI
(Genova)
I nuovi scenari delle dipendenze patologiche

22 Marzo **Lombroso e la fisionomica dell'antropologia**

Introduce: Luigi BAIMA BOLLONE
Lombroso e il suo tempo

Relatori: Giacomo GIACOBINI
Il Museo Lombroso: una visita virtuale

Giuseppe Ottavio ARMOCIDA
"Contro Lombroso" ieri e oggi

5 Aprile **Ictus ischemico oggi**

Introducono: Roberto MUTANI e Gianni Boris BRADAC[✝]

Relatori: Paolo CERRATO
Il Neurologo e la Stroke Unit

Mauro BERGUI
Il neuro radiologo e la terapia endovascolare

19 Aprile

Inquinamento da polveri sottili

Introduce: Paolo ARESE

*Relatori: Giuseppe VALACCHI
(Ferrara)*

Bersagli cellulari e patogenesi

Caterina BUCCA

Danno respiratorio

6 Maggio

Valutazione della qualità di vita (QOL) in pazienti con fibrillazione atriale sottoposti ad ablazione trans catetere: risultati di un follow-up a lungo termine

*Relatore: Marco GAGLIARDI
(premio Fondazione Ferrero 2015)*

Lettura Magistrale:

**Le tre chirurgie: tradizionale, laparoscopica, robotica.
Quale confine?**

Introduce: Mario NANO

*Relatore: Francesco CORCIONE
Presidente della Società Italiana di Chirurgia (Napoli)*

27 Maggio

La diagnosi del tumore della mammella nel III Millennio

Introduce: Giovanni BUSSOLATI

*Relatori: Anna SAPINO
L'Anatomia Patologica*

*Giovanni GANDINI
La Diagnostica per Immagini*

*Giovanna MARISCOTTI
La nuova Diagnostica per Immagini*

*Isabella CASTELLANO
La nuova Anatomia Patologica*

10 Giugno

Dal feto al neonato

Introduce: Claudio FABRIS

Relatori: Tullia TODROS

La valutazione della crescita fetale

Enrico BERTINO

La valutazione auxologia del neonato

Alessandra COSCIA

Crescita e out come del neonato pretermine

21 Giugno

Psichiatria: stato dell'arte e prospettive

Relatori: Filippo BOGETTO

Volti antichi e nuovi dei disturbi psichiatrici

Vincezo VILLARI

La terapia psichiatrica fra stigma e innovazione

Conclusioni: Luigi RAVIZZA

4 Ottobre

Stato dell'arte della cardiopatia ischemica

Introduce: Fiorenzo GAITA

Relatori: Sebastiano MARRA

Prevenzione nel Mondo, in Italia e in Piemonte

Patrizia PRESBITERO

L'interventistica nella fase acuta dell'infarto miocardico

25 Ottobre

Problematiche di fin di vita dell'anziano

Introduce: Gincarlo ISAIA

Relatori: Pier Paolo DONADIO

Mario BO

11 Novembre **The Golden Hour: dalle trincee del Carso ai moderni teatri di Guerra**

Introduce: Alessandro BARGONI

Relatore: Mario LICCARDO
(Roma)

25 Novembre SEDUTA INAUGURALE
ANNO ACCADEMICO 2016/2017

Relazione del Presidente:
Alessandro COMANDONE

Epigenetica oggi e domani

Introduce: Alberto PIAZZA

Relatori: Salvatore OLIVIERO
Regolazione della metilazione del DNA durante il differenziamento cellulare e la trasformazione tumorale

Paolo VINEIS
(Londra)

Le modificazioni epigenetiche come meccanismo nella cancerogenesi ambientale

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

Cambiamenti climatici

Relatori: Federico SPANNA
L'agricoltura di fronte al cambiamento climatico

Giuseppe SERGI
Gli effetti dei cambiamenti climatici nella storia umana

Giovanni DI PERRI
Cambiamenti climatici e nuove infezioni

16 Dicembre **Ricordo del Prof. Achille Mario Dogliotti
a 50 anni dalla scomparsa**
di Mario MORINO

Sedute Private

26 Febbraio **Approvazione rendiconto consuntivo 2015
e bilancio di previsione 2016**

16 Dicembre **Elezione di nuovi Soci**



RELAZIONI PRESENTATE
NELLE SEDUTE ORDINARIE

**RELAZIONE DEL PRESIDENTE
ALLA SEDUTA INAUGURALE DELL'ACCADEMIA
ANNO 2016-2017**

Illustri Ospiti, cari Soci, cari 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 2016–2017.

Il mio saluto si indirizza anche 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 172 anni. Un saluto speciale al Prof Filogamo, Maestro di molti di noi, che a dicembre compirà 100 anni.

Un pensiero particolare va agli Accademici che ci hanno lasciato durante l'anno accademico precedente: il Prof Giuseppe Boccuzzi, già membro del Direttivo, il Prof Plinio Pinna Pintor Socio Emerito, il Prof Luigi Spandrio Socio Corrispondente Nazionale, il Prof Francesco Morino Socio Emerito e il Prof Regis Triolo socio già Ordinario. A tutti loro va il nostro pensiero e ringraziamento per quanto hanno fatto durante la loro esistenza per gli Ammalati, per la Medicina e per l'Accademia.

Questa sera il mio compito istituzionale è di tracciare un consuntivo di un anno di intenso lavoro e di gettare un ponte ideale verso il 2017 che sarà anche il mio ultimo anno di presidenza.

Il passato anno accademico si è caratterizzato per un sempre più ampio coinvolgimento di tutti gli Associati nell'attività dell'Accademia. L'indirizzo ideale che, con l'aiuto pieno e amichevole del Consiglio Direttivo, ho cercato di imprimere durante questi anni di presidenza si sta realizzando ormai compiutamente.

L'Accademia casa di tutti coloro che hanno volontà e desiderio di collaborare siano Essi Associati, Illustri ospiti esterni, Istituzioni

amiche ed alleate. In questo modo molti di voi hanno avuto uno spazio per realizzare un progetto, concretizzare un desiderio, espandere un'idea di cultura.

Le sedute scientifiche sono diventate sempre di più un momento di collegialità conferendo la responsabilità dell'organizzazione non al Direttivo ma a un Collega Esperto della Materia che si assuma la responsabilità di identificare più Relatori di alto profilo in modo da realizzare una seduta veramente pluridisciplinare. Sono così nate sedute scientifiche che hanno lasciato il segno per la loro completezza e armonizzazione.

E dunque il mio ringraziamento va a tutti i Maestri che hanno organizzato queste sedute: al Prof Rocca Rossetti per le due indimenticabili serate sul carcinoma della prostata, al compianto Prof. Boccuzzi per la seduta su “ le piastrine oggi”, ai Prof Angeli e Arese per le nuove tossicodipendenze, al Prof Arese nuovamente per la seduta sulle polveri sottili, al Prof Baima Bollone per la serata su Lombroso, al Prof Mutani che salutiamo come nuovo membro del Consiglio Direttivo, per la serata sull'ictus ischemico, al Prof Bussolati, che oggi sarà nominato Socio Emerito per l'incontro sulla diagnosi del carcinoma della mammella, al Prof Fabris per la serata “ dal feto al neonato”, al prof Bogetto per l'incontro sullo stato dell'arte della psichiatria, al Prof Gaita per l'incontro collegiale sulla Cardiopatia ischemica, al Prof Isaia per le problematiche di fine vita dell'anziano e questa sera al Prof Piazza, Presidente dell'Accademia delle Scienze con la seduta inaugurale dal titolo: Epigenetica oggi e domani.

Infine sono da ricordare le sedute con Ospiti non torinesi: il Prof Porta che ha organizzato la seduta inaugurale di novembre 2014 con il Prof Ferrannini sul Diabete, la Drssa Cammarota ha invitato la Presidente Nazionale degli Ordini dei Medici Drssa Chersevani per rispondere al quesito “dove va la professione medica”, il Prof Nano ha invitato il Prof Corcione presidente nazionale SIC per la serata sulle tre chirurgie, e infine il Prof Bargoni ha accolto e relazionato con il Generale Medico Dr Liccardo sull'organizzazione del primo soccorso nella Medicina di Guerra.

In questo modo l'Accademia ha coinvolto un numero sempre maggiore di Associati, si è aperta a collaborazioni sempre più ampie, rompendo gli stretti confini di questa sala. La scelta operata continuerà per tutto l'anno a venire e, credo costituirà un modus agendi per il Direttivo anche per i tempi futuri, oltre la mia presidenza.

Soprattutto sono felice di constatare che il nuovo format piace e che la presenza di Associati si va incrementando passando dagli abituali 30-35 agli oltre 60 delle sedute più seguite. I dibattiti a fine serata si sono infittiti e la possibilità di dialogo si sono ampliate. E' quanto desideravo avvenisse e come me lo desiderava tutto il Consiglio Direttivo.

Ma un motivo di ulteriore soddisfazione è constatare come le porte dell'Accademia si siano aperte ad un pubblico esterno sempre più numeroso, non medico, ma interessato ai problemi e ai temi della Sanità. Memorabile è stata la partecipazione alla seduta sulle polveri sottili vissuta e condivisa con molto pubblico laico.

E il successo dell'iniziativa di apertura alla popolazione di Torino lo si deve soprattutto ad alcune persone: al Prof Arese che con un'iniziativa molto semplice ma efficace ha saputo incrementare l'interesse: l'esposizione del titolo della Seduta scientifica corredato di abstract prodotto dai Relatori qualche giorno prima della seduta in luoghi strategici quali ospedali, sedi universitarie e il portone della nostra Accademia, per attrarre l'attenzione e sollevare il piacere della conoscenza anche in pubblico non sanitario. L'altra figura amica che ci aiuta ormai costantemente e da anni in questo lavoro di pubblicizzazione è la Drssa Tanturri che si preoccupa di annunciare le nostre sedute agli iscritti all'Ordine dei Medici della Provincia di Torino.

Certo una pubblicizzazione più capillare sui quotidiani cittadini porterebbe frutti ancora migliori, ma in questo momento non ce lo possiamo permettere economicamente. Potrà essere una soluzione per il futuro.

Ma l'azione di apertura al grande pubblico dell'Accademia non si limita a quanto citato: la collaborazione ormai stretta e duratura con

la Fondazione Ferrero di Alba si è ulteriormente concretizzata in questi termini. Infatti oltre la straordinaria conferenza biennale sull'invecchiamento con successo e, annuncio che grazie al Dr Bologna, DS della Fondazione Ferrero, stiamo già lavorando per l'edizione 2017, abbiamo realizzato quest'anno una serie di incontri per i giovani dei Licei di Alba e per la popolazione della Città in oggetto in collaborazione con Clinici albesi. La prima conferenza ha avuto come tema la prevenzione dei tumori ed è stata tenuta il 3 novembre dalla Drssa Ortega, Direttrice della SC di Oncologia degli Ospedali di Alba e Bra, con il sottoscritto. La successiva conferenza è prevista il 1 dicembre ed avrà come tema il diabete e vedrà coinvolto il Prof Cavallo Perin. A marzo 2017 sarà poi ospite il Prof Angeli.

Continuano le fatiche collaborazioni con l' Accademia delle Scienze e dell'Agricoltura di cui mi pregio di salutare i Presidenti Prof Piazza e Prof Piccarolo con la conferenza congiunta annuale e scambi culturali assai assidui. Quest'anno la seduta congiunta svilupperà il tema dei cambiamenti climatici e tratterà l'argomento sotto i tre profili umanistico, naturalistico e medico. Appuntamento venerdì 2 dicembre alle ore 17 presso la prestigiosa sala dei Mappamondi. Quest'anno la seduta congiunta è organizzata dall'Accademia dell'Agricoltura.

Altre collaborazioni da ricordare: con la Società Internazionale di Medicina dello Sport che ha tenuto una sua dottissima riunione presso la nostra sede il 14 ottobre organizzata da CIDIMU

E' prossimo il Congresso congiunto con la Società Italo-Francese di chirurgia delle tiroidi e delle paratiroidi che si terrà il 2 e 3 dicembre in questa sede grazie all'organizzazione del Prof Gasparri.

Per il 2017 è ormai pronto il congresso con il Dipartimento di Filosofia sul tema "La Verità" che approfondirà l'argomento dal punto di vista teoretico, deontologico ed etico.

Da tre anni collaboriamo con la Prefettura di Torino per le iniziative volte a commemorare il primo conflitto mondiale. Il nostro impegno si è concretizzato quest'anno con la già citata serata dell'11 novembre avente come tema il soccorso d'urgenza nei teatri di guerra. In queste occasioni si consolida il nostro sodalizio con

l'Esercito e l'Arma dei Carabinieri che già ha portato ad iniziative molto fruttuose.

Continua infine la pur modesta alleanza con il Comune di Torino per l'iniziativa "Pillole di Salute" incontro estivo leggero all'aria aperta dei Giardini Reali per diffondere la cultura degli stili di vita di fronte ad un pubblico che intanto si ciba di Hamburger, patatine fritte e Coca Cola.

Purtroppo mancano ancora le collaborazioni ad alto livello con le Grandi Istituzioni politiche della città e della Regione e, soprattutto, sembra paradossale dirlo, con l'Università di Torino. Ci auguriamo che le alte cariche dell'Ateneo, della Città e della Regione capiscano le nostre potenzialità e l'importanza culturale di una collaborazione a piene mani.

L'impegno dell'Accademia si conferma indefesso, pur nelle ristrettezze economiche, nei progetti ormai storici: il recupero del patrimonio bibliotecario e la sua diffusione online, potenziato con il ritorno del Sig Cristiano Perissinotto che ha ripreso il suo ruolo di analisi e catalogazione del patrimonio librario in nostro possesso. A lui si affianca il Sig Roberto Ginesci che continua la sua opera di riproduzione dei testi antichi in forma elettronica.

Altro progetto ampliato e arricchito è il portale del sito dell'Accademia ammodernato dal concorrere di forze: il Prof Bargoni, il Dr Luca Arese, la consulenza offerta dagli esperti della Ferrero spa, il Prof Arese.

Il passo successivo è stata la nomina di un comitato di redazione che include illustri clinici e una Dottoressa esperta in scienze della comunicazione. La finalità è di rendere il portale uno strumento attivo, sempre aggiornato, di conoscenza scientifica e di scambio culturale, oltre che possibile deposito storico della nostra attività con testi, relazioni e diapositive relative alle serate scientifiche con il nulla osta degli Autori. Vorremmo far nascere una rubrica aperta agli Associati per dibattere questioni scientifiche e di attualità.

Altra opera istituzionale che continuiamo ad onorare è il Giornale dell'Accademia giunto alla 178 esima edizione. Il volume di quest'anno è molto corposo perché comprende le relazioni delle

sedute scientifiche, gli atti per esteso del convegno pluridisciplinare sulla morte tenutosi nella primavera 2015 con il Dipartimento di Filosofia e gli abstract del convegno di Alba di Novembre 2015 sull'invecchiamento di successo. Per questa faticosa opera di Editor ringrazio il Prof Isaia e il Prof Arese.

Avendo rilevato che il giornale interessa a numerosi Colleghi, ma non a tutti e che negli anni scorsi un certo numero di copie rimaneva giacente abbiamo pensato come Direttivo di ridurre il numero delle copie edite a stampa ad 80, di inviare copia elettronica a tutti i Soci e di far stampare altre copie oltre a quelle previste "on demand". Sarà sufficiente che gli associati interessati alla copia cartacea lascino il loro nome alla Signora Lidia. Questa operazione permetterà di salvaguardare importanti risorse finanziarie da impiegare in altri progetti.

L'ultima iniziativa va a realizzare una mia promessa: la nascita di una rassegna letteraria per Medici che sarà promossa dall'Accademia e dall'Associazione Medici Scrittori Italiani (AMSI). Non si tratterà per il momento di un premio letterario ma di una rassegna di poesie, racconti brevi e saggi.

Il titolo della prima edizione sarà "Torino nella mia vita di Medico" e potrà riguardare esperienze professionali legate alla nostra Città o anche l'interpretazione della nostra città attraverso gli occhi della nostra professione. A breve con la Drssa Valpiano presidente dell'AMSI pubblicheremo il regolamento.

Concludo con i dovuti ma non formali ringraziamenti a tutte le Persone e le Istituzioni che ci hanno sostenuto in questo anno.

Ricordo la Fondazione Ferrero con la quale la collaborazione è ormai continua e fattiva e il cui supporto economico è fondamentale per la nostra sopravvivenza.

Parimenti ringrazio CIDIMU e il Dr Riba che ci sostiene economicamente ma porta anche il suo forte contributo culturale con congressi e corsi.

La Signora Arneodo che da molti anni supporta gli studi dei giovani con le borse di studio per neolaureati che premieremo questa

sera, continuando una tradizione che è nelle fibre dell'Accademia: sostenere e incentivare lo studio dei giovani Medici

Ringrazio la Regione Piemonte con il contributo ai sensi della LR 49/84 e il Ministero dei Beni culturali per il contributo erogato (L 534/96).

Un saluto e un grazie particolare alle “Dame dei fiori” signore Amato, Barbieri, Rebella, Spertino che anche quest'anno ci hanno offerto prova del loro splendido gusto decorativo con l'abbellimento dell'aula questa sera.

Grazie alla Signora Lidia Morea segretaria sempre presente con forte senso del dovere e dell'abnegazione che per molti mesi ha prestato la sua opera senza compenso per la grave crisi finanziaria dell'Accademia del 2015.

Grazie al Consiglio Direttivo nelle persone del Prof Isaia, Prof Arese, Prof Angeli, Prof Bargoni, Dr Scaroina, Prof Poli , del compianto Prof Boccuzzi e del nuovo membro Prof Mutani, ma soprattutto un grazie all'unica Collega la Drssa Cammarota piena di entusiasmo e di iniziative. Con l'opera di questa eccellente équipe il Direttivo dell'Accademia ha potuto suddividere i compiti che ormai sono divenuti gravosi per le innumerevoli iniziative e collaborazioni poste in essere.

Ma soprattutto grazie a Voi carissimi Associati per il sostegno economico, intellettuale e culturale che offrite all'Accademia. Ringrazio pubblicamente tutti gli Associati che hanno aderito all'invito di sottoscrivere la quota annuale come Soci Sostenitori con la quota maggiorata. Con questo sacrificio personale abbiamo potuto affrontare il 2016 con maggiore serenità grazie al maggiore introito con le quote sociali.

Grazie ai Soci Emeriti che pur non formalmente obbligati hanno versato la quota di Associato dando un esempio di concreto affetto all'Accademia. Anche per il 2017 le quote saranno suddivise in Socio Ordinario e Socio Sostenitore.

Ma soprattutto ho potuto cogliere da commenti, suggerimenti e fattiva collaborazione come le nuova formula di organizzazione delle

sedute scientifiche sia stata apprezzata e attivamente sostenuta dalla maggioranza di Voi. La partecipazione e il coinvolgimento diretto ha riaccessi entusiasmi che sembravano spenti e la vita intellettuale della nostra Istituzione ha avuto uno sprone importante. Continuiamo così.

Mi auguro che l'Accademia torni ad essere considerata in ambito Universitario, di Regione e della Città un importante faro di cultura, di formazione non solo per i Sanitari ma anche per la popolazione generale di Torino e delle Regione in modo da rivivere i fasti di un tempo passato, mai tramontato.

Questo è il mio personale augurio insieme ai miei voti perché le forze fisiche, intellettuali e morali continuino a mantenersi integre in tutti noi sì da costituire un esempio per questa società civile stanca e piegata da mille angustie.

La professione medica, come ci dice l'ISTAT, è ad oggi un punto di riferimento per gli Italiani delusi dal comportamento di molte altre categorie. Certo non mancano esempi poco edificanti anche tra noi Medici, ma il Cittadino sa per certo che quando ha problemi di salute e non solo può rivolgersi a noi con fiducia, sia per ottenere una risposta sanitaria di alto livello, sia per avere un sostegno morale e spirituale, essendo l'aspetto umanistico imprescindibile della nostra professione. L'Accademia è portatrice da oltre 170 anni di questi valori e noi ci auguriamo di poter continuare ad essere un faro di cultura, ma anche etico e sociale.

Grazie.

*Alessandro Comandone
Presidente*

TUMORE DELLA PROSTATA. SCREENING, CHIARI E SCURI

*Valentina Fiano, Chiara Grasso, Chiara Monagheddu,
Daniela Zugna, Claudia Galassi, Franco Merletti*

Epidemiologia dei Tumori, Dipartimento di Scienze Mediche, Università e AO Città della Salute e della Scienza di Torino, Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica in Piemonte - CPO Piemonte, Via Santena 7, 10126 Torino

Mail: franco.merletti@unito.it

Parole chiave: *Tumore della prostata
Screening
Informazione ai pazienti*

Key words: *Prostate neoplasm
Screening
Counselling*

Riassunto

L'implementazione di un programma di screening di popolazione prevede che siano preliminarmente soddisfatti una lunga serie di criteri; tra i principali, dovrebbe esistere un test di screening validato e con un buon valore predittivo che permetta di distinguere i tumori a decorso indolente da quelli aggressivi. Inoltre, dovrebbe essere dimostrato, sulla base dei risultati di studi clinici controllati di buona qualità, che il programma di screening sia in grado di ridurre la morbosità/mortalità per la patologia in studio. Infine, è fondamentale che il rapporto tra i benefici derivanti dallo screening e i danni da esso prodotti (nelle sue varie fasi, dalla esecuzione dei test diagnostici fino ai possibili trattamenti) sia favorevole. Diverse agenzie nazionali e internazionali deputate a condurre valutazioni di Health Technology Assessment hanno concluso che un programma di screening di popolazione per il cancro della prostata basato sul dosaggio del PSA non è raccomandato, per il rapporto sfavorevole che, allo stato delle conoscenze, esiste fra benefici ed effetti negativi (questi ultimi molto rilevanti sul piano della sovradiagnosi e del sovratrattamento). Tutte le Linee Guida sul tema concordano sulla necessità che ai pazienti che richiedono un test PSA con

finalità di screening venga fornita la più ampia ed equilibrata informazione per poter effettuare una scelta consapevole.

Abstract

Criteria for implementation of population screening programmes include: a. a validated test with a high positive predictive value to separate aggressive and non-aggressive tumors; b. evidence based efficacy and effectiveness which imply reduction of morbidity and mortality for the disease, usually based on high quality randomized control trials; c. a favourable ratio between pros and cons in all phases of the screening programme (from test to treatment). As of to-day Health Technology Assessments carried out by national and international agencies suggest that a population screening programme for prostate cancer based on PSA test is not recommended because of the negative ratio between pros and cons (including overdiagnosis and overtreatment). All guidelines agree on the need that patients asking for a screening PSA test receive all information necessary to make an informed choice.

Il tumore della prostata rappresenta oggi il tumore più frequentemente diagnosticato nel sesso maschile (19% di tutti i tumori). L'incidenza del tumore è aumentata in maniera vertiginosa nel corso degli ultimi decenni (si vedano ad esempio i dati di incidenza del Registro Tumori Piemonte riferiti alla Città di Torino, Figura 1), principalmente a causa della diffusione dell'uso opportunistico del test PSA con finalità di screening, nonostante l'assenza di programmi organizzati a livello regionale o nazionale. La mortalità per tumore della prostata rappresenta invece solo l'8% sul totale dei decessi oncologici (dati AIRTUM 2016), con una costante ma molto modesta riduzione nel corso degli ultimi tre decenni (Figura 1).

L'implementazione di un programma di screening di popolazione prevede che sia preliminarmente soddisfatta una lunga serie di criteri, si vedano ad esempio quelli definiti dall'UK National Screening Committee⁽¹⁾. Tra di essi, tre criteri appaiono particolarmente rilevanti ai fini della valutazione della possibilità di effettuare uno screening di popolazione per il tumore della prostata, e verranno di seguito discussi.

Il test di screening

In primo luogo, deve esistere un test di screening validato, con valori di cut-off definiti e condivisi e con un buon valore predittivo. Il test più utilizzato è la misurazione del PSA (Antigene Prostatico Specifico); oggi tuttavia è noto che questo test ha una accuratezza molto bassa, ed è noto che non esiste un valore soglia ottimale nella identificazione dei tumori prostatici.

Un valore di 4 ng/ml è stato frequentemente utilizzato negli screening come valore soglia per l'esecuzione di una successiva biopsia. Nel trial ERSPC (European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer) si è tuttavia osservato che per un intervallo di valori di PSA tra 4 e 10 ng/ml il valore predittivo positivo è pari soltanto al 26%, ovvero si individua un carcinoma prostatico alla biopsia ogni 4 soggetti positivi al test⁽²⁾. Non esistono peraltro valori di PSA al di sotto dei quali si possa ritenere con certezza che non vi sia rischio di carcinoma prostatico. Nello studio di grandi dimensioni Prostate Cancer Prevention Trial⁽³⁾ si indagava la possibile chemioprevenzione del tumore prostatico da finasteride, e tutti i soggetti inclusi (compresi quelli del braccio di controllo, che avevano valori di PSA inferiore a 4 ng/ml e DRE (esplorazione digito-rettale), negativa nei 7 anni in studio) sono stati sottoposti a biopsia a sestanti alla fine dello studio. Alla fine dello studio, la percentuale di carcinomi prostatici nei soggetti inclusi nel braccio di controllo risultava molto elevata (circa il 15%), e di questi il 15% aveva un Gleason score ≥ 7 . Nell'ambito dello stesso studio sono state

anche calcolate le caratteristiche operative del PSA (sensibilità, specificità e curva ROC)⁽⁴⁾. Gli autori concludono che non esiste un valore soglia del PSA che abbia simultaneamente un'alta sensibilità ed un'alta specificità per lo screening del carcinoma prostatico, ma che piuttosto esiste un continuum di rischio a tutti i valori di PSA.

Inoltre, e questo è un aspetto di particolare rilevanza, il test PSA non permette di distinguere i tumori prostatici a decorso indolente dai tumori prostatici aggressivi. Oggi è noto infatti che il tumore della prostata non rappresenta un'unica entità, dal momento che la maggior parte di questi tumori (diagnosticati attraverso lo screening) ha un decorso indolente, a lenta progressione, e non porta a morte il paziente. Diversi studi autoptici hanno ad esempio dimostrato un'elevatissima frequenza di tumori prostatici diagnosticati all'autopsia in pazienti deceduti per altre cause, con stime che vanno da circa il 40% negli uomini di 40-50 anni a oltre il 70% negli uomini di 70-79 anni⁽⁵⁾.

Gli studi che hanno valutato l'efficacia dello screening con PSA hanno utilizzato diversi valori di cut-off, più spesso compresi tra 2,5 e 4 ng/ml; l'uso di valori più bassi di cut-off aumenterebbe la probabilità di un test PSA falsamente positivo (non si individuerebbe un tumore alla successiva biopsia) ed il rischio di sovradiagnosi, in quanto alla successiva biopsia si individuerebbe più facilmente un tumore a decorso indolente, che non sarebbe mai stato diagnosticato in assenza del test e non avrebbe mai dato problemi al paziente. L'uso di valori di cut-off più elevati ridurrebbe questi rischi ma esporrebbe al contrario ad un maggior rischio di un risultato falsamente negativo. Sono allo studio molti altri test, ma ad oggi nessuno di essi ha dimostrato una miglior performance rispetto al solo PSA, tale da renderlo utilizzabile nella pratica routinaria al di fuori di un contesto di ricerca.

I trial randomizzati sull'efficacia dello screening per il tumore della prostata

Un secondo criterio che dovrebbe essere soddisfatto prima dell'implementazione di un programma di screening di popolazione è legato all'esistenza di studi clinici randomizzati che abbiano dimostrato un beneficio clinico (in termini di riduzione della morbidità o mortalità) dello screening.

Sono ad oggi disponibili i risultati di due grandi studi prospettici controllati randomizzati che hanno valutato l'efficacia del programma di screening, uno condotto in Europa (The European Randomized Study of Screening of Prostate Cancer, ERSPC trial) e l'altro negli USA (The

Prostate, Lung, Colorectal and Ovary Cancer, PLCO trial). Entrambi gli studi hanno valutato come evento d'interesse primario la mortalità tumore specifica.

Nello studio PLCO sono stati inclusi 76.685 uomini di età 55-74 anni, reclutati tra il 1993 e il 2001. Lo screening veniva eseguito mediante dosaggio annuale del PSA per 6 anni e una DRE per 4 anni; la compliance è stata pari a circa l'85%. Il gruppo di controllo veniva seguito mediante "usual care"; questa poteva includere anche lo screening con PSA, come consigliato da alcune organizzazioni; la frequenza di screening nel gruppo di controllo è variata dal 40 al 52% per il test PSA e dal 41 al 46% per la DRE.

Dopo 7 anni di follow-up, l'incidenza di tumore della prostata era elevato e significativamente superiore nel braccio in screening (116 per 10.000 persone/anno, $n=2.820$ tumori) rispetto al braccio di controllo (95 per 10.000 persone/anno, $n=2.322$ tumori), con un rapporto di tassi di 1,22 (IC 95% 1,16-1,29). Al contrario, il numero di morti per tumore della prostata era molto basso e non vi erano differenze tra i due gruppi; si erano verificati 50 decessi per tumore della prostata (2,0 per 10.000 persone/anno) nel gruppo in screening e 44 decessi (1,7 per 10.000 persone/anno) nel gruppo controllo (rapporto di tassi: $RR=1,13$ IC 95% 0,75-1,70)⁽⁶⁾. Il recente aggiornamento dei risultati dello studio PLCO, dopo un follow-up medio di 13 anni, conferma i risultati delle prime analisi ad interim; gli autori concludono che dopo un follow-up di 13 anni non vi era evidenza di un beneficio dello screening organizzato annuale sulla mortalità per tumore della prostata rispetto al braccio di controllo che effettuava uno screening opportunistico (non organizzato)⁽⁷⁾.

Il trial europeo (ERSPC), condotto in 7 paesi, ha incluso un numero maggiore di uomini (182.000) rispetto al trial condotto negli USA. Lo screening consisteva nel dosaggio del PSA in media ogni 4 anni; la compliance è stata dell'82%. I partecipanti erano stati reclutati a partire dai primi anni '90, ed avevano un'età di 50-74 anni. I primi risultati pubblicati riguardano solo il cosiddetto "age core", cioè il gruppo predefinito di partecipanti che comprendeva i soggetti di età compresa tra 55 e 69 anni ($n=162.243$). L'incidenza cumulativa di tumore della prostata era stata dell'8,2% nel gruppo screening ($n=5.990$) e del 4,8% nel gruppo controllo ($n=4.307$). Dopo un follow-up medio di 9 anni si erano verificati 214 e 326 decessi per tumore della prostata rispettivamente nel gruppo sottoposto a screening e in quello di controllo ($RR=0,80$ IC 95% 0,65-0,98; $P=0,04$). Dai risultati dello studio si evince che, per evitare una morte dovuta al cancro della prostata, sia necessario sottoporre a screening 1.410 uomini e trattare 48 soggetti per 10 anni. La conclusione degli autori è che lo screening con

PSA riduce il rischio di morte per tumore della prostata del 20% ma è associato ad un elevato rischio di sovradiagnosi⁽⁸⁾. Il più recente aggiornamento dei risultati dello studio ERSPC conferma la stessa riduzione del rischio di morte per tumore della prostata stimata nelle prime analisi ad interim (21%), che si mantiene sostanzialmente sovrapponibile dopo 13 anni di follow-up (RR=0,79, IC 95% 0,69–0,91, sempre nella fascia di età 55-69 anni); il risultato dopo 13 anni di follow-up permette di evincere che per evitare una morte dovuta al tumore della prostata sia necessario sottoporre a screening 781 uomini (IC 490-1929) e trattare 27 (17-66) uomini con una diagnosi di tumore. Lo studio non evidenzia invece benefici negli uomini con più di 70 anni, nei quali la mortalità per tumore della prostata era stata di 1,44 ogni 1000 persone/anno nel braccio in screening e di 1,24 ogni 1000 persone/anno nel braccio di controllo (RR=1,17, IC95% 0,82-1,66). Infine, lo studio non evidenzia nessuna differenza tra i due gruppi nella mortalità per tutte le cause (pari a 19,5 decessi ogni 1000 persone/anno nel braccio in screening e 19,6 decessi ogni 1000 persone/anno nel braccio di controllo)⁽⁹⁾. Non sono stati ad oggi pubblicati in maniera estensiva i risultati del trial ERSPC relativamente agli effetti avversi dello screening (dalla esecuzione dei test diagnostici ai trattamenti⁽¹⁰⁾).

Il rapporto tra i benefici e i rischi derivanti dallo screening di popolazione

Infine, è fondamentale che il rapporto tra i benefici derivanti dallo screening ed i danni da esso prodotti (nelle sue varie fasi, dalla esecuzione dei test diagnostici fino ai possibili trattamenti) sia favorevole.

Diverse agenzie nazionali ed internazionali deputate a condurre valutazioni di Health Technology Assessment hanno effettuato valutazioni in merito (vedi Tabella 1), ed hanno concluso che un programma di screening di popolazione per il cancro della prostata basato sul dosaggio del PSA non è raccomandato, per il rapporto sfavorevole che, allo stato delle conoscenze, esiste fra benefici ed effetti negativi (questi ultimi molto rilevanti sul piano della sovradiagnosi e del sovratrattamento). Alla medesima conclusione era peraltro arrivato anche l'Osservatorio Nazionale Screening italiano nel 2012⁽¹¹⁾, così come le Linee guida clinico-organizzative su diagnosi e trattamento del carcinoma prostatico prodotte dalla Regione Piemonte nel 2009⁽¹²⁾.

Gli autori dello stesso studio ERSPC stimano peraltro che su 1000 uomini sottoposti a screening il beneficio in termini di anni di vita guadagnati in buona salute sia molto basso (56) e non significativo⁽¹³⁾.

La più recente valutazione è quella effettuata dalla Task Force americana sulle attività di prevenzione⁽¹⁴⁾, che è ancora in forma di Draft-recommendation ma ampiamente consultabile sul sito web dell'ente (<https://screeningforprostatecancer.org/read-the-materials/>).

La USPTF ha effettuato una stima delle possibili conseguenze dell'applicazione dello screening con PSA in una ipotetica popolazione americana di 1000 uomini di età 55-69 (ovvero la fascia di età nella quale il trial ERSPC evidenzia un beneficio in termini di riduzione della mortalità).

Nel dettaglio, di questi 1000 uomini, circa 240 avranno un risultato positivo del test PSA che potrebbe indicare la presenza di un tumore della prostata; tuttavia, molti di questi uomini sapranno di avere avuto un risultato del test PSA falsamente positivo solo dopo avere effettuato la biopsia (la biopsia non individuerà un tumore); le complicanze della biopsia includono dolore, sanguinamento ed infezioni, queste ultime particolarmente difficili da trattare a causa della crescente antibiotico-resistenza. In circa 100 dei 240 uomini con PSA positivo la biopsia individuerà un carcinoma della prostata; tuttavia, una quota non irrilevante di questi tumori (stimata tra il 20 e 50%) saranno tumori a lenta crescita, che non avrebbero mai dato problemi al paziente.

Esistono oggi diverse modalità di trattamento dei tumori della prostata, che includono anche atteggiamenti attendisti (quali la Sorveglianza attiva o la Vigile attesa) in aggiunta ai trattamenti radicali immediati quali la prostatectomia o la radioterapia. La USPTF stima che, nella realtà statunitense, circa l'80% dei pazienti (n.80) sceglierà (come primo trattamento o successivamente ad un periodo di sorveglianza) un trattamento radicale, e di questi, almeno 60 pazienti avranno complicanze importanti quali incontinenza urinaria o impotenza sessuale. Si stima inoltre che circa 3 di questi 80 pazienti che hanno scelto trattamenti radicali eviterà la diffusione del tumore in altre sedi e circa 1-2 eviteranno la morte per tumore della prostata.

La raccomandazione dell'USPTF per gli uomini di età compresa tra 55 e 69 anni è dunque che la decisione di ricevere un test con PSA sia discussa tra medico e paziente, includa un'informazione adeguata e una completa comprensione di tutti i potenziali danni così come dei benefici dello screening, ed incorpori i valori e le preferenze dei pazienti. Questa è una raccomandazione di Grado C (la USPTF raccomanda di offrire in maniera selettiva il servizio ai pazienti sulla base del giudizio professionale e delle preferenze del paziente. Vi è almeno una moderata evidenza di un piccolo beneficio netto).

L'esecuzione dello screening con PSA è invece particolarmente sconsigliata negli uomini di età superiore ai 70 anni, ovvero quelli per i quali non vi sono ad oggi evidenze di un beneficio in termini di riduzione della mortalità tumore specifica sulla base dei risultati del trial ERSPC, che sarebbero dunque esposti alle conseguenze della sovradiagnosi e del sovratrattamento. La USPTF non raccomanda lo screening con PSA in questi pazienti, con una raccomandazione di Grado D (esiste una certezza da moderata ad alta che il servizio non offre un beneficio netto, in quanto i danni superano i benefici).

In sintesi, tutte le valutazioni sino ad oggi effettuate concordano sulla necessità che ai pazienti che richiedono un test PSA con finalità di screening venga fornita la più ampia ed equilibrata informazione per poter effettuare una scelta consapevole. A questo scopo è auspicabile la predisposizione di adeguati materiali informativi rivolti al pubblico.

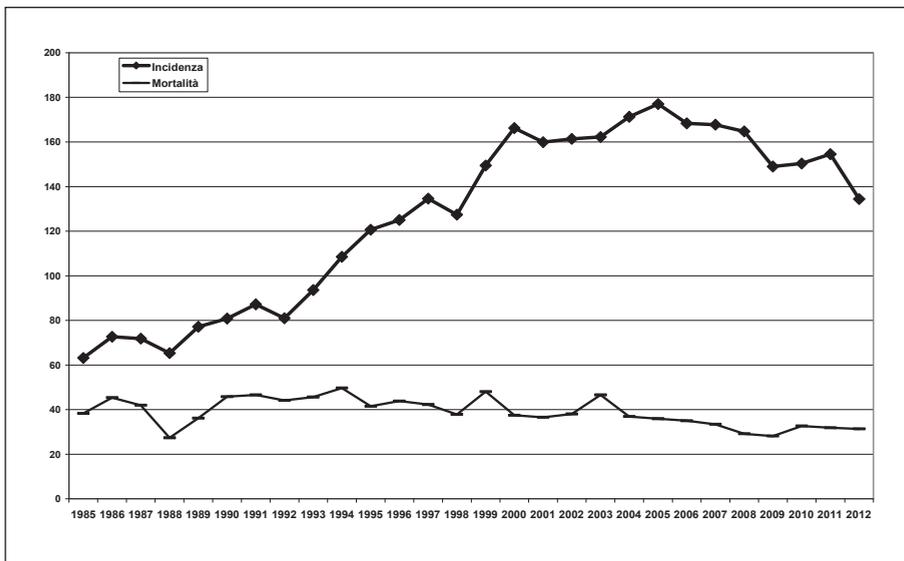


Figura 1. Andamento dell'incidenza e della mortalità (1985-2012) per tumore della prostata nei residenti del Comune di Torino. Fonte: Elaborazioni da dati del Registro Tumori Piemonte (www.cpo.it). Tassi standardizzati per 100.000 residenti.

Ente/Agenzia, anno	Raccomandazioni
HAS-ANAES (Haute Autorité de Santé) Francia, 2004 e 2012 ^(15,16)	<p>Non si raccomanda un programma di screening organizzato per il tumore della prostata nella popolazione generale, sulla base delle attuali conoscenze nemmeno in uomini a maggior rischio (per familiarità o etnia).</p> <p>Si sottolinea l'importanza di fornire agli uomini che individualmente fanno richiesta del test informazioni adeguate, anche utilizzando il materiale informativo già predisposto da ANAES nel 2004 che descrive vantaggi e svantaggi dello screening con PSA.</p>
UK National Screening Committee, 2016 ⁽¹⁾	<p>Un programma di screening sistematico di popolazione non è raccomandato.</p> <p>Le informazioni da fornire agli uomini sono quelle prodotte dal Prostate Cancer Risk Management Programme.</p>
Canadian Task Force on Preventive Health Care, Canada 2014 ⁽⁵⁾	<p>Per gli uomini di età < di 55 anni, raccomandiamo di non effettuare lo screening con PSA (Raccomandazione forte, qualità delle evidenze bassa)</p> <p>Per gli uomini di età 55-69 anni, raccomandiamo di non effettuare lo screening con PSA (Raccomandazione debole, qualità delle evidenze moderata)</p> <p>Per gli uomini di età > 69 anni, raccomandiamo di non effettuare lo screening con PSA (Raccomandazione forte, qualità delle evidenze bassa)</p>
Cancer Council Australia and Screening Subcommittee of the Australian Population Health Development Principal Committee, 2010 ⁽¹⁸⁾	<p>Gli uomini che desiderano sottoporsi al test PSA dovrebbero farlo dopo essere stati adeguatamente informati circa i benefici ed i rischi connessi allo screening e ai successivi trattamenti.</p> <p>Le attuali evidenze indicano che il test PSA non è adeguato per uno screening di popolazione, in quanto i rischi superano i benefici.</p>
USPTF (US Preventive Task Force), 2017 (Draft recommendation) ⁽¹⁴⁾	<p><i>Per gli uomini di età 55-69 anni:</i></p> <p>La USPSTF raccomanda che i medici informino i pazienti circa i potenziali benefici e danni dello</p>

	<p>screening con PSA.</p> <p>La decisione di effettuare uno screening per il tumore della prostata deve essere individuale. Lo screening offre un piccolo potenziale benefico nel ridurre il rischio di morte per tumore della prostata. Tuttavia, molti uomini saranno esposti ai potenziali rischi dello screening, che includono risultati falsi-positivi che richiedono ulteriori test diagnostici come la biopsia, sovradiagnosi, sovratrattamento e potenziali complicanze dei trattamenti, come incontinenza e impotenza. La USPSTF raccomanda di individualizzare il processo decisionale dopo discussione con i medici, in maniera tale che ogni uomo abbia l'opportunità di comprendere i potenziali benefici e danni dello screening, ed incorpori i suoi valori e le sue preferenze in questa decisione. (Raccomandazione di grado C).</p> <p><i>Per gli uomini di 70 anni e oltre:</i></p> <p>La USPTF raccomanda di non eseguire lo screening. (Raccomandazione di grado D).</p>
--	--

Tabella 1. Sintesi delle conclusioni delle valutazioni effettuate dalle principali Agenzie di Health Technology Assessment internazionali o da Enti Governativi.

Principali vantaggi	Principali inconvenienti
- Se il risultato è normale, ciò potrà rassicurare chi lo ha effettuato.	- Il test può condurre a un falso negativo e rassicurare a torto chi lo ha effettuato.
- Permette di individuare il tumore prima che i sintomi si manifestino.	- Può dare ansia ed indurre l'effettuazione di esami medici inutili.
- Consente di individuare il tumore quando si trova in uno stadio precoce, cosa che potrebbe permettere di iniziare prima un trattamento.	- Può individuare tumori di lenta evoluzione o forme tardive, per i quali non sarebbe stata necessaria nessuna cura.
- Se il trattamento è efficace, può permettere di evitare le conseguenze di un tumore in stadio metastatico o una morte prematura.	- I trattamenti del tumore hanno effetti secondari che possono influire sulla vita quotidiana.
	- Il trattamento può, in alcuni casi, non essere efficace.

Tabella 2. Sintesi dei principali vantaggi e svantaggi derivanti dall'esecuzione di un test di screening basato sul PSA. Modificato da: HAS-ANAES 2004⁽¹⁵⁾, LG Prostata Regione Piemonte.⁽¹²⁾

BIBLIOGRAFIA

1. UK National Screening Committee. *Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme*.
<https://www.gov.uk/government/publications/evidence-review-criteria-national-screening-programmes/criteria-for-appraising-the-viability-effectiveness-and-appropriateness-of-a-screening-programme>.
2. Postma R, Schröder FH. *Screening for prostate cancer*. Eur J Cancer. 2005;41:825-833.
3. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr. *Prevalence of prostate cancer among men with a prostate specific antigen level < or = 4.0 ng per milliliter*. N Engl J Med. 2004;350:2239-2246.
4. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Lucia MS, Goodman PJ, Crowley JJ, Parnes HL, Coltman CA Jr. *Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower*. JAMA. 2005;294:66-70.
5. Canadian Task Force on Preventive Health Care. *Recommendations on screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test*. CMAJ. 2014;186:1225-1234.
<http://canadiantaskforce.ca/guidelines/published-guidelines/prostate-cancer/>.
6. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB, Kramer BS, Izmirlian G, Miller AB, Pinsky PF, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD; PLCO Project Team. *Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial*. N Engl J Med. 2009;360:1310-1319.
7. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Isaacs C, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Ragard LR, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hsing AW, Izmirlian G, Pinsky PF, Kramer BS, Miller AB, Gohagan JK, Prorok PC; PLCO Project Team. *Prostate Cancer Screening in the Randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: Mortality Results after 13 Years of Follow-up*. J Natl Cancer Inst. 2012;104:125-132.
8. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Määttänen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A; ERSPC Investigators. *Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study*. N Engl J Med. 2009;360:1320-1328.
9. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Määttänen L, Lilja H, Denis LJ, Recker F, Paez A, Bangma CH, Carlsson S, Puliti D, Villers A, Rebillard X, Hakama M, Stenman UH, Kujala P, Taari K, Aus G, Huber A, van der Kwast TH, van Schaik RH, de Koning HJ, Moss SM, Auvinen A; ERSPC Investigators. *Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up*. Lancet. 2014;384:2027-2035.
10. Haines IE, Ablin RJ, Miklos GL. *Screening for prostate cancer: time to put all the data on the table*. BMJ. 2016;353:i2574.

CARCINOMA DELLA PROSTATA: LA TERAPIA CHIRURGICA

Giovanni Muto¹, Alessandro Giacobbe², Gian Luca Muto³

¹ Professore ordinario di Urologia, Dipartimento di Urologia, Campus Bio-Medico di Roma; Corso Chieri, 29 int 5, 10132 Torino

² S.C. Urologia Ospedale S. G. Bosco, Torino

³ S.C. Urologia A.O.U. Careggi, Firenze

Mail: g.muto@unicampus.it

Parole chiave: *Prostata*
Neoplasia prostata
Prostatectomia radicale
Disfunzione erettile
Continenza urinaria

Key words: *Prostate*
Prostate cancer
Radical prostatectomy
Erectile dysfunction
Urinary continence

Riassunto

La prostatectomia radicale (RP) è ancora l'intervento chirurgico più comune per il trattamento del cancro della prostata localizzato. La Risonanza Magnetica multiparametrica (mpMRI) fornisce immagini morfologiche ad elevata risoluzione spaziale e funzionale e consente una buona stadiazione locale. In caso di pazienti con malattia di rischio intermedio o alto, la mpMRI può aiutare il chirurgo a decidere se effettuare una tecnica “nerve sparing”. Negli ultimi anni, la prostatectomia laparoscopica e, in particolare, la prostatectomia radicale robot assistita (RALP), sono aumentate di popolarità. In un recente articolo di revisione, nessuna superiorità è stata trovata per una tecnica in termini di risultati oncologici e funzionali, e gli autori hanno concluso che non c'è motivo per cui un chirurgo che ha eccellenti risultati con una tecnica debba modificare approccio

Abstract

Radical prostatectomy (RP) is still the most common surgical approach for the treatment of localised prostate cancer. Multiparametric Magnetic Resonance (mpMRI) provides morphological images with high spatial and functional resolution and allows good local staging. In intermediate or high risk disease, mpMRI can help the surgeon decide whether to perform a nerve sparing technique. In recent years, aside from the established open retropubic, conventional laparoscopic prostatectomy and, especially, robotic assisted radical prostatectomy (RALP) are increasing in popularity. In a recent review article, no superiority was found for a certain technique, and the authors concluded that there is no reason for which a surgery that has excellent results with a technique must modify approach

In Italia, la neoplasia della prostata è il tumore più frequente e rappresenta il 19% di tutti i tumori diagnosticati negli uomini, escludendo i carcinomi della cute. Nel 2016 erano attesi circa 35.000 nuovi casi. L'incidenza del carcinoma prostatico ha mostrato un trend in crescita fino al 2003 e successivamente un andamento in diminuzione. Il tumore della prostata, pur trovandosi al primo posto per incidenza tra gli uomini, occupa il terzo posto nella scala della mortalità (8% sul totale dei decessi oncologici). La sopravvivenza nei pazienti che hanno avuto una diagnosi di carcinoma prostatico è in crescita e si attesta intorno all'88.6% a 5 anni dalla diagnosi⁽¹⁾.

E' possibile effettuare una suddivisione dei pazienti in classi di rischio (classificazione prognostica) di cui la più utilizzata è quella proposta da D'Amico nel 1998⁽²⁾. Per classe di rischio si intende il raggruppamento di pazienti ottenuto grazie alla combinazione di più fattori prognostici (ognuno importante ed indipendente) per quantizzare il rischio di recidiva biochimica dopo trattamento chirurgico o radioterapico. La classificazione delle classi di rischio dell'Associazione Europea di Urologia (EAU) si basa sulla classificazione di D'Amico ma prevede 4 classi di rischio:

- **Basso rischio** (PSA < 10 ng/mL e Gleason Score < 7 – grado ISUP 1 - e cT1-2a)
- **Rischio Intermedio** (PSA 10-20 ng/mL o Gleason Score 7 – grado ISUP 2/3 - o cT2b)
- **Alto rischio** (PSA > 20 ng/mL o Gleason Score > 7 – grado ISUP 4/5 - o cT2c)
- **Localmente avanzato** (ogni valore di PSA, ogni Gleason Score, cT3-4 o cN+, ogni grado ISUP).

Dal 2016 è stata introdotta la classe di rischio “localmente avanzata”, non presente nella vecchia classificazione EAU.

L'intervento di prostatectomia radicale intende l'asportazione in blocco di prostata e vescicole seminali e la successiva anastomosi vescico-uretrale. Viene solitamente preceduto da una linfadenectomia pelvica i cui limiti di dissezione variano in funzione dell'estensione della stessa. L'obiettivo principale dell'intervento chirurgico è l'eradicazione della malattia. La selezione del paziente dipende da stadio clinico, aspettativa di vita, condizioni psico-fisiche. Secondo le indicazioni della EAU, è ritenuto candidabile ad intervento di prostatectomia radicale con intenti curativi il paziente con neoplasia di rischio basso e intermedio, con aspettativa di vita >10 anni (livello di evidenza 1b e grado di raccomandazione A).

In casi altamente selezionati è possibile risparmiare il bundle vascolo nervoso mono o bilateralmente (tecnica nerve sparing). I nervi responsabili dell'erezione prendono origine dal plesso pelvico o plesso ipogastrico inferiore che è localizzato sulle pareti laterali del piccolo bacino. Quest'ultimo riceve fibre nervose dal plesso ipogastrico superiore, localizzato davanti alla biforcazione dell'aorta addominale e responsabile dell'ejaculazione. Dal plesso pelvico originano ulteriori fibre nervose che decorrono in stretta contiguità della parete rettale anteriore, nello spazio tra il retto posteriormente e la prostata anteriormente, per formare i nervi cavernosi, fondamentali nel controllo dell'erezione. Nella sede delle vescicole seminali, le fibre costituenti le branche nervose formano un fascio più consistente che decorre posterolateralmente alla prostata e anterolateralmente al retto. Il plesso pelvico si sfocchia sulla parete anterolaterale del retto con vari gangli contenenti approssimativamente almeno 20 cellule nervose. La parte superiore del plesso viene chiamato "plesso vescicale" mentre la parte inferiore prende il nome di "plesso prostatico". Il bundle vascolo nervoso (NVB) che prende origine dal plesso prostatico è contenuto tra i foglietti della fascia periprostatica. Il NVB decorre a circa 1.5 mm posterolateralmente alla prostata verso la base e 3 mm verso l'apice. In verità, le evidenze attuali sulle strutture anatomiche del bacino suggeriscono che i NVB non sono limitati ad un solo "bundle" dorsolaterale ma sono costituiti da nervi periprostatici di distribuzione variabile, con un'elevata percentuale di questi nervi in una posizione ventrolaterale e dorsale. Inoltre, è probabile che il corso del NVB si differenzia dal corso effettivo del nervo cavernoso e può seguire un corso assiale (attraverso lo spazio pararettale e il muscolo rettouretrale). Pertanto, il muscolo rettouretrale deve essere gestito attentamente per prevenire lesioni al nervo cavernoso.

Tali osservazioni hanno portato a vari raffinamenti e modifiche di tecnica nerve sparing, per raggiungere livelli di efficacia sempre più elevati. L'introduzione della tecnica intrafasciale prevede la conservazione della fascia periprostatica e dei nervi. La tecnica nerve sparing (intrafasciale o interfasciale) può essere indicata a pazienti che hanno una buona performance sessuale pre operatoria e che hanno un basso rischio di malattia extracapsulare: stadio T1c, PSA < 10 ng/ml, Gleason score < 7 (livello di evidenza 2b e grado di raccomandazione B).

In uno studio pubblicato nel 2010, Stolzenburg et al hanno riportato la propria esperienza di Prostatectomia radicale laparoscopica nerve sparing (nsEERPE) in una serie di 150 casi. Funzione erettile sufficiente per il rapporto sessuale con o senza l'uso di inibitori fosfodiesterasi-5 (PDE-5) è

stata osservata nel 89.7% dei pazienti più giovani (età non superiore a 55 anni), l'81.1% dei pazienti tra 55-65 anni, e il 61,9% dei pazienti di età superiore a 65 a 12 mesi postoperatori. Nello studio vengono confrontati l'efficacia ed i risultati oncologici e funzionali del nSEERPE con la tecnica interfasciale. Prendendo in considerazione i risultati oncologici, l'incidenza di stadio T3 era più alta nel gruppo sottoposto a tecnica interfasciale. Margini chirurgici positivi (PSM) era 9% e 9.5% per il gruppo intrafasciale e interfasciale rispettivamente. A 12 mesi, il grado di PSA libero da recidiva era 87.8% per gruppo intrafasciale e 93.9% per gruppo interfasciale⁽³⁾.

In caso di pazienti con malattia di rischio intermedio o alto, l'esecuzione di una RM prostata multiparametrica (mpMRI) può aiutare il chirurgo a decidere se effettuare una tecnica "nerve sparing". Negli ultimi anni sono stati fatti progressi enormi nell'imaging della prostata grazie alla mpMRI, che fornisce immagini morfologiche a elevata risoluzione spaziale (<1mm) e funzionali, con informazioni su cellularità e vascolarizzazione di eventuali lesioni. La metodica è rappresentata dall'associazione di differenti tecniche di studio rappresentate da: studio morfologico per la valutazione dell'anatomia della ghiandola e della lesione; studio di Spettroscopia a idrogeno per la valutazione metabolica della ghiandola e della lesione; studio di Diffusione per la valutazione del grado di proliferazione e di danno cellulare della lesione; studio di Perfusiones acquisito durante somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto paramagnetico per la valutazione della vascolarizzazione della lesione. La mpMRI è in grado di stabilire l'estensione extracapsulare della/e lesione/i, sempre in base a criteri della metodica e, pertanto, contribuisce a migliorare la stadiazione loco-regionale^(4,5). E' possibile, infatti, determinare la presenza di tessuto patologico all'interno e/o all'esterno della ghiandola. Il limite della metodica rimane la microinfiltrazione quantificabile con 1-2 mm. I criteri utilizzati per stabilire l'estensione extracapsulare di malattia alle immagini T2 pesate MRI, sono: profilo capsulare irregolare, interruzione del profilo capsulare, estensione al grasso periprostatico, contatto della neoplasia con la capsula > 12 mm, obliterazione dell'angolo vescico prostatico, asimmetria o interessamento del NVB. Valutando questi criteri, la T2 MRI ha una sensibilità che varia dal 29% all'80% nelle varie casistiche e una Specificità di 47-100%^(6,7). La mpMRI migliora nettamente questi dati, con una Sensibilità 82.4% (che arriva fino a 92.3% in Neoplasia di alto rischio) e una Specificità di 87.2% (che arriva fino a 93.1% in neoplasia di alto rischio)⁽⁸⁾.

Nella valutazione dell'interessamento delle vescicole seminali, la T2 MRI ha una sensibilità che varia dal 22% al 77% e Specificità 80-99%^(6,9). Anche in questo caso, la mMRI migliora questi dati: sensibilità 92%, Specificità

98%, Accuratezza 97%⁽¹⁰⁾. In pazienti con Neoplasia prostatica localizzata di alto rischio e aspettativa di vita > 10 anni, l'intervento di Prostatectomia Radicale può essere consigliato in un setting multimodale: il medesimo approccio può essere seguito per pazienti con neoplasia prostatica localmente avanzata (cT3a, cT3b-cTa N0 o N1) e aspettativa di vita > 10 anni. Nel caso in cui non sia possibile eseguire una tecnica nerve sparing, per stadio di malattia localmente avanzato in cui sarebbe troppo alto il rischio di avere margini positivi, al fine di ridurre la morbilità sessuale di questi pazienti, abbiamo trasposto alcuni concetti base di innesto del nervo all'urologia, applicandoli alla prostatectomia radicale con risultati incoraggianti.

E' possibile eseguire un trapianto di nervo surale che, asportato dalla gamba del paziente (contemporaneamente all'asportazione radicale di tutta la prostata neoplastica) viene innestato (nerve grafting) con tecnica neuro-microchirurgica. Il nervo surale, localizzato nella parte inferiore della gamba, è un cosiddetto "nervo sensitivo", la cui asportazione non comporta alcuna alterazione della motilità del piede, né delle singole dita del piede stesso, ma solo una ridotta sensibilità del quinto dito del piede (dito mignolo). Il segmento del nervo surale interposto dovrebbe fornire un "ponte" che guida la reinnervazione, stimata in circa 1 mm / die, per coprire un gap di 3 - 4 cm. Tale tecnica è stata ideata dalle Scuole Americane Urologiche nel 1992 ed utilizzata quasi esclusivamente nei centri di alta specializzazione nella chirurgia dei tumori prostatici. La percentuale di successo del trapianto microchirurgico di nervo surale, cioè la ricomparsa di erezioni spontanee sufficientemente valide per ottenere un rapporto sessuale, varia nelle più importanti casistiche mondiali dall'11 al 68%^(11,12,13). Nella Nostra esperienza iniziale di 25 casi, il recupero della potenza sessuale dopo intervento di Prostatectomia Radicale non ha dato risultati eccellenti, per cui abbiamo abbandonato tale tecnica.

L'incidenza di morbidità iatrogena associata all'intervento di Prostatectomia retropubica radicale con tecnica open (RRP) ha portato alla ricerca di trattamenti meno invasivi per migliorare sia i risultati oncologici che funzionali. Nel 1992 veniva eseguito il primo intervento di prostatectomia radicale laparoscopica (LRP) e nel 2001 è stato pubblicato il primo report di Prostatectomia laparoscopica robot assistita (RALP) da parte di Binder e Kramer⁽¹⁴⁾. La tecnologia laparoscopica prima e robotica dopo avrebbero dovuto portare a migliori risultati funzionali e oncologici ma non esistono ancora oggi prove di alta qualità e pertanto la RRP resta la tecnica gold standard. Nessuno studio comparativo riguardante le 3 metodiche è stato pubblicato. Attualmente, pur considerando che i parametri presi in

esame spesso non concordano, non sembrano esserci evidenti differenze in termini di recupero della continenza urinaria a 3-6-12-e 24 mesi⁽¹⁵⁾. Il recupero della potenza sessuale con tecnica Open, Laparoscopica e Robotica varia dal 10-93% nelle casistiche pubblicate. Sono studi difficilmente confrontabili per i differenti metodi di analisi della funzionalità sessuale pre e post operatoria.

Ad oggi non sembrano emergere differenze tra le 3 metodiche. In uno studio non randomizzato viene evidenziata una possibile ripresa più precoce eseguendo la RALP versus la RRP⁽¹⁵⁾. Forse nessun altro argomento attuale ha attirato tanta attenzione, controversie e dibattiti nella comunità urologica, così come la RALP contro la RRP. Nel 2016 è stato pubblicato su Lancet uno studio randomizzato controllato di fase 3, in cui gli Autori hanno confrontato risultati oncologici e funzionali della RALP versus RRP. Tra il 2010 e il 2014, 326 uomini affetti da neoplasia prostatica sono stati arruolati: 157 sottoposti a RALP e 169 sottoposti a RRP. Il punteggio per la valutazione della funzione urinaria non differiva significativamente fra i 2 gruppi 6 settimane dopo intervento (74.50 vs 71.10; p=0.09) o 12 settimane post intervento (83.80 vs 82.50; p=0.48). Il punteggio per la valutazione della funzione sessuale non differiva significativamente fra i 2 gruppi 6 settimane dopo intervento (30.70 vs 32.70; p=0.45) o 12 settimane post intervento (35.00 vs 38.90; p=0.18). Anche sul fronte dei risultati oncologici non c'erano differenze significative fra i 2 gruppi: margini chirurgici positivi (15 [10%] nel gruppo sottoposto a RRP vs 23 [15%] nel gruppo sottoposto a RALP. 14 pazienti (9%) sottoposti a RRP versus 6 pazienti (4%) sottoposti a RALP hanno avuto complicanze post operatorie (p=0.052). Gli Autori concludevano lo studio asserendo che il paziente dovrebbe valutare il chirurgo in rapporto alla tecnica chirurgica e non solo la tecnica chirurgica fine a se stessa⁽¹⁶⁾. Alla medesima conclusione giungevano gli Autori di una review pubblicata nel 2009⁽¹⁵⁾: i dati di questa review sistematica non dimostrano la superiorità di una tecnica chirurgica in termini di risultati oncologici e funzionali; non c'è motivo per cui un chirurgo che ha eccellenti risultati con una tecnica debba modificare approccio. Se si valuta la Learning curve, sono necessari 250-300 intervento di LRP per ridurre sensibilmente il tasso di complicanze⁽¹⁷⁾. 50 casi sono necessari per ridurre perdite di sangue e necessità di emotrasfusione dopo RALP, 150 casi per ridurre il tasso di complicanze dopo RALP⁽¹⁸⁾. I tempi di degenza ospedaliera sono ridotti dopo tecnica mini invasiva rispetto alla tecnica open (1.2 giorni dopo tecnica mini invasiva versus 3.5 giorni dopo tecnica open); simili sono i giorni necessari di convalescenza⁽¹⁹⁾. Se, infine, si prende in considerazione il dato economico legato ai costi della procedura, la tecnica open ha un indiscusso

vantaggio rispetto alle tecniche mini invasive. Sicuramente i costi dipendono da caratteristiche della struttura, utilizzo di materiali differenti, abilità chirurgica, numero interventi/anno, eventuali terapie di salvataggio (ecc. ecc.).

In conclusione, l'intervento di Prostatectomia Radicale ha un indiscusso vantaggio nella stadiazione patologica. Le 3 diverse tecniche (open, laparoscopica, robotica) sono sovrapponibili in termini di risultati oncologici e funzionali e non c'è motivo per cui un chirurgo che ha eccellenti risultati con una tecnica debba modificare approccio

BIBLIOGRAFIA

1. Antoni S, Soerjomataram I, Møller B, Bray F, Ferlay J. *An assessment of GLOBOCAN methods for deriving national estimates of cancer incidence*. Bull World Health Organ. 2016 Mar 1;94:174-184.
2. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, Litwin MS, Latini DM, Du Chane J, Carroll PR. *The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy*. J Urol. 2005 Jun;173:1938-1942.
3. Stolzenburg JU, Kallidonis P, Minh D, Dietel A, Häfner T, Rabenalt R, Sakellariopoulos G, Ganzer R, Paasch U, Horn L C, and Evangelos Liatsikos. *A Comparison of Outcomes for Interfascial and Intrafascial Nerve-sparing Radical Prostatectomy*. Urology. 2010 Sep;76:743-748.
4. Jager GJ, Ruijter ET, van de Kaa CA, de la Rosette JJ, Oosterhof GO, Thornbury JR, Barentsz JO. *Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology*. AJR Am J Roentgenol. 1996 Apr; 166: 845-852.
5. Cornud F, Flam T, Chauveinc L, Hamida K, Chrétien Y, Vieillefond A, Hélénon O, Moreau JF. *Extraprostatic spread of clinically localized prostate cancer: factors predictive of pT3 tumor and of positive endorectal MR imaging examination results*. Radiology. 2002 Jul; 224: 203-210.
6. Wang L, Zhang J, Schwartz LH, Eisenberg H, Ishill NM, Moskowitz CS, Scardino P, Hricak H. *Incremental value of multiplanar cross-referencing for prostate cancer staging with endorectal MRI*. AJR Am J Roentgenol. 2007. Jan;188(1):99-104.
7. Rørvik J, Halvorsen OJ, Albrektsen G, Erslund L, Daehlin L, Haukaas S. *MRI with an endorectal coil for staging of clinically localised prostate cancer prior to radical prostatectomy*. Eur Radiology. 1999; 9: 29-34.
8. Kim B, Breau RH, Papadatos D, Fergusson D, Doucette S, Cagiannos I, Morash C.. *Diagnostic accuracy of surface coil magnetic resonance imaging at 1.5 T for local staging of elevated risk prostate cancer*. Can Urol Assoc J. 2010 Aug; 4: 257-262.
9. Schnall MD, Imai Y, Tomaszewski J, Pollack HM, Lenkinski RE, Kressel HY.. *Prostate cancer: local staging with endorectal surface coil MR imaging*. Radiology.1991 Mar;178:797-802.
10. Labanaris AP, Zugor V, Takriti S, Smiszek R, Engelhard K, Nutzel R, Kuhn R. *The role of conventional and functional endorectal magnetic resonance imaging in the decision of whether to preserve or resect the neurovascular bundles during radical retropubic prostatectomy*. Scand J Urol Nephrol. 2009;43:25-31.
11. Kim ED, Nath R, Slawin KM, Kadmon D, Miles BJ, Scardino PT.. *Bilateral nerve graft during radical retropubic prostatectomy: extended follow-up*. Urology 2001;58:983-987.
12. Secin FP, Koppie TM, Scardino PT, Eastham JA, Patel M, Bianco FJ, Tal R, Mulhall J, Disa JJ, Cordeiro PG, Rabbani F.. *Bilateral cavernous nerve interposition grafting during radical retropubic prostatectomy: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience*. J Urol. 2007;177:664-668.

13. Nelson BA, Chang SS, Cookson MS, Smith JA Jr. *Morbidity and efficacy of genitofemoral nerve grafts with radical retropubic prostatectomy*. Urology. 2006;65(4):789-92
14. Binder J, Kramer W. *Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy*. BJU Int. 2001 Mar;87:408-410.
15. Ficarra V¹, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, Guazzoni G, Guillonneau B, Menon M, Montorsi F, Patel V, Rassweiler J, Van Poppel H.. *Retropubic, laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy: A systematic review and cumulative analysis of comparative studies*. Eur Urol. 2009;55:1037-1063.
16. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, Dungleison N, Carter R, Williams S, Payton DJ, Perry-Keene J, Lavin MF, Gardiner RA. *Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study*. Lancet. 2016; 388: 1057–1066.
17. Rassweiler J, Schulze M, Teber D, Seemann O and Frede T. *Laparoscopic Radical Prostatectomy: functional and oncological outcomes*. Curr Opinion in Urology. 2004; 14:75-82.
18. Ou YC, Yang CR, Wang J, Yang CK, Cheng CL, Patel VR and Tewari AK. *The learning curve for reducing complications of robotic-assisted laparoscopic radicale prostatectomy by a single surgeon*. BJU Int. 2011 Aug;108:420-425.
19. Menon, M., Shrivastava, A., Tewari, A. *Laparoscopic Radical Prostatectomy: Conventional and Robotic*. Urology. 2005 Nov;66(5 Suppl):101-104.

PIASTRINE E TUMORI

Giacomo Tamponi[†]

Consulente in Ematologia presso IEO, Milano

Parole chiave: *Piastrine*
Neoplasie
Fattori coagulazione

Key words: *Platelets*
Cancer
Coagulation factor

Riassunto

La relazione tra piastrine e tumori è nota fin dalla metà del secolo scorso. Lo studio delle piastrine consente di osservare da prospettive non ordinarie non solo l'emostasi, ma anche l'immunità innata, la cascata del complemento, l'infiammazione, le interazioni cellulari tramite citochine e molecole, la rigenerazione tissutale, le neoplasie e la capacità di metastatizzazione dei tumori. Oltre che il ruolo tradizionale nell'emostasi, le piastrine intervengono in numerosi e complessi processi fisiopatologici che riguardano *l'infiammazione, l'immunità, la proliferazione cellulare e le neoplasie*. Esistono modelli in numerose linee cellulari che dimostrano l'esistenza di un'interazione fra tali recettori piastrinici e le cellule tumorali. L'inibizione del recettore GPIIb/IIIa, recettore piastrinico del Willebrand che lega le piastrine al subendotelio, è associata ad un incremento della capacità di metastatizzazione del carcinoma polmonare. La P-selectina o CD62P, molecola di adesione, può essere espressa sia dalle cellule endoteliali, sia dalle piastrine (da qui P), incrementa l'interazione fra le cellule tumorali e le cellule endoteliali. I recettori P2Y responsabili dell'aggregazione piastrinica mediata dall'ADP contribuiscono al rilascio di VEGF dalle piastrine e sono coinvolti nel processo di metastatizzazione. Le microparticelle piastriniche influenzano l'invasività delle cellule neoplastiche e la capacità di formare metastasi. I tumori possono immettere in circolo microvescicole che esprimono Tissue Factor che può incrementare il rischio di trombosi venosa

facendo produrre fibrina sulla superficie piastrinica. Con la continua scoperta di eccitanti nuove associazioni tra piastrine e malattie infiammatorie, piastrine e tumori, piastrine e infezioni le piastrine continueranno a diventare più conosciute e viste come cellule immunitarie. Il numero delle piastrine, la diversità dei mediatori infiammatori liberati dalle piastrine e il potenziale di interazioni multiple tra piastrine e altre cellule, sia direttamente che indirettamente, aumentano l'impatto della piastrina sulle condizioni infiammatorie.

Abstract

The relationship between platelets and tumors has been known since the middle of last century. The platelet count allows non-ordinary outpatients to observe not only hemostasis, but also innate immunity, complement cascade, inflammation, cellular interactions via cytokines and molecules, tissue regeneration, neoplasia, and capacity of metastatic tumors. In addition to the traditional role in hemostasis, platelets are involved in numerous and complex physiopathological processes affecting inflammation, immunity, cell proliferation, and neoplasia. There are models in many cell lines that show the existence of an interaction between these platelet receptors and tumor cells. Inhibition of GPIb receptor, Willebrand platelet receptor binding platelets to subendothelium, is associated with an increase in lung metastatic capacity. P-selectin or CD62P, adhesion molecule, can be expressed both by endothelial cells and platelets, increases interaction between tumor cells and endothelial cells. The P2Y receptors responsible for platelet aggregation mediated by ADP contribute to the release of VEGF from the platelets and are involved in the metastatic process. Platelet microparticles affect the invasiveness of neoplastic cells and the ability to form metastases. The tumors can enter circular microvesicles that express Tissue Factor which can increase the risk of venous thrombosis by producing fibrin on the platelet surface. With the continued discovery of exciting new associations between platelets and inflammatory diseases, platelets and tumors, platelets and infections, platelets will continue to become more known and seen as immune cells. The number of platelets, the diversity of inflammatory mediators released from the platelets, and the potential for multiple interactions between platelets and other cells, both directly and indirectly, increase the platelet's impact on inflammatory conditions.

INTRODUZIONE

Giulio Bizzozero (Varese 20 marzo 1846 – Torino 8 aprile 1901) vinse il concorso per la cattedra di genio fra gli insegnati all'Università di Torino che, successivamente, sotto la sua direzione, divenne uno dei centri più importanti per la medicina. Fu poi direttore dell'Accademia militare (1898-1899), quindi membro del Consiglio Superiore di Sanità e di quello della Pubblica Istruzione. Nominato senatore, si batte in parlamento per la questione sociale e la sanità pubblica. Tra le iniziative da lui promosse e realizzate a Torino: il laboratorio di igiene, la rete idrica e fognaria, l'ospedale Amedeo di Savoia per le malattie infettive, i bagni municipali. Si dedicò anche alla prevenzione della malaria e della tubercolosi.

Dal punto di vista scientifico, Bizzozero è ricordato per i suoi importanti studi di ematologia. Ha dimostrato la funzione ematopoietica del midollo osseo e, nel 1881, comunicava all'Accademia di Medicina alcune fondamentali scoperte sulle piastrine come terzo componente morfologico del sangue e sulla loro importanza nel processo della trombosi. Bizzozero è inoltre famoso per i suoi studi sulle capacità rigenerative dei tessuti, sulla struttura del tessuto connettivo, sull'origine infettiva della tubercolosi, sulla flogosi e per la sua descrizione del processo della fagocitosi.

Le opere più importanti prodotte da Bizzozero sono senz'altro il *Corso di istologia normale* ed il rivoluzionario *Lezioni di patologia generale*, in cui basa tale scienza su ricerche sperimentali e sull'osservazione al microscopio dei processi patologici. Suo inoltre, il *Manuale di microscopia clinica*, con aggiunte riguardanti l'uso del microscopio nella medicina legale, che fu stampato in cinque edizioni e tradotto in diverse lingue.

Inoltre Bizzozero per la prima volta ha isolato nel 1893 l'*Helicobacter pylori*, nello stomaco di cani. Come spesso accade, non seppe però intuire l'importanza di quanto era davanti ai suoi occhi e così si dovette aspettare ancora quasi un secolo per capire cosa il batterio "a virgola" fosse capace di fare. La scoperta di tale batterio nella mucosa gastrica dell'uomo valse il premio Nobel a Marshal e Warren nel 2005.

Albert Einstein ha detto: *“Il genio altro non è che la capacità di osservare la realtà da prospettive non ordinarie. Mentre una persona intelligente, quando riesce a trovare un ago in un pagliaio, si ferma soddisfatta, il genio continua a cercare per trovarne un secondo, un terzo ed eventualmente un quarto”*. Questo è stato Bizzozero.

Lo studio delle piastrine consente di osservare da prospettive non ordinarie non solo l'emostasi, ma anche l'immunità innata, la cascata del complemento, l'infiammazione, le interazioni cellulari tramite citochine e

molecole, la rigenerazione tissutale, le neoplasie e la capacità di metastatizzazione dei tumori.

FUNZIONE DELLE PIASTRINE NELL'EMOSTASI

Il ruolo delle piastrine nell'emostasi è aderire e aggregare nelle aree prive di endotelio dei vasi danneggiati per fornire l'impalcatura di membrane fosfolipidiche e recettori necessari per innescare il processo coagulativo e arrestare in ultima analisi il sanguinamento. Il processo dinamico di adesione aggregazione, formazione del coagulo e riparazione deve essere finemente regolato al fine di prevenire eventi trombotici.

La formazione del coagulo dipende dall'adesione delle piastrine alla superficie dei vasi privi di endotelio attraverso la glicoproteina (GP)Ib-V-IX e il von Willebrand factor (VWF). A seguito di tale adesione le piastrine si attivano attraverso l'interazione fra le glicoproteine GPVI e GPIa-IIa e il collagene esposto della matrice extracellulare.

Il risultato di tale attivazione è l'adesione stabile delle piastrine e l'aggregazione attraverso il legame della glicoproteina GPIIb-IIIa col fibrinogeno e il fattore vonWillebrand. Le piastrine cambiano forma e sviluppano pseudopodi, modificano le caratteristiche della membrana fosfolipidica e infine liberano dagli alfa-granuli proteine adesive come il fibrinogeno, il VWF, la fibronectina, la trombospodina, la vitronectina, i fattori della coagulazione come i fattore V,X XI e XIII, il plasminogeno, i fattori di crescita come il PDGF, il TGF- β , EGF IGF, i fattori angiogenetici come il VEGF, e gli inibitori delle proteasi come ad esempio l'a2-antiplasmina. La degranolazione dei granuli densi porta inoltre alla liberazione dell'ADP e al proseguimento del processo di aggregazione piastrinica.

La funzione delle piastrine può inoltre essere inibita da una serie di farmaci con meccanismi d'azione diversi sia recettoriali, sia enzimatici sia paracrini: l'inibizione irreversibile della cicloossigenasi-1 da parte dell'aspirina blocca la produzione di trombossano A2, l'inibizione del recettore dell'ADP da parte di farmaci come la ticlopidina, il clopidogrel, il prasugrel, l'inibizione della glicoproteina Iib/IIIa da parte dell'anticorpo monoclonale Abciximab. Tutti questi farmaci sono in uso nella pratica clinica e a secondo delle patologie cardiovascolari in atto trovano il loro uso più appropriato.

Nella tabella 1 sono indicati i principali agenti terapeutici col proprio target:

LE PIASTRINE OLTRE L'EMOSTASI

Oltre che il ruolo tradizionale nell'emostasi, le piastrine intervengono in numerosi e complessi processi fisiopatologici che riguardano *l'infiammazione, l'immunità, la proliferazione cellulare e le neoplasie*.

Per quanto riguarda le **neoplasie** i meccanismi patogenetici attraverso i quali le piastrine ed i tumori interagiscono sono molteplici (Figura 1).

L'attivazione della glicoproteina IIb/IIIa da parte del fibrinogeno è uno step fondamentale nella formazione di un coagulo resistente. Esistono modelli in numerose linee cellulari che dimostrano l'esistenza di un'interazione fra tali recettori piastrinici e le cellule tumorali. E' stato inoltre dimostrato in vivo che l'inibizione farmacologica di tale recettore comporta una minore capacità di metastatizzazione del carcinoma polmonare.

L'inibizione del recettore GPIIb, recettore piastrinico del Willebrand che lega le piastrine al subendotelio, è associata ad un incremento della capacità di metastatizzazione del carcinoma polmonare mentre in modelli sperimentali di topi difettivi per tale recettore le cellule tumorali polmonari dimostrano una minore capacità di metastatizzazione.

La P-selectina o CD62P, molecola di adesione, può essere espressa sia dalle cellule endoteliali, sia dalle piastrine (da qui P). In assenza di flogosi, la P-selectina è espressa a livello di granuli di secrezione intracellulari, non risultando quindi esposta sul versante extracellulare. In caso di infiammazione, il rilascio di mediatori chimici stimola la traslocazione della P-selectina sulla superficie cellulare, ora disponibile all'interazione con i ligandi leucocitari. Interviene nelle interazioni fra piastrine e leucociti e contribuisce all'attivazione dei leucociti. In modelli in vitro è stato dimostrato che la P-selectina incrementa l'interazione fra le cellule tumorali e le cellule endoteliali attraverso i carboidrati sialilati e fucosilati. In modelli animali dove la P-Selectina viene inibita è difettiva la capacità di metastatizzazione delle cellule di melanoma. I recettori P2Y responsabili dell'aggregazione piastrinica mediata dall'ADP contribuiscono al rilascio di VEGF dalle piastrine e sono coinvolti nel processo di metastatizzazione.

La trombina che si forma alla fine della cascata coagulativa, potente aggregante piastrinico, è in grado di attivare sulle stesse i PAR. Sono stati identificati quattro recettori attivati da proteasi (PAR) in molti tessuti. Tali recettori appartengono alla superfamiglia dei recettori accoppiati a proteine G.

Nel caso della trombina, l'attivazione avviene a seguito di un taglio proteolitico (operato dalla trombina) di un dominio extracellulare N-terminale del recettore stesso. Dal legame della trombina con suddetti recettori deriverebbero gli effetti della trombina sulle piastrine.

Si ritiene, inoltre, che l'attivazione di tali recettori contribuisca oltre che all'emostasi e alla trombosi, anche all'infiammazione e ad altri tipi di risposta al danno tissutale. Possibile anche un ruolo nell'angiogenesi. L'inattivazione del recettore della trombina si verifica a seguito di un evento di fosforilazione, mentre il recupero richiede nuovamente la sintesi del recettore. I recettori PAR attivati dalla trombina rilasciano proteine con proprietà angiogeniche in vitro e promuovono metastasi in vivo.

Gli alfa granuli piastrinici contengono proteine adesive come il fibrinogeno, il Willebrand, le metalloproteasi II, la P-selectina, il fattore V ,il PF-4 ma possono svolgere anche il ruolo di catturare e accumulare proteine con attività angiogenica ed enzimi proteolitici che possono influenzare la capacità di metastatizzazione. In modelli sperimentali in vivo è stata dimostrata la capacità di mantenere l'integrità vascolare delle lesioni tumorali.

Le microparticelle piastriniche influenzano l'invasività delle cellule neoplastiche e la capacità di formare metastasi (Figura 2). Pertanto le piastrine influenzano l'equilibrio infiammatorio andando ad interagire con i granulociti, l'endotelio ed anche con i patogeni.

I tumori possono immettere in circolo microvescicole che esprimono Tissue Factor che può incrementare il rischio di trombosi venosa facendo produrre fibrina sulla superficie piastrinica.

Le piastrine sono in grado di promuovere ed incrementare alcune caratteristiche delle cellule tumorali come la capacità di produrre segnali proliferativi, la compromissione dei meccanismi apoptotici e di morte cellulare programmata, la capacità di indurre neoangiogenesi, la capacità di generare metastasi e di evadere i sistemi di sorveglianza immunitaria (Figura 3).

E' noto che i soggetti affetti da neoplasie presentano un rischio aumentato di sviluppare trombosi venose; l'incremento di rischio dipende dal tipo di tumore, da caratteristiche individuali di suscettibilità alla trombosi, dalla presenza di varianti trombofiliche e anche dai trattamenti antitumorali come chemioterapia, radioterapia, CVC; ormonoterapia, eritropoietina, agenti antiangiogenici.

Le piastrine fanno parte integrante del processo trombotico legato al tumore. Nel 2012 Stone RL. et al. hanno pubblicato sul N Engl J Med uno studio osservazionale su 619 soggetti affetti da carcinoma ovarico che ha dimostrato elegantemente che il tumore produce Inteleuchina 6 che stimola a livello epatico la produzione di trombopoietina ⁽¹⁾.

La trombopoietina in circolo provoca la piastrinosi e quindi oltre che un rischio trombotico maggiore anche una progressione di malattia più rapida

(nel modello animale murino gli agenti che riducono la conta piastrinica incrementano l'effetto antitumorale del paclitaxel). La presenza di piastrinosi è altresì associata a curve di sopravvivenza inferiori rispetto ai soggetti senza piastrinosi.

E' stato dimostrato dal gruppo olandese di Sabrkhany S. che la stimolazione dei recettori piastrini PAR 1,4 è associata al rilascio di VEGF o endostatina da parte degli α -granuli piastrinici; in particolare la stimolazione del recettore PAR-1 è associata al rilascio di VEGF e all'inibizione della secrezione di endostatina. Al contrario la stimolazione del recettore PAR-4 comporta la secrezione di endostatina e inibisce la secrezione di VEGF⁽³⁾.

CONCLUSIONI

Con la continua scoperta di eccitanti nuove associazioni tra piastrine e malattie infiammatorie, piastrine e tumori, piastrine e infezioni le piastrine continueranno a diventare più conosciute e viste come cellule immunitarie. Il numero delle piastrine, la diversità dei mediatori infiammatori liberati dalle piastrine e il potenziale di interazioni multiple tra piastrine e altre cellule, sia direttamente che indirettamente, aumentano l'impatto della piastrina sulle condizioni infiammatorie. Comprendendo meglio le funzioni di regolazione immunitaria e di trasporto di citochine delle piastrine, è probabile che potremmo capire meglio i ruoli delle piastrine in molteplici patologie infiammatorie, infettive e tumorali.

Farmaci con azione antiplastrinica

Meccanismo d'azione	Farmaco
Inibizione Cox-1	Aspirina
Recettore ADP P2Y	Clopidogrel, Ticlopidina
Recettori PARS	Dabigatran (tramite l'inibizione diretta della trombina)
Inibizione GPIIb/IIIa	Abciximab, Tirofiban, Eptifibatide
Inibizione della trombina mediata dall'antitrombina	Eparina

Tabella 1. Farmaci con azione antiplastrinica: meccanismo d'azione del farmaco.

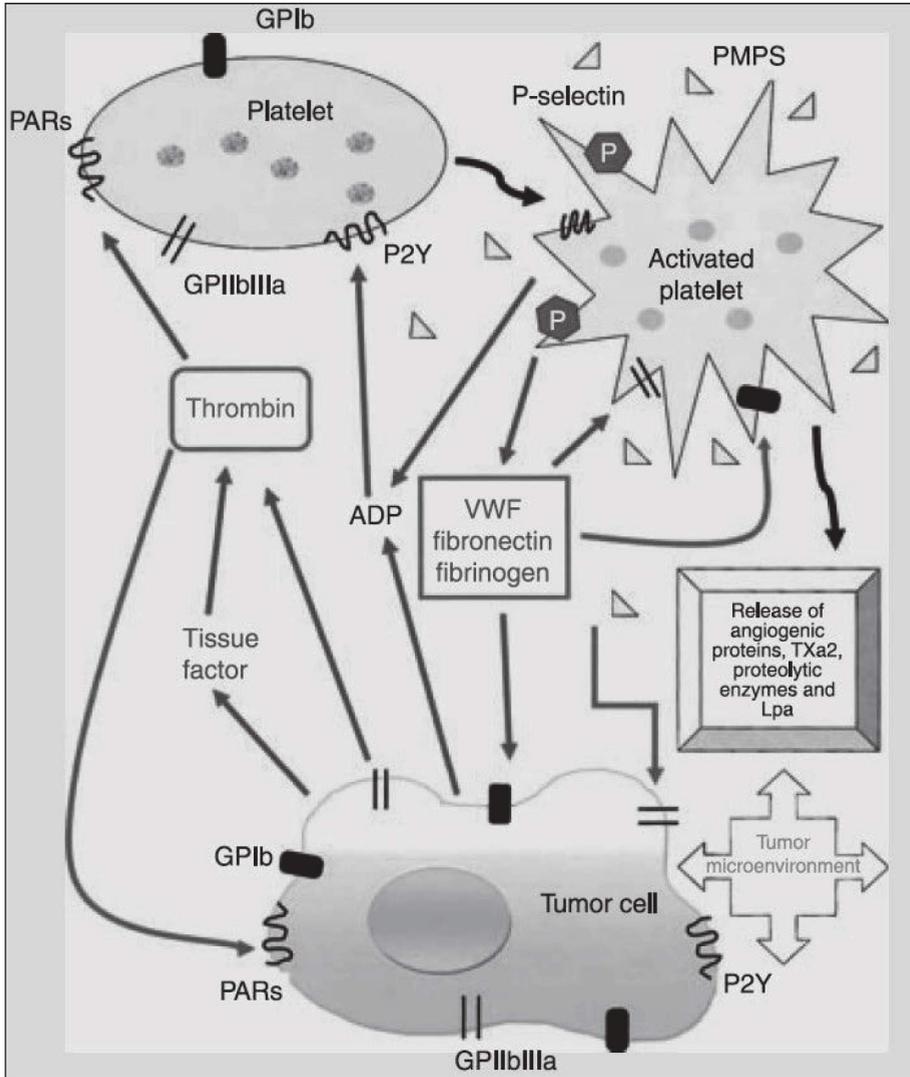


Figura 1. Una rappresentazione delle interazioni multiple bidirezionali fra piastrine e cellule tumorali. Le piastrine e le cellule tumorali esprimono molti recettori omologhi giustificando il concetto di mimetismo piastrinico. Recettori come il GPIb e GPIIb/IIIa possono partecipare al fenomeno del TCIPA (Tumor cell-induced platelet aggregation) favorendo l'ancoraggio delle cellule tumorali nell'albero vascolare e promuovendo l'interazione con proteine adesive come il fattore von Willebrand, la fibronectina e il

fibrinogeno. E' stato osservato un incremento di espressione del tissue factor sulle membrane cellule tumorali con conseguente generazione di trombina. Le cellule tumorali hanno la capacità di secernere in maniera paracrina agonisti piastrinici come l'ADP e la trombina che attivano le piastrine nel microambiente tumorale. A loro volta le piastrine attivate secernono in maniera paracrina fattori di crescita e proteinasi che possono stimolare la crescita e l'invasività tumorale. Le piastrine attivate rilasciano microparticelle che facilitano l'angiogenesi e l'invasività delle cellule tumorali.

ADP: adenosina difosfato; PAR, recettori attivati dalle proteinasi; P2Y: recettori P2Y GPIb: glicoproteina Ib, Glycoprotein Ib; GPIIbIIIa: glicoproteina IIbIIIa; VWF: Von Willebrand factor; Lpa: acido lisofosfatidico; Txa2: trombossano A2; PMP, microparticelle piastriniche platelet microparticle. Modificata da Bambace et al.⁽⁴⁾

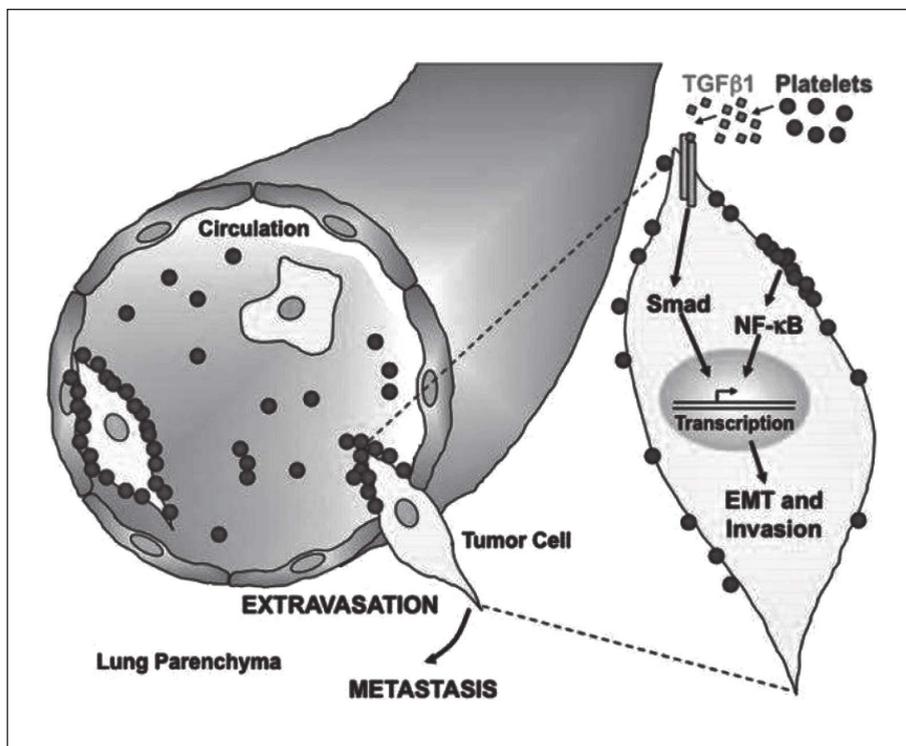


Figura 2. Le piastrine secernono $TGF\beta_1$, che attiva la via del $TGF\beta_2/Smad$ nelle cellule tumorali. Con il contatto diretto piastrine-cellule tumorali, la via metabolica del $NF-\kappa B$ è attivata nelle cellule tumorali e sinergizza con il segnale $TGF\beta/Smad$ nell'indurre una rapida transizione endoteliale mesenchimale (EMT like Transition). L'attivazione della via del $TGF/Smad$ o della via del $NF-\kappa B$ da solo non sono in grado di promuovere la metastatizzazione. Così il contatto piastrine cellule tumorali stimola un'interazione sinergica fra le vie del $TGF\beta/Smad$ e del $NF-\kappa B$ che sono necessarie entrambe per un'efficiente metastatizzazione. Il potenziale metastatico di cellule tumorali quindi continua ad evolvere al di fuori della sede tumorale primitiva in risposta ai segnali cellulari fra piastrine e cellule. Modificata da Labelle et al.⁽⁵⁾

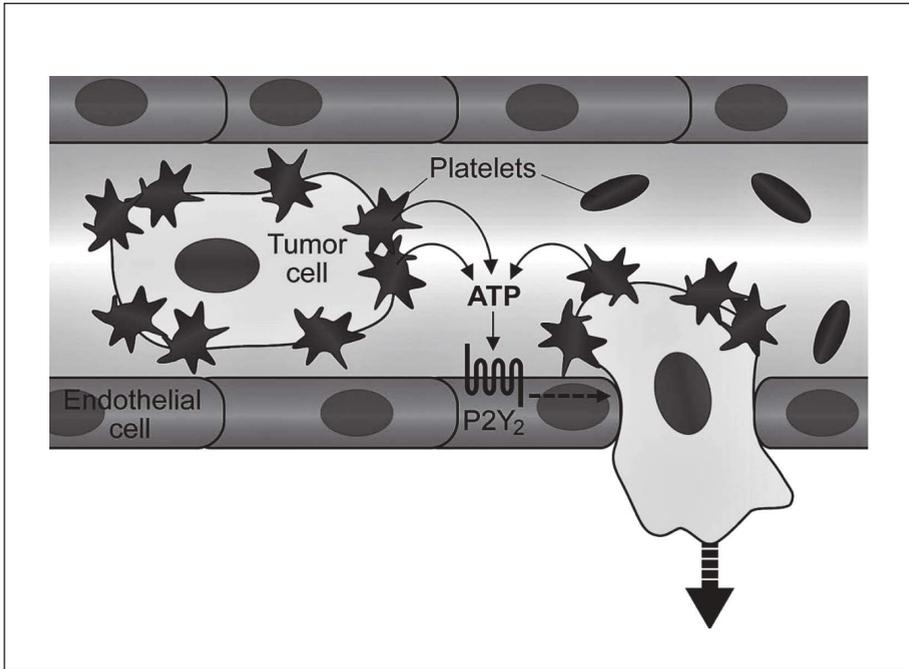


Figura 3. La metastasi è facilitata dall'ATP di derivazione piastrinica. Le cellule tumorali entrano in contatto e attivano le piastrine circolanti. In presenza delle cellule tumorali le piastrine rilasciano dai granuli densi l'ATP che tramite l'interazione con i recettori P2Y2 comporta la riduzione delle barriere cellulari endoteliali consentendo così alle cellule tumorali di migrare dal flusso sanguigno nei tessuti per formare nuove metastasi. Modificata da Stranger et al.⁽⁶⁾

BIBLIOGRAFIA

1. Franco AT1, Corken A, Ware J. *Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer*. Blood. 2015;126:582-588.
2. Stone RL1, Nick AM, McNeish IA, Balkwill F, Han HD, Bottsford-Miller J, Rupairmoole R, Armaiz-Pena GN, Pecot CV, Coward J, Deavers MT, Vasquez HG, Urbauer D, Landen CN, Hu W, Gershenson H, Matsuo K, Shahzad MM, King ER, Tekedereli I, Ozpolat B, Ahn EH, Bond VK, Wang R, Drew AF, Gushiken F, Lamkin D, Collins K, DeGeest K, Lutgendorf SK, Chiu W, Lopez-Berestein G, Afshar-Kharghan V, Sood AK. *Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer*. N Engl J Med. 2012;366:610-618
3. Sabrkhany S, Griffioen AW, Oude Egbrink MG. *The role of blood platelets in tumor angiogenesis*. Biochim Biophys Acta, 2011;1815:189-196.
4. Bambace N.M, Griffioen A.W. *The platelet contribution to cancer progression*. J Thromb Haemost. 2011;9: 237–249.
5. Labelle M, Begum S, Hynes R. O. *Direct Signaling Between Platelets and Cancer Cells Induces an Epithelial-Mesenchymal-Like Transition and Promotes Metastasis*. Cancer Cell. 2011;20:576–590.
6. Stranger B.Z, Kahn M.L. *Platelets and Tumor Cells: A New Form of Border Control*. Cancer Cell. 2013;24:9-11.

LA SFIDA DEGLI STUPEFACENTI SINTETICI ISPIRATI DALLE SOSTANZE NATURALI

Orazio Tagliatela-Scafati

Professore Ordinario di Biologia Farmaceutica, Dipartimento di Farmacia,
Scuola di Medicina e Chirurgia, Università di Napoli Federico II,
Via D. Montesano, 49, 80131 Napoli
Mail: scatagli@unina.it

Parole chiave: *Sostanze Naturali*
Smart drugs
Amfetamine
Ecstasy
Cannabinoidi sintetici

Keywords: *Natural products*
Smart drugs
Amphetamines
Ecstasy
Synthetic cannabinoids

Riassunto

Negli ultimi anni il mondo degli stupefacenti sta assistendo ad una crescente transizione dai materiali di origine naturale (marijuana, hashish, oppio) e dalle sostanze naturali pure (morfina, cocaina) o loro semplici derivati (eroina) verso sostanze sintetiche più potenti dei loro prototipi naturali. Queste sostanze sono state chiamate smart drugs e sono diventate molto popolari sia per il consumo personale che per “intossicazioni collettive” ai rave party. Le ragioni per il successo delle smart drugs sono complesse e multi-fattoriali, ma le componenti principali sono di tipo regolatorio e commerciale. Infatti, i nuovi analoghi di sostanze stupefacenti illegali sono progettate proprio per essere invisibili alle principali tecniche di rilevazione forense; in aggiunta, la diffusione capillare e mondiale di internet ha reso possibile la veloce dispersione di informazioni fra gli utilizzatori e l’acquisto on-line di queste sostanze e/o dei precursori per la loro sintesi. A differenza dei prodotti naturali precursori (efedrina, mescalina, catinone,

THC), molte delle nuove sostanze di abuso sono largamente sconosciute sia alla comunità chimica che a quella medica. Quindi, lo scopo di questo contributo è quello di fornire le informazioni di base su questo argomento ed aumentare la consapevolezza sui rischi posti dalla crescente piaga delle smart drugs.

Abstract

In recent years, there has been a growing transition in recreational drugs from natural materials (marijuana, hashish, opium), natural products (morphine, cocaine), or their simple derivatives (heroin), to synthetic agents more potent than their natural prototypes. These agents have been named smart drugs, and have become popular both for personal consumption and for collective intoxication at rave parties. The reasons for the success of smart drugs are complex and multi-factorial, but the main components are regulatory and commercial. Indeed, new analogues of known illegal intoxicants are designed to be invisible to most forensic detection techniques; in addition, the worldwide diffusion of internet has made possible the quick dispersal of information among users and the on-line purchase of these agents and/or the precursors for their synthesis. Unlike their natural products precursors (ephedrine, mescaline, cathinone, psilocybin, THC), most new drugs of abuse are largely unfamiliar both to the chemical and to the medical communities. Thus, the aim of this contribution is to provide basic information on this topic and raise awareness of the growing plague of smart drugs.

1. Introduzione

Le sostanze naturali ottenute da alcuni semplici organismi viventi (soprattutto piante e funghi) hanno esercitato e continuano ad esercitare un enorme impatto sulla cultura umana.

L'aspetto più familiare riguarda l'uso delle sostanze naturali a scopi alimentari, non solo per il loro potere nutritivo, ma anche per il loro sapore ed il loro aroma, che caratterizzano i diversi cibi rendendoli gradevoli ed appetibili. Un'interazione altrettanto importante tra l'uomo e le sostanze naturali riguarda le potenzialità terapeutiche di queste ultime, che per millenni hanno costituito l'unica risorsa disponibile per cercare di combattere gli stati patologici. Ancora oggi le sostanze naturali, strutture privilegiate e selezionate nel corso di millenni di evoluzione, sono un eccellente punto di partenza nella ricerca farmaceutica e talvolta vengono utilizzate esattamente come prodotte dalla Natura. Questo accade, ad esempio, con il paclitaxel (ottenuto da *Taxus* sp.), usato nel trattamento di diverse forme di carcinoma⁽¹⁾, o con l'ingenolo mebutato (ottenuto dal lattice di *Euphorbia peplus*), utilizzato nel trattamento delle cheratosi attiniche⁽²⁾. Tra i possibili target farmacologici delle sostanze naturali c'è ovviamente il Sistema Nervoso Centrale (SNC) e gli effetti psicotropi di alcune di esse hanno avuto un impatto enorme sulla cultura umana, ispirando sciamani e sacerdoti, grazie agli effetti stimolanti e psichedelici, ed anche artisti, che traevano (traggono?) ispirazione dalle visioni indotte dal consumo di alcune droghe. Questo utilizzo è indubbiamente connesso ad una forte componente sociale e culturale ma è anche innato, infatti sono noti tanti casi di "zooforia", cioè di consumo di sostanze psicotrope da parte di animali, come il consumo delle radici di *Iboga* nelle foreste del Congo da parte delle scimmie o la predazione di piantagioni di papavero da parte dei canguri in Australia⁽³⁾.

In ambito farmaceutico, innumerevoli farmaci sintetici hanno tratto ispirazione da sostanze naturali e, con motivazioni diverse, anche nel mondo degli stupefacenti una serie di sostanze sintetiche è stata ispirata e sviluppata a partire dalle sostanze naturali. Queste sostanze sintetiche vengono dette *smart drugs* o *designer drugs*⁽⁴⁾, in cui l'aggettivo smart (in inglese *intelligente, furbo*) va riferito soprattutto al tentativo di sfuggire alla rilevazione da parte delle autorità. La diffusione e, per così dire, il successo di queste sostanze può essere spiegato considerando tre aspetti: a) spesso la loro sintesi è molto semplice ed economica, tanto da poter essere condotta in ambito domestico, dai cosiddetti "garage chemists". Questo aspetto è tanto significativo da aver ispirato una serie TV americana di successo come "Breaking Bad" ed anche riusciti film italiani come "Smetto quando voglio".

b) Queste sostanze possono sfuggire ai controlli forensi, perché la semplicità della loro sintesi consente di modificare con relativa facilità alcuni dettagli della struttura chimica. c) La diffusione delle notizie sui loro effetti, sul loro ottenimento ed anche sulla loro vendita clandestina è moltiplicata dalla diffusione di Internet. Esistono diversi siti legali dedicati a questi argomenti: tra i più famosi ci sono Erowid (www.erowid.org) e BlueLight (www.bluelight.org). Una miriade di siti semi-clandestini vengono compulsivamente consultati dai cosiddetti “psiconauti”, che attraverso internet possono imparare a “fabbricare” la sostanza o ordinarla online e riceverla direttamente a casa. D'altronde, c'è un'attrazione storica tra internet e le sostanze di abuso, basti considerare che il primo atto registrato di *e-commerce* (scambio commerciale via Internet) è stata la vendita di un campione di marijuana fra studenti di Berkeley ed Harvard.

In questo contributo, per semplicità, saranno prese in considerazione quattro classi di sostanze sintetiche di abuso:

- 1) amfetamine e catinoni sintetici, ispirate da efedrina e catinone;
- 2) ecstasy ed altri derivati della mescalina,
- 3) triptammine sintetiche;
- 4) cannabinoidi sintetici, ispirati dal tetraidrocannabinolo (THC).

Altre classi di sostanze naturali ad azione psicotropa, come morfina (precursore dell'eroina) o acido lisergico (precursore dell'LSD) non saranno discusse perché non sono state oggetto del florilegio di “imitazioni sintetiche” come quelle prima citate.

2. Sostanze sintetiche di abuso

Il tema delle sostanze sintetiche di abuso è di estrema attualità ed impatto sociale. Dal Rapporto 2015 del Centro Europeo per il monitoraggio degli stupefacenti⁽⁵⁾ si evince un certo calo nel consumo di eroina, un consumo abbastanza stazionario di cannabis e cocaina ed una crescita costante, in termini di consumo e dipendenza, delle droghe sintetiche. Questo trend è riscontrabile in Europa, come negli Stati Uniti o in India. Nel solo 2014, gli stati membri hanno segnalato 101 sostanze psicoattive, di cui 73 sintetiche, che non erano state denunciate in precedenza. La parte del leone viene giocata da cannabinoidi sintetici, catinoni ed amfetamine.

2.1 Amfetamine e catinoni

L'efedrina (Figura 1) è uno pseudo-alcaloide ottenuto dalla pianta di efedra (*Ephedra sinica*) che agisce da simpaticomimetico indiretto a livello centrale, stimolando il rilascio di catecolammine ed inibendone il re-uptake.

L'efedrina e la pianta da cui deriva sono bandite in molti stati, tra cui gli USA. Il diastereoisomero dell'efedrina, presente sempre nella pianta di efedra, è noto come pseudoefedrina e differisce solo per la configurazione del carbonio che lega il gruppo OH. Questa semplice differenza stereochimica è in grado di cambiare significativamente l'azione sul SNC, infatti la pseudoefedrina è dotata di scarso effetto sul SNC e trova impiego in decongestionanti nasali.

Una sostanza naturale strettamente collegata all'efedrina è il catinone, il principio attivo del khat (*Catha edulis*), una pianta delle Celastraceae che viene masticata per il suo blando effetto stimolante in diversi paesi della Penisola Arabica e del Corno d'Africa; infatti, in Etiopia e Yemen l'80% degli adulti consuma regolarmente khat. Il catinone ha effetti molto più blandi rispetto all'efedrina ed il khat è stato classificato dall'OMS come sostanza di abuso debole-moderato; tuttavia il suo uso è vietato in quasi tutti i paesi europei⁽⁶⁾.

Il successo dell'efedrina come antiasmatico e la scarsità di prodotto dovuta ai problemi politici in Cina indussero, negli anni '30, uno sforzo nella sintesi di analoghi semplificati che potessero avere la stessa azione. È quindi più di ottanta anni fa che è stata introdotta con successo l'amfetamina, che aveva proprietà chimico-fisiche più adatte alla penetrazione cerebrale⁽⁷⁾.

Sono state sintetizzate in quegli anni centinaia di amfetamine, che hanno trovato largo uso come anoressizzanti e successivamente come stimolanti, per migliorare le prestazioni fisiche o per vincere la fatica. Un analogo dell'amfetamina particolarmente attivo è la metilamfetamina (o metamfetamina), che ha una metilazione all'atomo di azoto che ne aumenta la stabilità metabolica rendendola più resistente all'azione degli enzimi MAO⁽⁸⁾. La metamfetamina (spesso abbreviata come meth) è anche nota con i nomi di *speed* o *shaboo*.

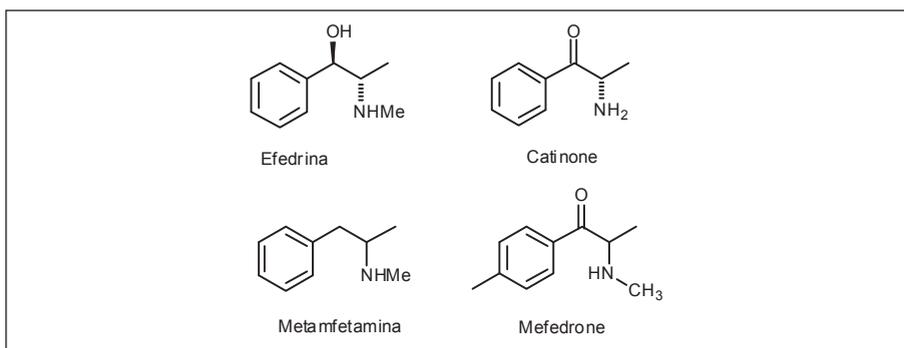


Figura 1. Struttura chimica di efedrina e catinone e dei loro analoghi sintetici.

A differenza dell'efedrina, che agisce selettivamente sui recettori adrenergici, le amfetamine sono in grado di interagire anche con i recettori dopaminergici e ciò, oltre a modificare significativamente gli effetti, induce un maggiore rischio di dipendenza. L'aumentata neurotrasmissione di monoammine è responsabile, oltre agli effetti psicotropi, del comportamento aggressivo tipico della meth ed anche degli effetti collaterali delle amfetamine. Questi sono localizzati soprattutto a livello del sistema cardiovascolare (crisi ipertensive), ma sono frequenti anche casi di neuropatia ottica ischemica e di danneggiamento delle mucose della bocca con decadimento dentale, il cosiddetto *meth mouth*.

Non è possibile illustrare in maniera dettagliata la sintesi delle centinaia di amfetamine ottenute fino ad oggi. Tuttavia, va detto che è proprio la semplicità della loro sintesi a renderle tra gli stimolanti centrali più diffusi. La meth è ottenibile facilmente, a partire da reattivi economici e facilmente disponibili⁽⁹⁾. I metodi più diffusi sono il Red P, lo Shake and Bake ed il Nazi (quest'ultimo nome deriva dal fatto che Hitler negli ultimi anni della sua vita assumeva metamfetamina). Tutti questi metodi sintetici partono da efedrina (presente nel mercato illegale) o da pseudoefedrina (estratta dai decongestionanti nasali)⁽¹⁰⁾. Ovviamente queste ricette di sintesi chimica non sono assolutamente sicure se realizzate al di fuori di un laboratorio chimico, da persone che non dispongono di un solido background in chimica. Non sono rari i casi di incidenti gravissimi, quali esplosioni ed intossicazioni tra "improvvisati" preparatori di amfetamine. Le reazioni in questione prevedono l'utilizzo di fosforo, iodio o litio o ammoniaca che, benché non allo stato puro, possono essere facilmente reperibili: ad esempio, i "garage chemists" utilizzano le batterie per estrarre il litio o i disinfettanti veterinari per ottenere lo iodio.

Negli ultimi anni il consumo di amfetamine è stato sempre più spesso accompagnato da un consistente aumento del consumo di catinoni sintetici. Una tendenza che è nata in Europa e si è sviluppata successivamente negli Stati Uniti. Infatti, mentre in Europa queste sostanze vengono diffuse soprattutto ad opera di spacciatori o su siti web, negli Stati Uniti esse vengono vendute sotto forma di finti sali da bagno nelle stazioni di servizio o negozi specializzati in prodotti per il benessere. La diffusione dei catinoni sintetici in Europa è iniziata circa dieci anni fa e le autorità ritengono che sia stata stimolata soprattutto dalla scarsità di ecstasy sul mercato europeo in quegli anni: un vuoto che è stato presto colmato dal mefedrone, il capostipite dei catinoni sintetici⁽¹¹⁾. Il mefedrone, oltre all'effetto stimolante amfetamino-simile, induce infatti anche un potenziamento del segnale serotoninergico, dovuto sia ad inibizione del re-uptake che ad un effetto

diretto sui recettori 5-HT_{2b}; quindi, farmacologicamente, questa sostanza può essere considerata come l'anello di congiunzione tra amfetamine ed ecstasy⁽¹²⁾.

Il mefedrone è stato bandito già nel 2010, ma per sfuggire alla legislazione repressiva sono stati prodotti centinaia di analoghi di questa molecola. La repressione della diffusione del mefedrone e dei suoi analoghi è complicata dal fatto che ci sono in commercio farmaci legali (e non psicotropi) che hanno una struttura simile a quella dei catinoni sintetici e, di conseguenza, non è possibile bandire l'intera classe di composti.

2.2 Ecstasy

La mescalina è un'ammina dalla struttura molto semplice contenuta nel peyote (*Lophophora williamsii*) ed in altri funghi allucinogeni, utilizzati per secoli dai nativi americani nelle cerimonie sciamaniche⁽¹³⁾. In Europa il consumo di queste sostanze è iniziato alla fine degli anni '50 del secolo scorso, influenzato anche da scrittori come Aldous Huxley e dal suo famoso libro "Le porte della percezione". L'altra personalità che ha contribuito alla diffusione di queste sostanze allucinogene è Alexander Shulgin, morto tre anni fa a quasi 90 anni. Appena dopo aver conseguito il PhD a Berkeley, Shulgin fu assunto dalla Dow Chemicals, dove lavorò attivamente allo sviluppo di erbicidi biodegradabili. Trascinato dal clima culturale di quegli anni, Shulgin subì il fascino della mescalina e, per effettuare ricerche su questa molecola, lasciò la Dow ed allestì un vero e proprio laboratorio domestico in cui studiò la sintesi di una serie di analoghi della mescalina, come descritto dettagliatamente nel suo bestseller PiHKAL (dalle iniziali delle parole inglesi "Fenilettilammine che ho conosciuto ed amato")⁽¹⁴⁾. Erroneamente si crede che Shulgin abbia scoperto anche il derivato sintetico più noto della mescalina, ovvero l'MDMA o ecstasy (Figura 2). In realtà, questa molecola era stata ottenuta e brevettata dalla Merck come intermedio nella sintesi dell'idrastina, un alcaloide che provoca vasocostrizione. Tuttavia, è vero che Shulgin riscoprì questa molecola rivelandone le proprietà allucinogene ed amfetamino-simili e ne favorì la diffusione nel mondo degli psicoterapeuti, che lo utilizzavano per rilassare i pazienti ed aumentarne la comunicazione. Dagli anni '80 del secolo scorso l'ecstasy è diventata la droga delle discoteche e dei rave party, proibita a partire dal 1985.

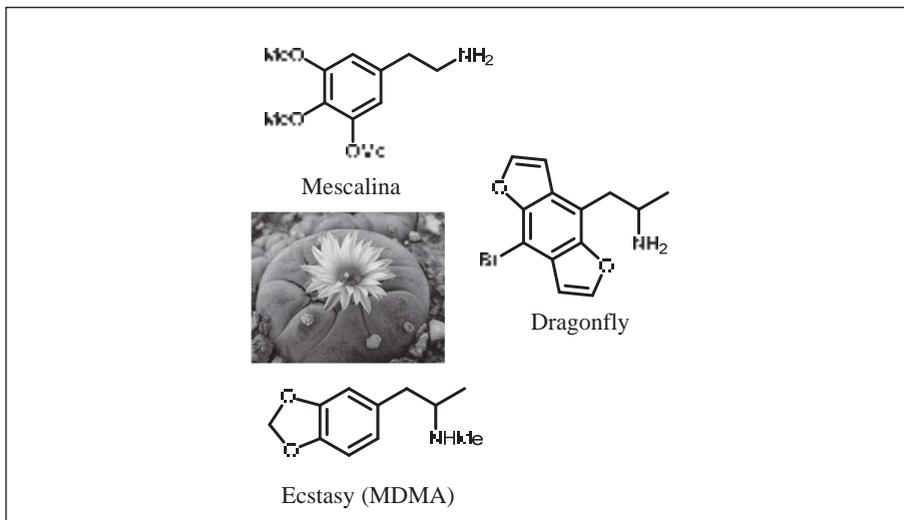


Figura 2. Struttura chimica della mescalina e di due tra i più noti analoghi sintetici.

Il precursore della sintesi dell'ecstasy è il safrolo, presente nel sassafrao ed in diversi altri oli essenziali, i più ricchi dei quali vengono chiamati "ecstasy oils". Le sintesi dell'ecstasy non sono stereospecifiche, cioè portano alla formazione di una miscela dei due enantiomeri, ma ciò non è considerato uno svantaggio perché è proprio questa miscela ad unire le attività stimolanti ed allucinogene⁽¹⁵⁾.

Si stima che siano state sintetizzate oltre 3000 molecole strutturalmente correlate all'ecstasy e ciò indirettamente rivela la tolleranza alle modificazioni chimiche di questo scheletro strutturale. Uno degli esempi più noti tra questi derivati è quello delle molecole definite "dragonfly"⁽¹⁶⁾. Si tratta di molecole che contengono una doppia condensazione dell'anello benzenico con il furano, che conferisce loro una struttura a forma di libellula, da cui il nome. Sono derivati estremamente potenti (attività oltre cento volte superiore alla mescalina) e dalla prolungata durata d'azione, che può arrivare anche a due-tre giorni. Il rischio di tossicità è collegato proprio alla loro potenza ed alla conseguente difficoltà a modularne il dosaggio. Un altro derivato dell'ecstasy è il cosiddetto "N-bomb", nome che trae ispirazione dalla sigla chimica del composto, 25-Iodo-N-BOMe⁽¹⁷⁾. Questa molecola è stata sintetizzata nel 2003 presso l'Università di Berlino nell'ambito di ricerche sui recettori serotonergici, ed infatti N-bomb è un agonista puro, ultrapotente e selettivo dei recettori 5-HT_{2a}. Il chimico che ha sintetizzato questa molecola ha dichiarato di essersi ispirato alle molecole

descritte da Shulgin nel libro PiHKAL. Il 25I-NBOMe ha impiegato poco più di sei anni per attraversare il recinto che separa la ricerca accademica dal mercato illegale ed infatti è apparso nel mercato delle droghe sintetiche nel 2010. Viene comunemente adsorbito su un pezzo di carta e poi lasciato in bocca (dose comune 50-100 µg): nel 2013 negli USA già si contavano decine di morti attribuibili al consumo di N-bomb.

2.3 Triptammine sintetiche

Le piante che contengono triptammine (indolilalchilammine) esercitano il loro effetto sul SNC attraverso una stimolazione dei recettori della serotonina, facilmente razionalizzabile in base alla somiglianza strutturale con il neurotrasmettitore endogeno. Gli effetti sono di tipo allucinogeno, ma si riscontrano anche effetti periferici adrenergico-simili, come la tachicardia⁽¹⁸⁾. Tra le più importanti piante che debbono la loro azione alle triptammine c'è la combinazione nota come Ayahuasca, che ha origine nelle pratiche sciamaniche delle popolazioni indigene della regione Amazzonica dell'America meridionale. Questa combinazione prevede la preparazione di una miscela ottenuta macinando gli steli di *Banisteriopsis caapi* e le foglie di *Psychotria viridis*. Le proprietà allucinogene della miscela sono dovuti alla dimetiltriptamina (DMT), contenuta nella pianta *Psychotria viridis*. Tuttavia questa azione in vivo viene rapidamente bloccata dall'inattivazione metabolica ad opera dell'enzima monoamminoossidasi (MAO). La combinazione con l'harmina (Figura 3), un MAO inibitore presente in *Banisteriopsis caapi* rende la combinazione fortemente attiva e l'Ayahuasca è un ottimo esempio di potenziamento farmacologico naturale⁽¹⁹⁾. In Perù è ormai comune un afflusso di turisti in cerca dell'esperienza allucinogena indotta dall'Ayahuasca. Questo tipo di turismo è più o meno tollerato dalle istituzioni, anche se non sono mancati casi di morte dovuti alle conseguenze cardiovascolari o ai comportamenti pericolosi indotti dalle allucinazioni.

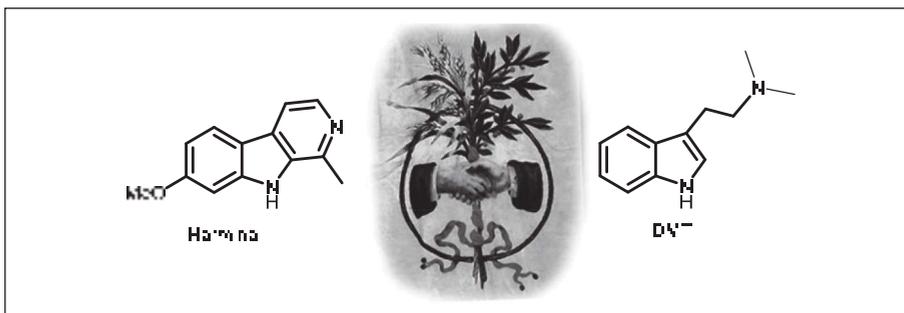


Figura 3. I due costituenti principali dell'Ayahuasca.

Molte delle triptammine sintetiche che circolano nel mercato illegale sono state progettate da Shulgin, lo stesso chimico menzionato precedentemente a proposito dei derivati dell'ecstasy, nel suo libro TIHKAL, dalle iniziali delle parole inglesi che significano “triptammine che ho conosciuto ed amato”. In una di queste molecole, abbreviata come AMT, un gruppo metilico nella posizione adiacente rispetto all'azoto ha l'effetto di rallentare il metabolismo MAO, prolungando quindi l'azione. Interessante il caso del MeO-DALT, che è riuscito a sfuggire a lungo alla legislazione del Regno Unito sugli stupefacenti grazie ad alcune peculiarità chimiche, rimanendo formalmente legale fino alla dichiarazione esplicita di illegalità arrivata solo all'inizio del 2015.

2.4 Cannabinoidi sintetici

Le infiorescenze di *Cannabis sativa*, come marijuana o hashish, costituiscono la principale droga di abuso consumata al mondo, ritornata all'attenzione dell'opinione pubblica anche per i recenti provvedimenti legislativi adottati in USA ed in diverse nazioni europee, Italia inclusa.

L'azione psicotropa di marijuana e di hashish è da ascrivere al Δ^9 -THC (tetraidrocannabinolo) ed alla sua azione di agonista parziale sui recettori cannabinoidi CB₁ e CB₂⁽²⁰⁾. Così come la morfina ha portato alla scoperta delle endorfine e dei loro recettori, allo stesso modo gli studi sul THC hanno portato alla scoperta dei recettori cannabinoidi e del loro principale agonista endogeno, l'anandamide, nome che deriva dalla parola sanscrita che indica “beatitudine”⁽²¹⁾.

Nei paesi occidentali la diffusione massiccia del consumo di Cannabis a scopi ricreazionali è esplosa negli anni '70-'80 e la ricerca di materiale sempre più attivo ha portato ad indubitabili progressi tecnici, con la creazione di varietà la cui coltivazione è più facile o il cui contenuto in THC è molto più alto. Si è passati quindi da varietà in cui il contenuto di THC è del 5-6% a varietà presenti sul mercato illegale che arrivano a contenere il 30-40% di THC.

In anni recenti, la consapevolezza che la Cannabis possa avere applicazioni farmacologico-terapeutiche diverse rispetto al semplice effetto psicotropo sta aumentando e c'è la speranza che le potenzialità di questa pianta vengano più pienamente sviluppate. Sono disponibili dati inequivocabili riguardo agli effetti benefici sul dolore e sulla spasticità da sclerosi multipla, sulla nausea da chemioterapia e nel trattamento dell'epilessia⁽²²⁾, accanto ad una miriade di altre azioni vantate, che probabilmente hanno il solo risultato di confondere le acque e gettare

discredito su una pianta che non può essere la panacea di tutti i mali. In Italia, è stata autorizzata la produzione e la commercializzazione di Cannabis per scopi medici, produzione che viene effettuata sotto il controllo statale presso l'Istituto Farmaceutico Militare di Firenze.

Anche per il THC sono stati sviluppati una serie di analoghi ottenuti per sintesi chimica, raggruppati sotto il nome di cannabinoidi sintetici. Poche di queste sostanze hanno una struttura correlata a quella del THC, mentre le più importanti condividono con il THC praticamente solo la presenza di una catena alchilica a 5-6 atomi di carbonio legata ad un anello aromatico⁽²³⁾. Si tratta comunque sempre di composti lipofili e piuttosto volatili, caratteristiche che facilitano la loro somministrazione. Anche il profilo farmacologico di questi composti non è del tutto parallelo rispetto a quello di THC: all'effetto di agonismo puro su CB₁, che conferisce una maggiore potenza, si affiancano interazioni con i recettori della serotonina, che inducono effetti allucinogeni. Altrettanto diversi sono effetti collaterali e potenziale induzione di dipendenza.

In maniera simile a quanto visto per gli analoghi del mefedrone, i cannabinoidi sintetici trovano diffusione in USA nei "convenience store" o nelle stazioni di servizio, camuffati da profumatori di ambiente, in cui viene spruzzato il cannabinoide sintetico su erbe del tutto legali (es. *Leonotis leonurus*, *Scutellaria nana*, *Canavalia maritima*). Questi prodotti, dai nomi esotici di Spice, K2 ecc, arrivano facilmente in Europa anche grazie alle vendite su internet e, negli ultimi anni, la diffusione dei cannabinoidi sintetici è enormemente aumentata, come dimostra la dettagliata analisi pubblicata dall'agenzia delle Nazioni Unite per gli stupefacenti.

I cannabinoidi sintetici più diffusi portano la sigla JWH, dal nome del loro scopritore John Williams Huffman. Come spesso succede, la loro scoperta è stata fortuita ed è avvenuta all'inizio degli anni '80 nel corso di ricerche condotte da un'azienda americana, la Sterling Winthrop, su analgesici analoghi dell'indometacina. Fu osservato che uno dei prodotti ottenuti, la pravadolina, aveva un effetto analgesico non completamente spiegabile con il coinvolgimento delle ciclo-ossigenasi. Solo negli anni '90, con la scoperta del recettore CB₁, fu compreso come l'azione della pravadolina fosse mediata da un agonismo sui recettori cannabinoidi. A partire dalla pravadolina, Huffman ha poi sviluppato una classe di semplici naftoilindoli e fenilacetilindoli che si comportano da agonisti dei recettori CB₁ stimolando risposte psicotrope che ricordano e superano quelle indotte da THC⁽²⁴⁾.

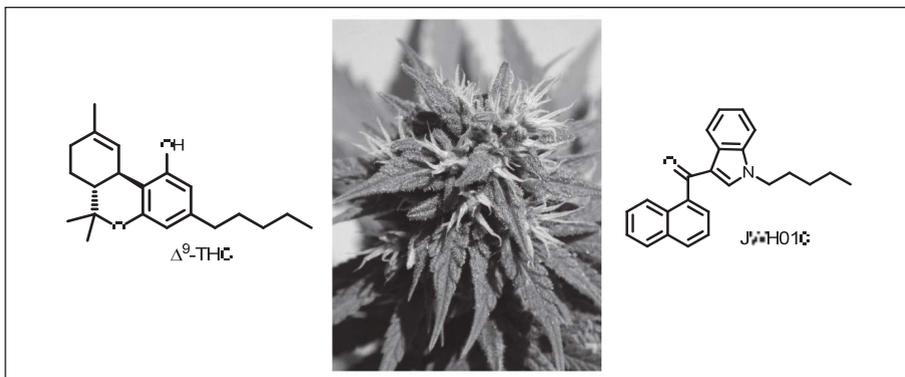


Figura 4. La molecola psicotropa della Cannabis (Δ^9 -THC) ed uno tra i suoi analoghi sintetici (JWH018).

I principali membri della classe JWH, che vengono inclusi nelle miscele Spice, possono facilmente essere sintetizzati dai “garage chemists” seguendo le ricette descritte da Huffman nei suoi lavori scientifici. Fa uno strano effetto immaginare questi garage chemists consultare appassionatamente lavori scientifici cercando di riprodurli per commettere un crimine... Si tratta di reazioni piuttosto semplici e caratterizzate da un costo bassissimo dei precursori, quali l’indolo e l’acido naftoico. Come nel caso di amfetamine e dei derivati dell’ecstasy, anche per i cannabinoidi sintetici è possibile sintetizzare centinaia di analoghi con piccole modifiche sui precursori, che mantengono la loro attività psicotropa e possono eludere il controllo da parte delle autorità. La classe dei cannabinoidi sintetici è una di quelle che più chiaramente illustra la continua lotta tra i chimici criminali ed i chimici forensi basata sull’ideazione di molecole che, grazie a dettagli strutturali, riescano a sfuggire alla legge.

3. Conclusioni

Il consumo di sostanze stupefacenti di origine naturale (o di loro semplici derivati), come marijuana, cocaina o eroina sembra destinato a rimanere costante nei prossimi anni, mentre è prevedibile che le sostanze sintetiche ispirate da un lead (guida) naturale, anche denominate “designer drugs” o “smart drugs”, acquistino un ruolo sempre più importante nel panorama delle sostanze di abuso.

Il consumo di tali sostanze è intrinsecamente molto pericoloso perché la loro farmacocinetica, la loro attività farmacologica e tossicologica non sono ben definite, quando non del tutto sconosciute. Inoltre, poiché queste sostanze vengono spesso ottenute in “laboratori domestici”, la loro sintesi e

soprattutto la loro purificazione non possono essere controllate con accuratezza. Quindi, accanto al prodotto psicotropo desiderato, e già di per sé pericoloso, vengono anche assunte miscele di sottoprodotti ed intermedi, che accompagnano il prodotto finale e la cui attività farmacologica è praticamente imprevedibile.

I dettagli della struttura chimica degli stupefacenti di sintesi vengono modificati continuamente per sfuggire ai controlli e ciò pone una sfida complessa per l'analisi chimica forense, che richiederà in futuro una collaborazione più stretta tra le istituzioni deputate a controllo e repressione e la comunità accademica. Allo stesso modo, una formazione mirata della classe medica, e più in generale dell'opinione pubblica, sarà necessaria per cercare di affrontare le sfide che le droghe sintetiche porranno negli anni a venire.

Ringraziamenti

Questo articolo è il risultato di una ricerca svolta con la collaborazione dei proff. Giovanni Appendino ed Alberto Minassi, dell'Università del Piemonte Orientale. Un ringraziamento speciale alla dr.ssa Carmela Salzano per la revisione critica del manoscritto.

BIBLIOGRAFIA

1. Weaver BA. *How Taxol/paclitaxel kills cancer cells*. Mol. Biol. Cell. 2014; 25:2677-2681.
2. Gras J. *Ingenol mebutate: a new option for actinic keratosis treatment*. Drugs Today. 2013; 49:15-22.
3. Matterson-Horowitz B, Bowers K. *Zoophoria* In "Zoobiquity. What animals can teach us about health and the science of healing". 2012: 87–108, Knopf, New York.
4. Maurer H. *Chemistry, pharmacology, and metabolism of emerging drugs of abuse*. Ther Drug Monit. 2010; 32:544-549.
5. Goulao J, Götz W. *European Drug Report 2015: Trends and Developments*. <http://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2015>
6. Krikorian AD. *Kat and its use: an historical perspective*. J Ethnopharmacol. 1984; 12:115-178.
7. Pinnes G, Miller H, Alles G. *Clinical observations on phenylaminoethanol sulfate*. J Amer Med Ass 1930; 94:790–791.
8. Vearrier D, Greenberg MI, Miller SN, Okaneku JT, Haggerty DA. *Metamphetamine: history, pathophysiology, adverse health effects, current trends, and hazards associated with clandestine manufacture of metamphetamine*. Dis Mon. 2012; 58:38–89.
9. Allen A, Cantrell T. *Synthetic reductions in clandestine amphetamine and metamphetamine laboratories: a review*. Forensic Sci Int. 1989; 42:183–199.
10. Heldeles L, Hatton RJ. *Oral phenylephrine: an effective replacement for pseudoephedrine?* J Allergy Clin Immunol 2006; 118:279–280.
11. Dybdal-Hargreaves NF, Holder ND, Ottoson PE, Sweeney MD, Williams T. *Mephedrone: public health risk, mechanisms of action, and behavioral effects*. Eur J Pharmacol 2013; 714:32–40.
12. Papaseit E, Pérez-Mañá C, Mateus JA, Pujadas M, Fonseca F, Torrens M, Olesti E, de la Torre R, Farré MM. *Human pharmacology of mephedrone in comparison with MDMA*. Neuropsychopharmacology 2016; 41:2704-2713.
13. Rätsch C. *The Encyclopedia of Psychoactive Plants*. Park Street Press, 2005, Rochester.
14. Shulgin AT, Shulgin A. *PiHKAL: A Chemical Love Story*. Transform Press, 1992, Lafayette.
15. Schwaninger EA, Meyer MR, Barnes AJ, Kolbrich-Spargo EA, Gorelick DA, Goodwin RS, Huestis MA, Maurer HH. *Stereoselective urinary MDMA (ecstasy) and metabolites excretion kinetics following controlled MDMA administration to humans*. Biochem Pharmacol. 2012; 83:131–138.
16. Albertson TE, Chenoweth JA, Colby DK, Sutter ME. *The changing drug culture: emerging drugs of abuse and legal highs*. FP essentials 2016; 441:18-24.
17. Nichols DE, Frescasa SP, Chemela BR, Rehderb KS, Zhongb D, Lewinb AH. *High specific activity tritium labeled N-(2-methoxybenzyl)-2,5-dimethoxy-4-*

- iodophenethylamine (INBMeO): a high-affinity 5-HT_{2A} receptor-selective agonist radioligand*. *Bioorg Med Chem*. 2008; 16:6116–6123.
18. Nichols DE. *Hallucinogens*. *Pharmacol Ther* 2004; 101:131–181.
 19. Brierley DI, Davidson C. *Developments in harmine pharmacology. Implications for ayahuasca use and drugs dependence treatment*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012; 39: 263–272.
 20. Appendino G, Chianese G, Tagliatela-Scafati O. *Cannabinoids: occurrence and medicinal chemistry*. *Curr Med Chem*. 2011; 18:1085–1099.
 21. Dean B, Sundram S, Bradbury R, Scarr E, Copolov D. *Studies on [3H]CP-55940 binding in the human central nervous system: regional specific changes in density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use*. *Neuroscience*. 2001;103: 9–15.
 22. Leung L. *Cannabis and its derivatives: review of medical use*. *J Am Board Fam Med*. 2011; 24: 452-462.
 23. Ford BM, Tai S, Fantegrossi WE, Prather PL. *Synthetic pot: not your grandfather's marijuana*. *Trends Pharmacol Sci*. 2017; 38: 257-276.
 24. Huffman JW, Duncan SG, Wiley JL, Martin BR. *Synthesis and pharmacology of the 1',2'-dimethylheptyl- Δ^8 -THC isomers: exceptionally potent cannabinoids*. *Bioorg Med Chem Lett*. 1997; 7:2799–2804.

LA TERAPIA RADIANTE NEL CARCINOMA DELLA PROSTATA

Umberto Ricardi¹, Alessia Guarneri², Sara Bartoncini²

¹Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino, Via Genova 3, 10126, Torino

²Dipartimento di Oncologia, Radioterapia, AOU Città della Salute e della Scienza, Via Genova 3, 10126 Torino

Mail: umberto.ricardi@unito.it

Parole chiave: *Radioterapia*
Trattamento radicale
Trattamento post operatorio

Key words: *Radiotherapy*
Radical treatment
Post operative treatment

Riassunto

La radioterapia nel carcinoma prostatico ha un ruolo riconosciuto da tutte le linee guida internazionali. E' indicata con intento radicale o nel setting post operatorio. Il trattamento radioterapico con intento radicale prevede una dose totale tra 74 Gy e 78 Gy, associata a terapia ormonale nella categoria di rischio intermedio e alto. Il recente sviluppo tecnologico verificatosi negli ultimi anni, ha permesso di eseguire programmi di ipofrazionamento moderato o severo garantendo un eccellente rapporto costo beneficio sia in termini logistici che economici. Con l'utilizzo di metodiche di *Image Guided Radiotherapy* viene effettuata la verifica quotidiana del posizionamento del paziente. In tale modo è possibile ridurre le problematiche di inter e intra fraction motion. Per quanto riguarda il setting post operatorio, la radioterapia può essere eseguita subito dopo l'intervento chirurgico con finalità adiuvante in caso di presenza di fattori avversi all'esame istologico definitivo. In caso invece di progressivo rialzo del dosaggio del PSA, è possibile eseguire un trattamento radioterapico anche a distanza temporale dall'intervento chirurgico. In caso di malattia sistemica, la radioterapia ha un ruolo come approccio palliativo a livello delle lesioni secondarie ossee mediante tecnica conformazionale. In caso di malattia

oligometastatica la radioterapia può avere una finalità ablativa mediante l'utilizzo di tecniche ad alto gradiente di dose e può essere applicata sia in caso di lesioni linfonodali che lesioni ossee. In questo nuovo scenario, l'end point clinico sarà quindi il differimento della terapia ormonale.

Abstract

Radiation therapy in prostate cancer has a role recognized by all international guidelines. It is used in radical or postoperative setting. Radiotherapy with radical intent involves a total dose of 74-78 Gy, associated with hormone therapy in the intermediate and high risk. The recent technological development that has occurred over the last few years has allowed to use moderate or severe hypo-fractionation programs, ensuring excellent cost-benefit benefits both in logistical and economic terms. With the use of Image Guided Radiotherapy, daily patient positioning is performed. In this way it is possible to reduce inter and intra fraction motion issues. About post operative setting, radiotherapy may be performed immediately after surgery in case of adverse features in final histological exam. If, instead of progressively increasing the PSA dosage, radiotherapy can be performed even temporarily from surgery. In case of systemic disease, radiotherapy has a role as a palliative approach to bone secondary lesions. In case of oligometastasis setting, radiotherapy may have an ablative purpose by using high dose gradient techniques and can be applied in both lymph node and bony lesions. In this new scenario, the clinical end point will be deferral of hormonal therapy.

La radioterapia nel tumore della prostata è indicata come trattamento con intento radicale o nel setting post operatorio con un ruolo riconosciuto da tutte le linee guida internazionali.

La radioterapia con intento radicale può essere somministrata nel carcinoma localizzato della prostata, in alternativa all'intervento di prostatectomia radicale. Il suo utilizzo è di circa 25% nei pazienti con età < 65 anni e del 40% nei pazienti con età maggiore di 65 anni ⁽¹⁾. La radioterapia esclusiva offre infatti risultati paragonabili, in termini di sopravvivenza globale e di qualità di vita, a quelli della chirurgia pur non essendovi studi randomizzati di riferimento⁽²⁾.

Nel nostro istituto, su una coorte di 935 pazienti trattati con radioterapia con intento radicale tra il 2004 e il 2012, si sono registrati tassi di sopravvivenza libera da recidiva biochimica del 95%, 89,4% e 86,7% a 3,5 3 7 anni rispettivamente.

In più del 90% dei pazienti affetti da tumore prostatico localizzato, le opzioni terapeutiche proponibili sono l'intervento chirurgico e la radioterapia. Molti studi retrospettivi osservazionali evidenziano che, per pazienti stratificati per età, Performance Status, stadio clinico e gruppi di rischio, entrambi i trattamenti hanno gli stessi risultati in termini di controllo di malattia e di recidiva biochimica^(3, 4, 5).

Ad oggi vi è solo uno studio randomizzato che esamina l'effettiva differenza tra i diversi trattamenti (*Protect Study*)⁽⁶⁾, di cui abbiamo ad oggi solo i primi risultati che dimostrano che non vi è differenza tra radioterapia e chirurgia in termini di sopravvivenza cancro specifica e sopravvivenza globale.

Fino ai primi anni Novanta le dosi erogate erano inferiori a 70 Gy e questo potrebbe spiegare il minor controllo di malattia riportato negli studi di confronto tra radioterapia e chirurgia.

Oggi sappiamo che dosi superiori a 78 Gy hanno permesso di ottenere un soddisfacente controllo biochimico e locale di malattia. Esistono diversi studi di fase III che evidenziano che dosi superiori a 78 Gy, rispetto a 68-70 Gy, permettono di ottenere un miglior controllo della recidiva biochimica a 5 anni ^(7,8). E' stata dimostrata inoltre una relazione statisticamente significativa fra *dose escalation* e sopravvivenza globale⁽⁹⁾.

Nella pratica clinica, la radioterapia dovrebbe poter essere sempre proposta nel carcinoma localizzato.

Il trattamento radioterapico con intento radicale prevede una dose totale tra 74 Gy e 78 Gy, associata a terapia ormonale nella categoria di rischio intermedio e alto.

Secondo le linee guida, una dose minima ≥ 74 Gy è raccomandata. Nel basso rischio la dose totale dovrebbe essere compresa tra 74-78 Gy, nel rischio intermedio tra 76-78 Gy con deprivazione androgenica di 6 mesi e nell'alto rischio tra 76-78 Gy con deprivazione androgenica di 2-3 anni. Sono da impiegare tecniche conformazionali tridimensionali (3DCRT) o ad intensità modulata (IMRT). I volumi clinici e i criteri per il *contouring* degli organi a rischio sono stati definiti dalle Linee Guida RTOG⁽¹⁰⁾.

Nella letteratura c'è un consenso generale sul fatto che i pazienti irradiati con le tecniche di alta conformazione dovrebbero sviluppare minor tossicità e avere miglior controllo locale rispetto ai pazienti trattati con le tecniche tradizionali⁽²⁾.

Il Clinical Target Volume (CTV), nel carcinoma localizzato alla prostata, dovrebbe coincidere con la prostata stessa nel basso rischio; nell'intermedio e nell'alto dovrebbe comprendere un terzo e i due terzi delle vescicole seminali, rispettivamente.

Nella *delivery* del trattamento, la radioterapia guidata dalle immagini (IGRT) realizzate con diverse metodiche, permette correzioni di set-up in tempo reale, che tengano conto dei movimenti interfrazione. Questo aumenta la possibilità di proteggere i tessuti sani circostanti quali retto, vescica e teste femorali, specialmente in *dose escalation*.

Il recente sviluppo tecnologico verificatosi negli ultimi anni, ha permesso di eseguire programmi di ipofrazionamento moderato o severo garantendo un eccellente rapporto costo beneficio sia in termini logistici che economici.

Con l'utilizzo di metodiche di *Image Guided Radiotherapy* viene effettuata la verifica quotidiana del posizionamento del paziente. In tale modo è possibile ridurre le problematiche di inter e intra fraction motion.

Le metodiche disponibili sono molteplici, nel nostro istituto utilizziamo un sistema ecografico transaddominale che permette le correzioni degli errori interfrazione oppure, più recentemente, un sistema ecografico transperineale che permette anche la correzione degli errori intrafrazione. Si sono registrati tassi di sopravvivenza libera da recidiva biochimica del 97,7%, 95,2% e 85,7% a 12, 36 e 60 mesi rispettivamente con ottimo controllo della tossicità genitourinaria o gastrointestinale acuta e cronica.

In letteratura sono ormai presenti diversi studi sull'ipofrazionamento, compresi trial di fase III randomizzati; l'ipofrazionamento moderato ha dati di sufficiente follow-up per essere ritenuto proponibile nella pratica clinica^(11,12).

In studi randomizzati di fase III, che includono pazienti alto rischio e localmente avanzati, la combinazione di radioterapia e terapia ormonale con LHRH analoghi è stata ritenuta definitivamente superiore, quindi standard,

rispetto alla sola radioterapia seguita, alla comparsa della recidiva, da terapia ormonale^(13,14). Il vantaggio dell'associazione della terapia ormonale alla radioterapia, è stato confermato in una meta analisi e in numerose revisioni di letteratura⁽¹⁵⁾.

Per quanto riguarda il setting post operatorio, la radioterapia può essere eseguita subito dopo l'intervento chirurgico con finalità adiuvante in caso di presenza di fattori avversi all'esame istologico definitivo. Per caratteristiche istopatologiche sfavorevoli si intendono margini chirurgici positivi, invasione neoplastica delle vescicole seminali, estensione extraprostatica della neoplasia.

Secondo le linee guida le maggiori evidenze sull'uso della radioterapia dopo prostatectomia derivano da tre studi clinici controllati randomizzati SWOG 8794⁽¹⁶⁾, EORTC 22911⁽¹⁷⁾ e ARO 96-02⁽¹⁸⁾.

Questi tre trial sono stati disegnati con potenza statistica per valutare differenti outcome primari: sopravvivenza libera da metastasi nello SWOG 8794, controllo locale e sopravvivenza libera da progressione clinica nell'EORTC 22911 e sopravvivenza libera da progressione biochimica per ARO 96-02.

I risultati dei tre trial, considerati nel loro insieme, hanno mostrato nei pazienti che hanno effettuato radioterapia adiuvante una riduzione statisticamente significativa nella probabilità di recidiva biochimica, di recidiva locale e di progressione clinica a 10 anni.

In caso invece di progressivo rialzo del dosaggio del PSA, è possibile eseguire un trattamento radioterapico anche a distanza temporale dall'intervento chirurgico. Per radioterapia di salvataggio si intende un trattamento radiante eseguito nel paziente con recidiva biochimica (PSA >0.2 ng/ml riscontrato in due misurazioni successive), ma senza evidenza di metastasi a distanza.

L'evidenza sull'efficacia della radioterapia di salvataggio deriva da una vasta letteratura composta da studi osservazionali. La decisione di proporre questo tipo di radioterapia deve essere valutata alla luce di vari fattori, considerando che i pazienti che presentano recidiva biochimica a distanza dopo prostatectomia, i pazienti con ridotta aspettativa di vita e i pazienti con PSA basso o a lento incremento potrebbero averne un beneficio limitato. La decisione deve inoltre tenere in considerazione anche altri parametri quali funzionalità gastroenterica e genitourinaria.

L'efficacia della radioterapia di salvataggio riguardo al timing di inizio della stessa è stata valutata in molti studi retrospettivi osservazionali e da una Sub Group Analysis dello studio randomizzato SWOG 8794⁽¹⁶⁾. In generale i dati di questi studi indicano che i pazienti che iniziano la

radioterapia con valori di PSA <1 ng/ml hanno sopravvivenza libera da recidiva biochimica più elevata di quelli con PSA >1 ng/ml. Risultati migliori sembrano associati a valori di PSA compresi tra 0.2 e 0.5 ng/ml. In caso di malattia sistemica, la radioterapia ha un ruolo come approccio palliativo a livello delle lesioni secondarie ossee mediante tecnica conformazionale.

In caso di malattia oligometastatica la radioterapia può avere una finalità ablativa mediante l'utilizzo di tecniche ad alto gradiente di dose e può essere applicata sia in caso di lesioni linfonodali che lesioni ossee. In questo nuovo scenario, l'end point clinico sarà quindi il differimento della terapia ormonale.

Il concetto di oligometastasi indica uno stato intermedio di malattia metastatica ancora suscettibile di trattamento locale, in considerazione del numero limitato di localizzazioni. Le terapie locali nei pazienti oligometastatici o in oligoprogressione sono quindi di crescente interesse.

La recidiva linfonodale e/o ossea è considerata una condizione sfavorevole e la terapia ormonale rimane il gold standard, ma una volta attivata la terapia ormonale deve essere proseguita per un lungo periodo con associati significativi effetti collaterali, costi e un deterioramento della qualità di vita del paziente⁽¹⁹⁾. La radioterapia ha un ruolo determinante anche nel trattamento delle lesioni metastatiche a scopo sintomatico/palliativo o anche ablativo.

I dati disponibili sono eterogenei e quasi tutti derivanti dal trattamento di linfonodi metastatici con radioterapia stereotassica (SBRT).

Il trattamento stereotassico può offrire vantaggi per irradiare lesioni di piccole dimensioni con dosi ablative e con tossicità limitata⁽²⁰⁾. Ad oggi sono presenti in letteratura alcune serie di pazienti trattati con SBRT per recidive linfonodali isolate da tumore della prostata. Nella stragrande maggioranza dei pazienti trattati la diagnosi di recidiva linfonodale isolata si è basata sulla tomografia a emissione di positroni con il tracciante colina, eseguita dopo progressione del PSA. In alcuni casi la recidiva è stata confermata dalla biopsia linfonodale. Sono attivi studi randomizzati che confrontano SBRT verso osservazione, chirurgia o altri trattamenti attivi⁽²¹⁾.

Non si possono ancora trarre conclusioni definitive da queste piccole serie per la tipologia dei dati (studi di fase I-II, esperienze retrospettive), il breve follow-up, il numero limitato di pazienti, le diverse tecniche di irradiazione, i diversi schemi di frazionamento e le dosi eterogenee impiegate, nonché le presentazioni di recidiva. La maggior parte dei pazienti avevano ricevuto anche terapia sistemica o avevano malattia resistente alla castrazione.

Nonostante questi limiti, i risultati indicano che la SBRT offre un eccellente controllo locale e un profilo di tossicità molto basso⁽²⁰⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, Cooper D, Gansler T, Lerro C, Fedewa S, Lin C, Leach C, Cannady RS, Cho H, Scoppa S, Hachey M, Kirch R, Jemal A, Ward E. *Cancer treatment and survivorship statistics*. CA Cancer J Clin. 2012; 62: 220-224.
2. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, Cornford P, Culine S, Joniau S, Lam T, Mason MD, Matveev V, van der Poel H, van der Kwast TH, Rouviere O, Wiegel T. *European Association of Urology (EAU) Guidelines on prostate cancer*. European Association of Urology 2015.
3. Kupelian PA, Elshaikh M, Reddy Ca, Zippe C, Klein EA. *Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate specific antigen era: a large single institution experience with radical prostatectomy and external beam radiotherapy*. J Clin Oncol. 2002; 20: 3376-3385.
4. Lee BH, Kibel AS, Ciezki JP, Klein EA, Reddy CA, Yu C, Kattan MW, Stephenson AJ. *Are biochemical recurrence outcome similar after radical prostatectomy and radiation therapy? Analysis of prostate cancer specific mortality by nomogram predicted risks of biochemical recurrence*. Eur Urol. 2015; 67: 204-209.
5. Sooriakumaran P, Nyber T, Akre O, Haendler L, Heus I, Olsson M, Carlsson S, Roobol MJ, Steineck G, Wiklund P. *Comparative effectiveness of radical prostatectomy and radiotherapy in prostate cancer: observational study of mortality outcomes*. BMJ. 2014; 26: 348-402.
6. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guidelines Panel. *Prostate Cancer and John West Effect*. Eur Urol. 2017; 72: 7-9
7. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, von Eschenbach AC, Kuban DA, Rosen I. *Prostate cancer radiation dose response: results of the MD Anderson phase III randomized trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002; 53: 1097-1005.
8. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, Lee AK, Pollack A. *Long term results of the MD Anderson randomized dose escalation trial for prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008; 70: 67-74.
9. Hall MD, Schultheiss TE, Smith DD, Tseng BP, Wong JY. *The impact of increasing dose on overall survival in prostate cancer*. Radiother Oncol. 2015; 10:115.
10. Gay HA, Barthold HJ, O'Meara E, Bosch WR, El Naqa I, Al-Lozi R, Rosenthal SA, Lawton C, Lee WR, Sandler H, Zietman A, Myerson R, Dawson LA, Willett C, Kachnic LA, Jhingran A, Portelance L, Ryu J, Small W Jr, Gaffney D, Viswanathan AN, Michalski JM. *Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a Radiation Therapy Oncology Group consensus panel atlas*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012; 83: 353-362.
11. Pollack A1, Walker G, Horwitz EM, Price R, Feigenberg S, Konski AA, Stoyanova R, Movsas B, Greenberg RE, Uzzo RG, Ma C, Buyyounouski MK. *Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer*. J Clin Oncol. 2013; 31: 3860-3868.

12. Koontz BF, Bossi A, Cozzarini C, Wiegel T, D'Amico A. *A systematic review of hypofractionation for primary management of prostate cancer*. Eur Urol. 2015; 68: 683-691.
13. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, Venkatesan V, Lawton CA, Rosenthal SA, Sandler HM, Shipley WU *Ten year follow up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer*. J Clin Oncol. 2008; 26: 2497-2504.
14. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Billiet I, Torecilla JL, Pfeffer R, Cutajar CL, Van der Kwast T, Collette L. *External irradiation with or without long term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10 year results of an EORTC randomized study*. Lancet Oncol. 2010; 11: 1066-1073.
15. Bria E, Cuppone F, Giannarelli D, Milella M, Ruggeri EM, Sperduti I, Pinnarò P, Terzoli E, Cognetti F, Carlini P. *Does hormone therapy added to radiotherapy improve outcome in locally advanced prostate cancer? Meta analysis of randomized trials*. Cancer 2009; 115: 3446-3456.
16. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, van Velthoven R, Colombel M, van de Beek C, Verhagen P, van den Bergh A, Sternberg C, Gasser T, van Tienhoven G, Scalliet P, Haustermans K, Collette L; European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Radiation Oncology and Genito-Urinary Groups *Post operative radiotherapy after radical prostatectomy for high risk prostate cancer: long term results of a randomized controlled trial (EORTC trial 22911)*. Lancet. 2012; 380: 2018-2027.
17. Thompson IM1, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Canby-Hagino E, Crawford ED. *Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long term follow-up of a randomized clinical trial*. Urol J 2009; 181: 956-962.
18. Wiegel T1, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Störkel S, Willich N, Semjonow A, Souchon R, Stöckle M, Rube C, Weissbach L, Althaus P, Rebmann U, Kälble T, Feldmann HJ, Wirth M, Hinke A, Hinkelbein W, Miller K. *Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate specific antigen: ARO 96-02*. J Clin Oncol 2009; 18: 2924-2930.
19. Mottet N1, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Schmid HP, Van der Kwast T, Wiegel T, Zattoni F, Heidenreich A. *EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer*. Eur Urol. 2011; 59: 572-583.
20. Jerezek-Fossa BA, Ronchi S, Orecchia R. *Is stereotactic body radiotherapy (SBRT) in lymph node oligometastatic patients feasible and effective?* Rep Pract Oncol Radiother. 2015; 20: 472-483.
21. Decaestecker K, De Meerleer G, Ameye F, Fonteyne V, Lambert B, Joniau S, Delrue L, Billiet I, Duthoy W, Junius S, Huysse W, Lumen N, Ost P. *Surveillance or metastasis-directed Therapy for Oligometastatic prostate cancer recurrence (STOMP): study protocol for a randomized phase II trial*. BMC Cancer. 2014; 14: 671-676

"PRO E CONTRO" L'ANTROPOLOGIA DI LOMBROSO. IERI E OGGI

Marta Licata, Giuseppe Armocida

Dipartimento di Biotecnologie e Scienze della Vita, Università degli Studi
dell'Insubria, Varese

Mail: marta.licata@uninsubria.it

Parole chiave: *Cesare Lombroso*
Antropologia criminale

Key words: *Cesare Lombroso*
Criminal anthropology

Riassunto

La scuola lombrosiana, nel maestro e nei collaboratori, partecipò significativamente allo sviluppo della cultura internazionale del tempo. Estese i suoi interessi ad una eclettica serie di problemi ed affrontò questioni mediche, biologiche, sanitarie e sociali di notevole rilevanza. Ma già lui vivente e poi lungo tutto il secolo scorso, il giudizio su Lombroso non è mai stato misurato e neutrale, in una affollata panoramica di commenti entusiasti e di confutazioni screditanti.

Summary

The Lombrosian School has contributed significantly to the development of the international culture of the time. The School extended the interests to an eclectic range of medical, biological and social issues. However, the judgment on Lombroso has never been measured and neutral, in a crowded overview of enthusiastic comments and of rebuttals discrediting.

Introduzione

Esprimersi diversamente in modo deciso - *Pro* o *Contro* - Lombroso è una costante mai tramontata; perlopiù i *contro* sono apparsi dominanti sui *pro*, come ben sappiamo, ma oggi proveremmo a suggerirvi di considerare che spesso anche gli stessi *pro* hanno agito e ancora agiscono *contro* Lombroso. Già lui vivente, l'esprimersi su Lombroso non è mai stato misurato e neutrale, in una affollata panoramica di commenti entusiasti e di confutazioni screditanti. La sua notorietà anche presso il grande pubblico aveva superato le fortune e sfortune scientifiche del suo pensiero; il nome correva certamente popolare tra i molti suoi lettori, ma in una ambivalenza di considerazioni tra gli uomini di scienza. Si possono ricordare le parole di Guglielmo Ferrero, nel discorso commemorativo tenuto il 6 gennaio 1910:

" E' difficile di assegnare a Cesare Lombroso il posto suo [...] fu egli uno scienziato? Sì, certamente: volle esserlo e fu: ma nella grande consorteria cosmopolita degli scienziati visse appartato: insegnò nell'Università, ma non fu membro di nessuna Accademia. Fu un filosofo? Chi lo avesse domandato a lui si sarebbe sentito rispondere un no quasi sdegnoso: eppure egli si cimentò, sia pure a modo suo, con parecchi di quei problemi che in ogni tempo hanno dato più travaglio ai filosofi. Giurista, certo, non fu, non solo per mancanza di studi ma per la conformazione dello spirito [...] eppure la storia non ricorda forse incursione nei territori del diritto più impetuosa ed audace che quella fatta da lui [Lombroso] sentì di aver sorpreso e stupefatto il mondo, ma non di averlo persuaso" ⁽¹⁾.

Bersaglio di molti è stata la sua antropologia, con le articolazioni che tutti conosciamo, così come criticabili furono le sue errate interpretazioni della pellagra e certi deragliamenti sui percorsi dell'intuizione, compresi il cosmoteurismo della sua geografia medica, la grafologia e lo spiritismo tanto contrastante con il materialismo che era apparso come sua guida. Ma qui ci arrestiamo perché l'elenco potrebbe allungarsi eccessivamente nei dettagli. Lungo tutto il secolo scorso, fino ad oggi, in un processo di contraddizioni la critica si è espressa piuttosto severamente su molte delle sue proposte e i contro, con ampie valenze teoriche ed ideologiche, sono sembrati più compatti dei pro. Qualche anno fa anche l'Istituto dell'Enciclopedia Italiana si è confessato - in un certo senso - *contro* Lombroso, se il *Dizionario Biografico degli Italiani* gli ha concesso solo cinque pagine, mentre era stato più generoso con Agostino Gemelli che ha ottenuto dieci pagine. A confronto con Gemelli - uno dei suoi critici - l'immagine di Lombroso fu comunque quella dell'intellettuale italiano di fine Ottocento più noto nel modo intero, restando ancora oggi di primo piano nella considerazione storiografica. Di certo avvicinò la cultura italiana agli

ambienti internazionali più di quanto poterono fare Gemelli e molti altri accademici, medici e scienziati dell'epoca.

Quale è stato il percorso?

In genere si può chiedere soccorso all'indagine storica per spiegare un fenomeno, ma si può chiedere allo storico di spiegare il contrasto, durevole negli anni, delle contrapposte visioni di giudizio di valore su un uomo di scienza? Possiamo chiederlo nel caso di Cesare Lombroso, ma in tanti anni di discussioni, passando anche attraverso il fiorire di nuovi studi nella ricorrenza centenaria della morte, un giudizio serenamente equilibrato forse non è ancora giunto, come non è giunto per altre dominanti personalità del passato remoto o prossimo delle scienze, da Paracelso a Freud. Anche noi storici, più o meno consapevolmente, nelle nostre personali e singole impostazioni di metodo, nelle interpretazioni dei fatti, siamo collettivamente o individualmente avventurati tra attrattive diverse. Per non confondersi tra valutazioni-giudizi positivi o valutazioni-giudizi negativi, si potrebbe sceverare in una sorta di meta-giudizio, tra le diverse prospettive. Non dobbiamo usare le categorie del presente, ma non sempre tra passato e presente c'è soluzione di continuità tale da superare ideologie, modelli, materiali e metodi della scienza dominante. E quindi anche la storiografia rischia di essere partigiana e di rivolgersi al passato negando che, per intenderlo bene, ci vuole uno sguardo scevro da lacci interpretativi e impostazioni dogmatiche. Non è facile muoversi nelle trasformazioni storiche della medicina e della scienza. Per riflettere sull'accumulo di conoscenze o su oggetti diversamente considerati o trascurati nel correre del tempo, nei tanti intrecci di posizioni non consonanti, lo storico deve essere pronto alla revisione o al consolidamento di concetti. Deve addentrarsi consapevolmente nelle questioni epistemologiche irrisolte, nelle tante differenti posizioni dottrinarie messe in evidenza, in un ventaglio non privo di contraddizioni. Nel tempo l'oggetto dell'osservare assume nuovi volti. Vedendo ciò che si vedeva e si pensava in modo diverso da oggi, si dilata anche la capacità di intervenire nella costruzione di certezze interpretative, provvisorie come tutte le certezze della scienza.

Così, possiamo considerare le fortune e le sfortune del lungo disputare intorno a Lombroso e alla sua antropologia. Con lui ancora in vita e poi lungo tutto il secolo scorso, non si cessò di tormentarne in pro o in contro l'immagine scientifica. Il dibattito sulla sua opera, già lui vivente, non è sempre stato equo e anche considerare criticamente il pro e il contro Lombroso costituisce una autentica problematica storiografica non risolta. Per comprendere il fenomeno bisognerebbe allungare lo sguardo a prima di

Lombroso, perché il suo teorizzare è stato "parte di un processo scientifico iniziato ben prima di lui e che prosegue tutt'oggi"⁽²⁾. Una tradizione piuttosto rissosa e una radicalizzazione di giudizi, anche in ragione di perduranti incertezze dottrinarie, hanno impedito di trovare ancoraggi per un esame critico sereno. Per un delinearli ragionato e compiuto della sua vita e della sua operosità scientifica - dopo il volume celebrativo del 1906 e le pagine affettuose delle figlie - si è dovuto attendere il volume di Luigi Bulferetti nel 1975:

"...la sua popolarità grandissima [...] lo espose agli attacchi più duri di quanti trovavano nel nascente neo-idealismo e nel neo-tomismo più soddisfacenti risposte a problemi che il positivismo aveva frettolosamente presunto di aver risolto. E anche sostegno più sicuro a tendenze conservatrici contro le quali stavano atteggiamenti del Lombroso. Anzitutto perché proclamava ai politici, agli stessi pseudoprogressisti [...] il primato civile della scienza già affermato da Carlo Cattaneo. Gli attacchi, nel suo paese, contro il fondatore della nuova scuola del diritto penale, il quale interpretava istanze del socialismo conservatore in polemica con la scuola classica arroccata su una troppo astratta visione del libero arbitrio, che poteva essere oramai sostenuta soltanto più da coloro che non avessero riflettuto sulla parabola dei talenti e da studiosi inesperti delle intuizioni contenute persino nell'antica tradizione fisiognomica, erano tanto più astiosi in quanto fortissimo l'ascendente del Lombroso su una schiera di giovani entusiasti e dinamici"⁽³⁾.

Bulferetti notava che la fama di Lombroso ci era giunta deformata e la storiografia poteva mettere in evidenza anche gli aspetti di strumentalizzazione della figura e delle sue posizioni. Ripercorrendo il discutere rumoroso occorre distinguere i significati, riconoscere le *voci* sulla scena e i cambiamenti importanti delle *voci*, individuando i protagonisti del discorrere per comprendere adeguatamente quel che si metteva in campo, pro o contro, in una sorta di *biografia delle idee* scientifiche. La ricostruzione corrisponde ad uno sforzo di comprensione di tante posizioni e della scala di gradazioni tra le une e le altre. Nella valutazione storica si delineano bene le discutibili particolarità di certi intendimenti critici, di certe malizie e certe parzialità di approccio favorevoli o contrapposte alle teorie lombrosiane, che talvolta sollevano perplessità nel livello di conoscenza e di rigore metodologico. Le polemiche accompagnarono sempre l'attività scientifica e di divulgazione di Lombroso ed egli non cercò di sottrarsene. Sappiamo quel che in genere gli si rimprovera (miscele di intuizioni e immaginazione in cui si fatica a sceverare il senso della forma e lo spirito di precisione propri dell'analisi scientifica),

ma spesso alcune delle stesse critiche hanno meritato simili rimproveri, nell'aderire a posizioni ideologicamente avverse o arrendendosi alla superficie del giudizio.

Nella dimensione scientifica positiva del suo tempo, Lombroso si collocò all'incrocio di diverse discipline, ma non dobbiamo scordare che egli, prima di essere un medico legale e un antropologo, era stato uno psichiatra. Sarebbe quindi importante considerare che gli psichiatri non sembrano avergli indirizzato delle critiche ingenerose e basterebbe citare la autorevolezza di Leonardo Bianchi che scriveva: "la violenza e l'asprezza della polemica contro la dottrina di Lombroso non è riuscita nè meno a scuoterla"⁽⁴⁾. Rispettosi dello scienziato diversamente aperto, i colleghi non avevano bersagli con cui polemizzare. Anche la storiografia psichiatrica fiorita negli ultimi decenni non si è permessa severe stroncature di Lombroso.

Contro le sue idee e la sua attraente "scienza facile" si consolidava da diverse posizioni una intesa conservatrice, rispecchiata nella radicale critica espressa anche dal mondo cattolico. All'indomani della sua morte, gli si era scagliato contro Agostino Gemelli, argomentando peraltro con l'acribia della ricerca propria del suo maestro Camillo Golgi⁽⁵⁾. L'avversità veniva dagli spiritualisti o dal nascente idealismo, da Gemelli a Gentile e pure a Croce, sino a proclamare la criminologia lombrosiana una superstizione. Ma lasciamo per ora da parte certe argomentazioni. Il contrasto che sempre lo aveva opposto ai filosofi del libero arbitrio, si ripresentava nelle loro aggressive argomentazioni quando Lombroso non poteva più difendersi, ma certamente non avrebbe mancato di accettare anche questa sfida dopo averne accettate tante altre. Come quando aveva dovuto difendersi dall'inimicizia di Paolo Mantegazza, intrinseco e confidente in gioventù in un'amicizia travolta poi da contrasti scientifici, aperti forse con le differenti misurazioni negli studi algometrici. Mantegazza, non più amico, rimproverava l'uso dell'atavismo come confusione continua e inavvertita tra patologia e evoluzione delle forme. Nel 1886 si contrapponevano due antropologie, una avversa all'altra e Mantegazza definiva l'antico amico "il più snello bersagliere ch'io mi conosca... il più agile sfondatore di cerchi di carta nel gran circo dei paradossi scientifici... sempre con una gamba nella scienza positiva e l'altra nell'apocalisse dei sofismi e delle logomachie"⁽⁶⁾.

Anche i francesi Gabriel Tarde e Alexandre Lacassagne, inizialmente favorevoli a Lombroso, gli si erano fatti poi decisamente avversi, ma non dobbiamo qui proporre un censimento di quanti furono critici delle teorie dell'*Uomo delinquente*. Deciso oppositore della criminologia lombrosiana fu il combattivo Napoleone Colajanni, deputato repubblicano, professore di

statistica e aperto al modernismo. Rispondeva alle critiche che Lombroso aveva mosso alla sua *Sociologia criminale*, opposta all'*Antropologia criminale*: "Immagino facilmente il dispetto di Cesare Lombroso nell'accorgersi che le smentite gli vengono d'onde meno se le attende; dispetto che, data l'indole del nostro uomo, assumerà le forme di una vera baruffa in famiglia"⁽⁷⁾. Colajanni era contro Lombroso perché Lombroso era stato contro di lui ed elaborava una critica definitiva della nuova scienza lombrosiana, mettendo in dubbio i rapporti deterministici tra fisico e morale. Le anomalie sono l'effetto, non la causa della delinquenza e i caratteri atavici si trovano egualmente negli autori di reato e negli onesti. Riabilitava il ruolo delle condizioni sociali, segnatamente economiche: regioni del Nord con molto atavismo e molta moralità, regioni del Sud con costituzioni sane e molta delinquenza. In Italia e all'estero - in Francia soprattutto - Colajanni si accreditava come il critico più conosciuto contro Lombroso. Non gli era contro perché nutrito di pregiudizi sull'antropologia criminale, ma perché portatore di una propria e ben diversa sociologia criminale.

Nel succedersi di altre voci critiche, si sarebbe fatto poi più vivace un esprimersi contro Lombroso, giudicato teoricamente ben ispirato ma non abbastanza esatto e profondo, con gli stereotipi che continuavano poggiando su citazioni irriverenti, sui luoghi comuni, sul darwinismo sociale, facilitante le teorie del razzismo e l'eugenetica, con sconfinamenti nelle accuse di sessismo. Delia Frigessi ci ha ricordato che l'opera di Lombroso era stata "liquidata senza appello dai grandi rappresentanti dell'idealismo nostrano"⁽⁸⁾.

I successivi dissidi nella cultura italiana non erano più la conseguenza di dispute interne al positivismo, ma di contrasti tra vecchie e nuove correnti di pensiero. Si può del resto riconoscere che alcune di quelle proposte sono entrate fortemente nel comune modo di sentire da rappresentare ancora oggi degli stereotipi culturali o dei luoghi comuni, oggetto di critiche serrate e di stroncature, per la dimostrata inconsistenza e l'irrazionalità di certe posizioni. Egli rappresentò un materialismo che non si poneva problemi speculativi della conoscenza e che fu superato e marginalizzato, per la sua collocazione personale anche all'interno delle idee positivistiche. Si può intendere che, in un certo senso, Lombroso fu anch'egli contro se stesso. A volte era apparso in contraddizione anche con le stesse linee centrali del suo pensiero.

E ora, all'aprirsi del nostro nuovo secolo, la situazione non appare diversa, all'intersezione di continui motivati *contro*, con una forza polemica che sovrasta i pur sopravvissuti *pro*. Molte delle questioni aperte si leggono nelle discussioni degli autori chiamati a confronto nel 2009⁽⁹⁾. Oggi sentiamo che qualcuno si appella nuovamente a Lombroso. Sono dei recenti *pro*, che

tuttavia ripresentano il rinnovarsi di decisi e forse motivati *contro*. Qualcuno si affaccia richiamando l'insegnamento lombrosiano. Sono i nuovi cultori della biocriminologia⁽¹⁰⁾, confidenti nella possibilità di svelare le radici biologiche del crimine. Ottengono una facile popolarità nella divulgazione scientifica, ma tornano a complicare e confondere il giudizio celebrando la "giusta intuizione" di Lombroso⁽¹¹⁾. Ci spiegano che non nella nostra forma esteriore, ma in quella interiore intrinseca, non visibile alla scienza dell'Ottocento e chiara oggi, si possono riconoscere i criminali: con la genetica molecolare, con il gene *MaoA*, regolatore dei neurotrasmettitori, che si trova associato a personalità asociale e aggressiva; e anche con la tomografia ad emissione di positroni (PET) che colora i cervelli e con la risonanza magnetica funzionale (fMRI) che aprono altre speculazioni attraenti. Leggiamo tutto con cautela, perché non bisogna dimenticare quanto era stata attraente la frenologia di duecento anni fa. Occorre sempre prudenza nell'abbracciare le nuove certezze scientifiche. Occorre quindi prudenza nel giudicare anche i neolombrosiani.

BIBLIOGRAFIA

1. Ferrero G. *In memoria di Cesare Lombroso*. Fratelli Treves, 1910, Milano.
2. Costa M. *Lombroso e le neuroscienze*. in “*Cesare Lombroso cento anni dopo*”, a cura di Silvano Montaldo e Paolo Tappero, 2009: 361, UTET, Torino.
3. Bulferetti L. *Lombroso*. UTET, 1975, Torino, pp. XIII-XIV.
4. Amadei G. *L'opera di Cesare Lombroso nella scienza e nelle sue applicazioni*. Fratelli Bocca, 1906, Torino.
5. Gemelli A. *I funerali di un uomo e di una dottrina*. Artigianelli, 1909, Monza.
6. Frigessi D. *Cesare Lombroso*. Einaudi, 2003, Torino, p. 217.
7. Colaianni N. *Ire e spropositi di Cesare Lombroso*. Filippo Tropea editore, 1890, Catania.
8. Frigessi D. *Cesare Lombroso*. cit., p. XIII.
9. *Cesare Lombroso cento anni dopo*, a cura di Silvano Montaldo e Paolo Tappero, UTET, 2009, Torino.
10. Saragosa A. *Lombroso è tornato: cattivi si nasce*, in “*il Venerdì di Repubblica*”, 11 marzo 2016, pp. 56-58.
11. Raine A. *L'anatomia della violenza. Le radici biologiche del crimine*. Mondadori, 2016, Milano.

STROKE UNIT E TERAPIE TROMBOLITICHE

Paolo Cerrato¹, Marco Giraudò²

¹SSD Stroke Unit Città della Salute e della Scienza, Corso Bramante 88, 10126 Torino

²Neurologia Ospedale San Lazzaro, 12051Alba

Mail: paolo_cerrato@yahoo.com

Parole chiave: *Stroke Unit*
Trombolisi

Key words: *Stroke Unit*
Thrombolysis

Riassunto

L'ictus rappresenta nei paesi economicamente avanzati la terza causa di morte e la prima causa di invalidità. La terapia dell'ictus ischemico comprende tutti gli interventi attuati nelle prime settimane dall'evento con le seguenti finalità: 1) ristabilire il flusso ematico nella regione ischemica (terapia trombolitica o riperfusiva); 2) proteggere il tessuto cerebrale dalle conseguenze irreversibili dell'insulto ischemico contenendo il danno a livello cellulare (terapia citoprotettiva); 3) limitare il processo trombotico e prevenire le recidive a breve termine (terapia antitrombotica); 4) prevenire e trattare le complicanze neurologiche e internistiche. La trombolisi è una vera emergenza clinica e rappresenta l'aspetto più innovativo degli ultimi anni grazie anche alla diffusione dei centri che praticano la trombolisi endovenosa e all'impiego di nuovi dispositivi per la trombectomia meccanica. Per la citoprotezione non abbiamo attualmente farmaci di comprovata efficacia mentre la prevenzione delle complicanze internistiche e neurologiche si avvale della gestione in unità di trattamento neurovascolare correntemente definite con il termine Stroke Unit.

Abstract

In the developed countries stroke is the third cause of death and the first cause of disability. In the ischemic stroke the aim of interventions during the acute phase are the following: 1) restore blood flow in the ischemic lesion (thrombolytic therapy); 2)

protect cerebral tissue from the ischemic damage (neuroprotection therapy); 3) limit intravascular thrombosis and prevent stroke recurrence (antithrombotic therapy); 4) prevent and treat neurologic and systemic complications. Thrombolysis is a clinical emergency and represents the most innovative approach to stroke therapy due both to the diffusion of centers able to perform intravenous and intrarterial thrombolysis and the availability of new devices for mechanical thrombectomy. Drugs for neuroprotection are absent while treatment and prevention of general and neurologic complications are managed better in Stroke Units than in general wards.

L'ictus ischemico è una malattia complessa che richiede l'integrazione delle azioni per gestire le diverse fasi che la caratterizzano: prevenzione, fase acuta e riabilitazione. Gli interventi di comprovata efficacia nell'ictus ischemico in fase acuta, sono rappresentati da: a) il ricovero in Stroke Unit; b) la trombolisi endovenosa entro 4 ore mezza dall'esordio dei sintomi, c) la trombolisi intrarteriosa entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, a complemento della trombolisi endovenosa o in pazienti con controindicazione ad essa.

Per Stroke Unit si intende una unità di 4-16 letti in cui i malati con ictus sono seguiti da un *team* multidisciplinare di infermieri, di tecnici della riabilitazione e di medici competenti e dedicati alle malattie cerebrovascolari. Gli aspetti qualificanti delle Stroke Unit sono: la multiprofessionalità dell'équipe, l'approccio integrato medico e riabilitativo, la formazione continua del personale e l'istruzione dei pazienti e dei familiari con adeguata pianificazione della fase post-acuta e riabilitativa. Nel 1997 un gruppo di lavoro, la Stroke Unit Trialists' Collaboration⁽¹⁾, e successivamente una revisione sistematica della Cochrane Collaboration⁽²⁾, hanno riconosciuto la superiorità dell'assistenza nelle Stroke Unit rispetto a quella in reparti non dedicati o al modello del "mobile stroke team". Esse hanno dimostrato di ridurre del 18% la mortalità, del 29% il dato combinato morte/dipendenza, e del 25% il dato combinato morte/necessità di istituzionalizzazione. Dall'analisi dei dati di 20 studi selezionati risulta che nelle *Stroke Unit* si previene una morte ogni 32 casi trattati, che un paziente in più ritorna a vivere a casa ogni 16 trattati e che un caso in più ogni 18 recupera l'indipendenza.

L'aumento dei casi con esito favorevole permette inoltre una riduzione delle spese, in modo particolare dei costi diretti del ricovero, che ammontano all'80% del totale delle spese di questi pazienti.

Sono tre i tipi di strutture specifiche per l'assistenza all'ammalato con ictus: 1) la struttura solo per acuti in cui la degenza è molto breve (2-3 giorni) con rapidi trasferimenti in altro setting di ricovero; 2) la struttura che combina l'assistenza in acuto con la riabilitazione (comprehensive SU) e dove la dimissione avviene con un programma di riabilitazione e di prevenzione secondaria; 3) la struttura solo riabilitativa, che riceve pazienti esclusivamente con esiti di ictus e stabilizzati, implementata soprattutto nei paesi anglosassoni.

Le evidenze di efficacia sono disponibili soprattutto per le strutture di secondo tipo, (ossia per le "Comprehensive Stroke Unit"), mancando invece dati sufficientemente numerosi per quelle di primo tipo⁽²⁾. Inoltre non vi sono evidenze che una gestione secondo un modello "per intensità di cure" sia efficace per la gestione dell'ictus cerebrale; anzi è evidente che tale modello

in cui pazienti con diverse patologie vengono gestiti in un unico setting assistenziale e rapidamente trasferiti con il modello di Stroke Unit risultato vincente.

Infatti, i benefici delle Stroke Unit derivano dalla possibilità di un'ottimale gestione del paziente con ictus in fase acuta e di prevenzione delle complicanze^(3,4) con particolare riguardo a: trattamento dell'ipertensione; prevenzione e trattamento delle complicanze infettive, diagnosi precoce e trattamento delle complicanze cardiorespiratorie; ottimale gestione della pressione arteriosa; corretto uso del catetere vescicale; prevenzione delle lesioni cutanee e dei blocchi articolari; alimentazione-idratazione adeguate anche nei disfagici, inizio precoce del trattamento riabilitativo.

Nei documenti ministeriali nazionali⁽⁵⁾ e nei diversi documenti di programmazione regionale le unità neurovascolari dedicate all'ictus (Stroke Unit) vengono distinte in Stroke Unit di primo e secondo livello in relazione alle potenzialità diagnostico-terapeutiche. Le Stroke Unit di I Livello si caratterizzano per la presenza di: competenze multidisciplinari, possibilità di monitoraggio dei parametri cardiorespiratori, riabilitazione precoce (fisioterapia, logopedia, terapia occupazionale), possibilità di eseguire la fibrinolisi endovenosa; disponibilità H24 ad eseguire TC cerebrale, collegamento operativo con le SU di II livello per invio immagini e consultazione (telemedicina) incluso consulto neurochirurgico. In ogni caso, ogni struttura che riceve malati con ictus dovrebbe garantire, come livello minimo di assistenza, l'esecuzione di:

- 1) TC in urgenza in DEA;
- 2) valutazione immediata da parte di personale medico esperto nella gestione dell'ictus;
- 3) valutazione da parte di personale paramedico (terapisti della riabilitazione) entro 24-48 ore.

Le Stroke Unit di II livello oltre a quanto previsto per quelle di I livello, devono garantire prestazioni complesse quali interventi di neurochirurgia, chirurgia vascolare e, soprattutto, interventi di neuroradiologia interventistica in modo particolare la trombolisi intrarteriosa: esse rappresentano pertanto un riferimento per le Stroke Unit di I livello secondo il modello "Spoke and Hub".

La trombolisi finalizzata alla riapertura di una arteria intracranica occlusa rappresenta l'unica reale terapia di fase acuta dell'ictus ischemico. L'efficacia delle terapie trombolitiche (endovenosa e/o intrarteriosa) è influenzata da 2 fattori:

- Precocità di ricanalizzazione con graduale decremento del beneficio in relazione al timing di trattamento. Occorre sottolineare che un trattamento tardivo, anche se nell'ambito della finestra temporale ossia 4 ore e mezza per la trombolisi endovenosa (EV), 6 ore per la trombolisi intrarteriosa (IA), riduce in modo significativo il beneficio. I trattamenti trombolitici devono pertanto essere eseguiti il più precocemente possibile nell'ambito delle suddette finestre temporali.
- Compensi intracranici la cui presenza, in presenza di occlusione vasale, consente una maggiore sopravvivenza del tessuto ischemico; i compensi sono valutabili mediante angio-CT intracranica multifasica e neuroimmagini avanzate (TC perfusionale, RMN con mismatch diffusion/perfusion, etc).

La trombolisi endovenosa, a partire dalla pubblicazione nel 1995 del primo trial randomizzato che ne aveva dimostrato l'efficacia⁽⁶⁾ fino ai successivi studi che ne hanno esteso le indicazioni⁽⁷⁾ e alle più recenti revisioni sistematiche⁽⁸⁻¹⁰⁾ è diventata la terapia di riferimento nell'ictus ischemico e continui sforzi devono essere fatti per favorirne una diffusione capillare sul territorio nazionale e per minimizzare l'intervallo tra l'esordio dei sintomi e il trattamento ripercussivo. Il trattamento con r-tPA e.v. (0,9 mg/kg, dose massima 90 mg, il 10% della dose in bolo, il rimanente in infusione di 60 minuti) è indicato entro 4.5 ore dall'esordio di un ictus ischemico senza limiti superiori di età e di gravità^(4,11,12). È indicato che il trattamento sia effettuato il più precocemente possibile in quanto il beneficio è proporzionale al tempo di intervento con un'assenza di disabilità in 1 paziente ogni 3 trattati (NNT=3) se la trombolisi viene iniziata entro 90 minuti, di 1 paziente ogni 7 (NNT=7) se viene iniziata entro 3 ore e di 1 paziente ogni 17 (NNT=17) se viene iniziata a 4 ore e mezza dall'esordio dei sintomi. Il rischio di complicanze emorragiche severe, se ci si attiene ai criteri di inclusione, è invece piuttosto limitato e riguarda solo circa il 3-4 % dei pazienti ossia 1 paziente ogni 30 trattati.

Le più recenti linee guida^(11,12) tendono a limitare i criteri di esclusione alla trombolisi EV, molti dei quali erano stati inseriti a priori senza evidenza clinica, distinguendo criteri di esclusione assoluti e relativi (Tabella 1 e 2).

La trombolisi intrarteriosa (IA) può essere attuata sia tramite somministrazione di fibrinolitico nel vaso occluso sia tramite frammentazione e rimozione meccanica del trombo (trombectomia meccanica). Quest'ultima è una metodica di maggiore complessità ed in continua evoluzione grazie alla disponibilità di nuovi strumenti endovascolari ed è diventata la procedura di riferimento.

Nel 2015 cinque studi randomizzati⁽¹³⁻¹⁷⁾ hanno infatti mostrato una netta superiorità della trombectomia meccanica, a complemento della trombolisi endovenosa (trombolisi rescue o combinata), rispetto alla sola trombolisi endovenosa in pazienti con occlusione intracranica di un grosso vaso in territorio carotideo ed assenza di estesi segni precoci di ischemia. In tali studi la trombolisi intrarteriosa mediante trombectomia meccanica a seguito della trombolisi EV si è dimostrata altamente efficace nel migliorare la prognosi dei pazienti con ictus ischemico, comportando un beneficio in 1 paziente ogni 2-3 trattati (NNT=2-3) ed una assenza di significativa disabilità residua in 1 paziente ogni 3-4 trattati (NNT=3-4)⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

La trombolisi IA deve pertanto essere presa in considerazione nei pazienti con ictus ischemico 1) a complemento della trombolisi EV (trombolisi “rescue” o combinata); 2) come procedura primaria in pazienti non eligibili alla trombolisi EV (trombolisi IA primaria) ossia in pazienti con condizioni cliniche con rischio emorragico correlato all’impiego dall’rt-PA.

Da un punto di vista pratico in pazienti con ictus di entità moderata o grave, soprattutto se in presenza di occlusioni di un vaso intracranico prossimale, occorre fin dall’inizio considerare di ricorrere alla trombolisi combinata con trombectomia meccanica dopo aver eseguito la trombolisi EV. Per una accurata selezione del paziente da avviare alla trombolisi IA (Tabella 3) è fondamentale una adeguata diagnostica strumentale con particolare riferimento alla presenza di segni precoci di ischemia (TC cranio basale valutata con protocollo ASPECT), allo studio dell’albero vascolare extra-intracranico e dei circoli di compenso intracranici (angio-CT multifasica) e lo studio del tessuto salvabile (penombra ischemica) con la TC perfusionale o con le moderne metodiche di RMN⁽²¹⁻²²⁾. Essendo pochi gli ospedali attrezzati per eseguire la trombolisi IA occorre implementare protocolli che ottimizzino il trasferimento da Ospedale con Stroke Unit di I livello (che esegue la trombolisi EV) ad Ospedale di II livello dotato di neuroradiologia interventistica. In questo senso l’inizio del trattamento intrarterioso (puntura dell’arteria femorale) nella sala angiografica della struttura di II livello dovrebbe avvenire entro le 5 ore dall’esordio dei sintomi; al riguardo occorre sottolineare che i brillanti risultati dei trial randomizzati si sono ottenuti con ricanalizzazioni entro 4 ore dall’esordio dei sintomi⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Gli operatori del sistema sanitario coinvolti nel percorso (118, DEA-Stroke Unit di I livello, DEA-Stroke Unit di II livello) devono essere consapevoli che la tempestività del trattamento è un elemento essenziale per la buona riuscita delle terapia trombolitica e che, pertanto, occorre minimizzare il più possibile i “ritardi evitabili”^(4,11,21,22). L’ictus cerebrale

ischemico nell'ambito della finestra temporale utile per il trattamento trombolitico deve essere considerata quindi una vera e propria emergenza clinica. Le strategie di pianificazione sanitaria regionale e nazionale devono pertanto proporre precise linee di indirizzo e di monitoraggio della “rete ictus” al pari delle altre reti tempo-dipendenti quali le sindromi coronariche acute e il trauma^(5,21,22).

BIBLIOGRAFIA

1. *Stroke Unit Trialists' Collaboration Collaborative systematic review of the randomized trials of organized inpatient (stroke unit) care after stroke.* Br Med J. 1997;19;314:1151-9.
2. *Stroke Unit Trialists' Collaboration Organised inpatient (stroke unit) care for stroke..* Cochrane Database Syst Rev. 2013;(9):CD000197.
3. Jauch EC et al on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Clinical Cardiology. *Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association.* Stroke. 2013;44:870–947.
4. *Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento.* SPREAD VIII edizione 2017.
5. Ministero della Salute, decreto 2 aprile 2015, n. 70 *Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera.* (15G00084) (GU n.127 del 4-6-2015).
6. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: *Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke.* N Engl J Med. 1995;333:1581-1587.
7. The IST-3 collaborative group. *The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial.* Lancet. 2012;379:2352–637.
8. Hacke W, et al for the ATLANTIS Trials Investigators, ECASS Trials Investigators, NINDS rt-PA Study Group Investigators. *Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials..* Lancet. 2004;363:768-774.
9. Wahlgren N et al for the SITS-MOST investigators. *Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoringSTudy (SITS-MOST): multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials.* Stroke. 2008;39:3316-22.
10. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. for the Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. *Impact of treatment delay, age and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase in acute ischaemic stroke: an individual participant data meta-analysis of randomised trials.* Lancet.2014;384: 1929-35.
11. Toni D, Mangiafico S, Agostoni E, Bergui M, Cerrato P, Ciccone A, Vallone S, Zini A, Inzitari D. *Intravenous thrombolysis and intra-arterial interventions in acute ischemic stroke: Italian Stroke Organisation (ISO)-SPREAD guidelines.* Int J Stroke. 2015;10: 1119-29.
12. Demaerschalk B.M.et al on behalf of the American Heart Association Stroke Council and Council on Epidemiology and Prevention. *Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke A*

- Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2016;47: 581-641.*
13. Berkhemer O.A., Fransen P.S.S., Beumer D., et al. *A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med. 2015; 372:11-20.*
 14. Goyal M for the ESCAPE Trial Investigators. *Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. N Engl J Med. 2015;372: 1019-30.*
 15. Campbell BCV, et al for the EXTEND-IA Investigators. *Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. N Engl J Med. 2015;372: 1009-18.*
 16. Saver JL for the SWIFT PRIME Investigators. *Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous-t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. N Engl J Med. 2015;372: 2285-95.*
 17. Jovin T.G. for the REVASCAT Trial Investigators. *Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. N Engl J Med. 2015;372: 2296-306.*
 18. Kappelhof M, Marquering HA, Berkhemer OA, Majoie CBJ. *Intra-arterial treatment of patients with acute ischemic stroke and internal carotid artery occlusion: a literature review. J Neurointerv Surg. 2015;7: 8-15.*
 19. Rodrigues FB, Neves JB, Caldeira D, Ferro JM, Ferreira JJ, Costa J. *Endovascular treatment versus medical care alone for ischaemic stroke: systematic review and meta-analysis. Br Med J. 2016;353: i1754.*
 20. Bush CK et al *Endovascular Treatment with Stent-Retriever Devices for Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial. PLoS One. 2016;25: 11(1).*
 21. William J. Powers et al on behalf of the American Heart Association Stroke Council 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 *Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2015;46: 3024-3039.*
 22. Nils Wahlgren et al for ESO-KSU, ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, Int J Stroke. 2016;11: 134-147.*

Trombolisi endovenosa: Criteri Assoluti di Esclusione
Insorgenza dell'ictus > 4.5 ore
Emorragia intracranica alla TAC cerebrale
Sospetto clinico di ESA, anche se TAC normale
Somministrazione di eparina endovena nelle precedenti 48 ore e aPTT eccedente limite normale superiore del laboratorio
Conta piastrinica < 100.000/mm ³ *
Diatesi emorragica nota
Sanguinamento grave in atto o recente
Sospetto di emorragia intracranica in atto
Endocardite batterica, pericardite
Pancreatite acuta
Neoplasia con aumentato rischio emorragico
Grave epatopatia, compresa insufficienza epatica, cirrosi, ipertensione portale (varici esofagee), epatite attiva
Retinopatia emorragica, es in diabetici alterazioni del visus
Alto rischio emorragico per comorbidità
Recenti (< 10 giorni) massaggio cardiaco esterno traumatico, parto, puntura di vaso sanguigno non comprimibile (es. vena succlavia o giugulare)
Malattia ulcerosa del tratto gastroenterico (<3mesi)

Tabella 1. Criteri Assoluti di Esclusione alla trombolisi endovenosa.

Trombolisi endovenosa: Criteri relativi di esclusione*
Deficit lieve o rapido miglioramento dei sintomi (30 minuti)
Ora di insorgenza non nota o ictus presente al risveglio
Crisi convulsiva all'esordio dell'ictus
Paziente con storia di ictus e diabete concomitante
Glicemia < 50 o > 400 mg/dl
Pregresso ictus negli ultimi 3 mesi
Ipertensione arteriosa grave non controllata
Ictus grave clinicamente (es. NIHSS >25) e/o sulla base di adeguate tecniche di neuroimmagini
Paziente in terapia anticoagulante orale
Paziente in terapia anticoagulante con eparine a basso peso molecolare
Storia di patologie del SNC: neoplasia, intervento chirurgico cerebrale o midollare, aneurisma
Storia di emorragia intracranica (parenchimale o subaracnoidea)
Stato di gravidanza
Intervento chirurgico maggiore o grave trauma (< 3 mesi)

Tabella 2. Criteri relativi di esclusione alla trombolisi endovenosa.

Criteri di inclusione alla trombolisi intrarteriosa (tutti i criteri devono essere presenti)
Età > 18 anni
Dimostrazione strumentale di occlusione di un grosso vaso intracranico (carotide intracranica, segmento M1 o M2 della a.c. media, a. basilare) mediante angio-CT, congruo con il quadro clinico
Assenza di segni precoci di ischemia (punteggio ASPECTS ≥ 6)
Gravità clinica moderata/severa (NIHSS ≥ 6)
Assenza di significativa disabilità precedente l'ictus (mRS precedente 0-2, ossia pz autosufficiente)
Intervallo temporale tra l'esordio dei sintomi e il termine presumibile della procedura non superiore alle 6 ore □ arrivo sala angiografica entro 5 ore (nota 1 e 2)

Tabella 3. Trombolisi intra-arteriosa: criteri di selezione del paziente.

STROKE ISCHEMICO ACUTO: NUOVE POSSIBILITA' TERAPEUTICHE

*Mauro Bergui*¹, *Michele Covella*², *Paolo Cerrato*³

¹ Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Torino

² Scuola di Specialità in Medicina Interna, Università di Torino

³ Direttore Stroke Unit, Città della Salute e della Scienza di Torino, Via Cherasco 15, 10126 Torino

Mail: mauro.bergui@unito.it

Parole chiave: *Ictus Ischemico Acuto*
Terapia

Key words: *Acute Ischemic Stroke*
Treatment

Riassunto

I termini stroke ed ictus, rispettivamente in inglese e latino, sono utilizzati per indicare una patologia neurologica, solitamente ad esordio acuto, secondaria ad un problema dei vasi che forniscono l'apporto ematico al cervello. La definizione è imprecisa, sia dal punto di vista clinico – comprende costellazioni di sintomi e segni diverso – sia patologica – comprende lesioni anatomiche diverse. Una prima classificazione distingue l'ictus ischemico, secondario ad occlusione vasale, da quello emorragico, secondario a rottura dei vasi con stravasamento di materiale ematico. Negli ultimi due decenni, una serie di trial hanno dimostrato come una serie di terapie nella fase acuta dell'ictus ischemico siano in grado di ridurre la morbilità e la mortalità. L'implementazione di queste terapie, nella fattispecie il ricovero in ambiente dedicato, la disostruzione di vasi con trombolitici o per via endovascolare, richiedono una profonda riorganizzazione del sistema di assistenza.

Abstract

Stroke and Ictus, respectively in English and Latin, individuate an acute neurological illness due to a pathology of vessels carrying blood to the brain. Such a definition is not precise, both from a clinical and a pathological point of view, because it includes different clinical pictures, and, respectively, different

pathological findings. A basic classification divides ischemic from hemorrhagic stroke. In the last decades, a series of trials allowed to demonstrate that acute treatment of ischemic stroke is beneficial in terms of reduced mortality and disability. Such treatments include stroke unit assistance, intravenous thrombolysis and endovascular thrombectomy. Implementation of these treatments in real world implies a series of deep transformations of the acute care system.

Generalità sulla patologia cerebrovascolare ischemica

La patologia cerebrovascolare costituisce una delle principali cause di mortalità e disabilità, risultando responsabile dell'11% circa di tutte le morti a livello mondiale. In Italia rappresenta la terza causa di morte dopo la patologia cardiovascolare e quella neoplastica. Negli ultimi 30 anni si è assistito ad una lieve diminuzione dell'incidenza, soprattutto grazie ad un migliore controllo dei fattori di rischio, e ad un aumento della prevalenza, legato al miglioramento della sopravvivenza.⁽¹⁾ La maggior parte degli ictus ischemici sono riconducibili ad uno dei seguenti tre meccanismi: 1) cardioembolico 2) aterosclerosi dei grossi vasi 3) malattia dei piccoli vasi; altre cause meno frequenti quali dissecazione, vasculiti, ipercoagulabilità sono responsabili di stroke ischemico soprattutto nei soggetti più giovani; infine in un numero non trascurabile di casi il meccanismo patogenetico non è chiaramente identificabile.⁽²⁾ La mortalità a 30 giorni per stroke ischemico, secondo dati provenienti da lavori dei primi anni 2000, è del 22.9%;⁽³⁾ le principali cause di morte sono rappresentate da complicanze cardiovascolari, infezioni e complicanze neurologiche. Tra i sopravvissuti ad uno stroke ischemico, una percentuale rilevante (43% in una coorte dello studio Framingham⁽⁴⁾) presenta un grado significativo di disabilità residua; l'età all'esordio e la severità clinica dello stroke risultano i principali fattori determinanti la prognosi a lungo termine.

Il ricovero in Stroke Unit

Una stroke unit è definito come un reparto di cura a media intensità, con personale medico ed infermieristico dedicato, in cui siano assistiti pazienti con stroke ischemico o emorragico. Il ricovero in stroke unit ha un impatto favorevole sull'outcome, con un NNT di circa 18 (una morte o disabilità grave evitata ogni 18 pazienti ricoverati, soprattutto grazie ad interventi precoci volti ad evitare le complicazioni secondarie ad una malattia neurologica grave (infezioni, decubiti, malnutrizione, retrazioni muscolari).

La trombolisi endovenosa

La terapia in acuto dell'ictus ischemico è stata a lungo unicamente una terapia di supporto, essendo andata incontro a rilevanti innovazioni solo nel corso degli ultimi due decenni. L'attuale raccomandazione, condivisa da tutte le principali linee guida, di somministrare precocemente acido acetilsalicilico ai pazienti con stroke ischemico si basa principalmente sui dati raccolti da due grossi trial randomizzati pubblicati nel 1997, gli studi CAST e IST. Questi due lavori, che complessivamente hanno coinvolto circa 40 mila soggetti, hanno dimostrato una riduzione del rischio di recidiva di

stroke ischemico, a cui si associava una modesta ma significativa riduzione della mortalità e della disabilità (number needed to treat – NNT - di circa 100)^(5,6).

La seconda fondamentale innovazione terapeutica, di impatto ancora maggiore per quanto riguarda il potenziale beneficio clinico, riguarda la trombolisi endovenosa. Dopo che alcune pubblicazioni avevano riportato una efficacia dubbia ed un eccesso di complicanze emorragiche⁽⁷⁾, nel 1995 è stato pubblicato lo studio NINDS che ha dimostrato un significativo beneficio in termini di riduzione della disabilità in pazienti con stroke ischemico che ricevevano una bassa dose (0.9 mg/kg) di attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante (r-tPA) entro 3 ore dall'esordio dei sintomi. Il vantaggio era tale da rendere accettabile l'aumentato rischio di emorragia intraparenchimale correlato al trattamento⁽⁸⁾. Ulteriori lavori hanno confermato l'efficacia e la sicurezza della trombolisi endovenosa e hanno valutato la possibilità di estendere l'intervallo di tempo utile alla somministrazione di rtPA. Nel 2004 una metanalisi di 6 grossi trial randomizzati ha confermato la maggiore efficacia della trombolisi ev con alteplase rispetto al placebo quando il trattamento può essere avviato entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi⁽⁹⁾. Risultati simili sono stati confermati anche da lavori più recenti⁽¹⁰⁾. Per quanto alcune pubblicazioni abbiano messo in dubbio l'efficacia dell'r-tPA nell'intervallo di tempo tra le 3 e le 4.5 ore⁽¹¹⁾, l'attuale edizione delle Linee Guida SPREAD raccomanda il trattamento con r-tPA e.v. alla dose di 0.9 mg/kg entro 4.5 ore dall'esordio di ictus ischemico senza limiti superiori di età o severità clinica e anche in presenza di deficit neurologico lieve o in rapido miglioramento qualora questo sia ancora presente al momento di iniziare il trattamento. La somministrazione è controversa in pazienti con esordio non chiaramente databile o ictus al risveglio: le Linee Guida SPREAD ne raccomandano la somministrazione qualora sia possibile datare l'evento entro le 3 ore con tecniche di imaging avanzato.

Una delle principali limitazioni connesse alla trombolisi endovenosa con alteplase risiede nei numerosi criteri di esclusione adottati dai trial che ne hanno valutato l'efficacia al fine di minimizzare il rischio di complicanze emorragiche. Questo si traduce in una lunga serie di controindicazioni alla trombolisi endovenosa che limitano il numero di pazienti eleggibili al trattamento a meno del 10% dei pazienti con ictus ischemico acuto⁽¹²⁾. Per questa ragione, il vantaggio reale della trombolisi endovenosa si riduce sensibilmente: se si cerca di quantificarlo in termini di NNT per prevenire un caso di disabilità, si passa da NNT=18 per pazienti arruolati in un trial a NNT=150 per casi di stroke ischemico acuto in un contesto di real practice.

Una seconda criticità riguardante la trombolisi endovenosa riguarda l'efficacia stessa del trattamento, che risulta limitata. La trombolisi endovenosa con r-tPA si associa infatti ad una ricanalizzazione efficace in una percentuale che varia tra il 50% dei casi nei pazienti arruolati nei trial e il 21% in analisi di registri prospettici⁽¹³⁾. Se si considera che la ricanalizzazione spontanea del vaso occluso nello stroke ischemico si verifica in una percentuale non trascurabile dei casi⁽¹⁴⁾ appare evidente come il beneficio netto derivante dal trattamento, per quanto significativo, sia lontano dall'essere ottimale. Inoltre, l'entità del beneficio clinico si riduce proporzionalmente alla latenza tra esordio dei sintomi e inizio del trattamento⁽¹⁵⁾, mentre il rischio di complicanze emorragiche aumenta progressivamente⁽¹⁶⁾ per pazienti che iniziano la trombolisi oltre le 3 ore dall'esordio è dimostrato un significativo aumento della mortalità precoce.

Il trattamento endovascolare

La trombolisi endovenosa è stata, per circa 20 anni, l'unico trattamento di dimostrata efficacia per l'ictus ischemico acuto. Tecniche di ricanalizzazione del vaso occluso per via intra-arteriosa sono state utilizzate per molto tempo in assenza di prove conclusive di efficacia. Nel 2013 i risultati neutrali di 3 studi clinici di confronto tra terapia endovascolare e terapia abituale⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ hanno messo ulteriormente in discussione il ruolo del trattamento endovascolare nello stroke ischemico e hanno evidenziato la necessità di rendere più robusto il disegno dei futuri trial, in particolare per quanto riguarda l'arruolamento di pazienti consecutivi e la conferma all'imaging della sede di occlusione⁽²⁰⁾. La prima pubblicazione a fornire forti evidenze di efficacia per la trombectomia arteriosa è stata lo studio MR CLEAN⁽²¹⁾, condotto nei Paesi Bassi su 500 pazienti: il 32.6% dei 233 soggetti trattati per via intra-arteriosa risultavano autosufficienti a 3 mesi, contro il 19.1% dei pazienti trattati con terapia standard (OR 1.67, 95% CI 1.21-2.30). Non erano riportate differenze significative in termini di complicanze emorragiche. Nei mesi successivi sono stati pubblicati i risultati di altri 4 studi multicentrici (ESCAPE, EXTEND-IA, REVASCAT, SWIFT-PRIME) interrotti precocemente per superiorità del braccio assegnato al trattamento endovascolare, confermando i dati del MR CLEAN. L'outcome primario in tutti questi studi era il grado di disabilità a 90 giorni misurato con la scala mRankin; tutti i trial prevedevano, tra i criteri di arruolamento, che lo stroke fosse secondario ad occlusione acuta di un grosso vaso arterioso intracranico confermata con imaging non invasivo (il trattamento intra-arterioso non è tecnicamente eseguibile in caso di malattia dei piccoli vasi). La quasi totalità (83%) dei pazienti arruolati in questi trial sono stati trattati con r-tPA

endovena prima della procedura endovascolare, in accordo con le raccomandazioni internazionali: i soli pazienti non trattati con r-tPA erano quelli con controindicazioni alla trombolisi endovenosa o presentazione oltre le 4.5 ore dall'esordio. La latenza tra esordio dei sintomi e inizio della procedura era nella quasi totalità dei casi inferiore alle 6 ore.

L'elevata efficacia del trattamento endovascolare è comprovata dal basso numero di pazienti da trattare (NNT) per evitare un caso di disabilità residua, che nei trial pubblicati variava da 3 a 7 (per confronto, il NNT per Alteplase nel trial NINDS era di 18 e quello per l'acido acetilsalicilico nei trial IST e CAST era maggiore di 100). Alla luce di queste evidenze, nel 2015 l'American Heart Association ha rilasciato un update dell'ultima versione delle Linee Guida⁽²²⁾. Sulla base delle caratteristiche dei recenti lavori, con particolare riferimento alla tipologia di pazienti arruolati nei trial pubblicati nel 2015, viene fornita una raccomandazione di classe IA al trattamento endovascolare con stent retriever in pazienti adulti con occlusione dell'arteria carotide interna o del segmento M1 dell'arteria cerebrale media, con score NIHSS \geq 6, ASPECTS \geq 6, che siano stati trattati con Alteplase endovena entro 4.5 ore dall'esordio e nei quali la procedura possa essere avviata entro 6 ore dall'esordio. La raccomandazione è di grado più debole in pazienti non trattati con r-tPA (IIa), in pazienti trattati oltre le 6 ore dall'esordio (IIb) e in presenza di occlusione distale (IIb).

Secondo le Linee Guida SPREAD⁽¹⁾, la trombectomia meccanica è raccomandata entro 6 ore dall'esordio in pazienti con occlusione di carotide interna intra-cranica, arteria cerebrale media dei tratti M1-M2, arteria cerebrale anteriore A1, che non rispondono o che non possono essere trattati con trombolisi ev (raccomandazione forte) o in presenza di occlusione di arteria vertebrale, basilare o cerebrale posteriore tratto P1 (raccomandazione di livello GPP – buona pratica clinica). Nonostante le forti evidenze accumulate negli ultimi anni sull'efficacia della trombectomia intrarteriosa, diversi aspetti devono ancora essere chiariti. In primis, alcuni sottogruppi di pazienti con stroke ischemico erano considerevolmente sottorappresentati nei trial: in particolare quelli con ictus lieve (NIHSS $<$ 5) con occlusione distale od occlusioni tandem, e quelli con segni precoci di ischemia estesa.

Per maggiori dati su queste sottopopolazioni sarà necessario programmare studi con un disegno mirato a risolvere questi specifici quesiti. Secondariamente, l'associazione tra trombolisi endovenosa e trombectomia intra-arteriosa è oggetto di acceso dibattito. La trombolisi endovenosa con r-tPA è attualmente diventata lo standard terapeutico in pazienti con ictus ischemico che non presentino controindicazioni alla stessa, ma con la crescente diffusione del trattamento endovascolare, il ruolo della trombolisi

endovenosa potrebbe modificarsi. Nonostante vi siano alcune evidenze che la somministrazione di r-TPA abbia un ruolo facilitante nei confronti della terapia endovascolare, nessuno dei trial pubblicati è stato disegnato per indagare questo specifico aspetto, e il reale beneficio clinico non è noto: la quasi totalità dei soggetti trattati per via endovascolare nei maggiori trial pubblicati era stato precedentemente trattato con r-tPA endovena, per cui i dati per un confronto con una strategia di “trombectomia primaria” non sono disponibili⁽²³⁾. Analisi post-hoc effettuate su metanalisi dei lavori pubblicati non sembrano evidenziare eterogeneità di beneficio tra i pazienti trattati con alteplase e quelli che avevano controindicazioni alla trombolisi⁽²⁴⁾. E' evidente come la somministrazione di r-tPA endovena comporti, nella maggior parte degli scenari, un ritardo nell'avvio del trattamento endovascolare, per cui un eventuale beneficio clinico potrebbe risultare controbilanciato da questo effetto negativo. Ulteriore elemento da chiarire riguarda l'intervallo di tempo entro cui la terapia endovascolare risulta utile. L'analisi dei dati dei 5 trial pubblicati nel 2015 ha evidenziato che il beneficio della terapia endovascolare rispetto al trattamento standard si estende fino a oltre 7 ore dall'esordio dei sintomi⁽²⁵⁾.

Attualmente le linee guida ne giustificano il ricorso entro le 6 ore dall'esordio dei sintomi, in linea con i criteri di arruolamento della maggior parte dei trial, ma è verosimile che, con l'accumularsi di ulteriori evidenze, tale intervallo sarà ridefinito, così come è avvenuto a suo tempo per la trombolisi endovenosa. E' altresì probabile che la decisione di ricorrere alla terapia endovascolare verrà individualizzata sulla base delle caratteristiche del paziente e della lesione ischemica, valutata secondo tecniche di imaging perfusionale. In ultimo, è fondamentale considerare la selezione dei pazienti da sottoporre al trattamento endovascolare. Non è del tutto chiaro quanti soggetti con stroke ischemico siano stati considerati non arruolabili nei diversi trial recentemente pubblicati, né quali criteri siano stati utilizzati per escluderli. E' verosimile che la selezione dei pazienti sia stata finalizzata ad arruolare il maggior numero di pazienti che avessero un beneficio atteso dalla procedura massimale (pazienti con stroke severo, senza disabilità pre-esistente e con caratteristiche favorevoli all'imaging⁽²⁰⁾). Per questa ragione, applicare alla real practice gli impressionanti risultati dei trial potrebbe non risultare semplice. In quest'ottica sarà di particolare importanza confrontare i dati dei trial con le pubblicazioni provenienti dalle esperienze dei singoli centri e dai registri multicentrici.

BIBLIOGRAFIA

1. *Ictus Cerebrale: Linee Guida Italiane di Prevenzione e Trattamento*. VIII edizione edn. SPREAD – Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion. 2016.
2. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. *Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*. Stroke. 1993;24:35-41.
3. Grysiewicz RA, Thomas K, Pandey DK. *Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors*. Neurol Clin. 2008;26:871-895, vii.
4. Kelly-Hayes M, Beiser A, Kase CS, Scaramucci A, D'Agostino RB, Wolf PA. *The influence of gender and age on disability following ischemic stroke: the Framingham study*. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2003;12:119-126.
5. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group: *CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke*. Lancet. 1997; 349:1641-1649.
6. International Stroke Trial Collaborative Group: *The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke*. Lancet. 1997;349:1569-1581.
7. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH. *Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS)*. JAMA. 1995;274:1017-1025.
8. Group NIOnd, Study Sr-PS. *Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke*. N Engl J Med. 1995;333:1581-1587.
9. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC, Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G, Bluhmki E, Wilhelm M, Hamilton S, Investigators AT, Investigators ET, Investigators Nr-PSG. *Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials*. Lancet. 2004;363:768-774.
10. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg M, Lindley RI, Murray G, Olivot JM, Parsons M, Tilley B, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Whiteley W, del Zoppo GJ, Baigent C, Sandercock P, Hacke W. *Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative G. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials*. Lancet. 2014;384:1929-1935.
11. Alper BS, Malone-Moses M, McLellan JS, Prasad K, Manheimer E. *Thrombolysis in acute ischaemic stroke: time for a rethink?* Br Med J. 2015;350:1075.
12. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, Khalessi AA, Levy EI, Palesch YY, Prabhakaran S, Saposnik G, Saver JL, Smith

- EE, Prevention AHASC, and CoE. *Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous Alteplase in acute aschemic atroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke. 2016;47:581-641.
13. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, Watson T, Goyal M, Demchuk AM. *Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action*. Stroke. 2010;41:2254-2258.
 14. Rha JH, Saver JL. *The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis*. Stroke. 2007;38:967-973.
 15. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, Tilley BC, Davis SM, Donnan GA, Hacke W, Allen K, Mau J, Meier D, del Zoppo G, De Silva DA, Butcher KS, Parsons MW, Barber PA, Levi C, Bladin C, Byrnes G, ECASS ATL, N. I. N.DS, Group Er-PS. *Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials*. Lancet. 2010;375:1695-1703.
 16. Whiteley WN, Emberson J, Lees KR, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg MG, Lindley RI, Lyden P, Olivot JM, Parsons M, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Del Zoppo GJ, Sandercock P, Hacke W, Baigent C, Stroke Thrombolysis Trialists. *Risk of intracerebral haemorrhage with alteplase after acute ischaemic stroke: a secondary analysis of an individual patient data meta-analysis*. Lancet Neurol. 2016;15:925-933.
 17. Broderick JP, Tomsick TA, Palesch YY. *Endovascular treatment for acute ischemic stroke*. N Engl J Med. 2013;368:2432-2433.
 18. Ciccone A, Valvassori L, Investigators SE. *Endovascular treatment for acute ischemic stroke*. N Engl J Med. 2013;368:2433-2434.
 19. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, Feng L, Meyer BC, Olson S, Schwamm LH, Yoo AJ, Marshall RS, Meyers PM, Yavagal DR, Wintermark M, Guzy J, Starkman S, Saver JL, Investigators MR. *A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke*. N Engl J Med. 2013;368:914-923.
 20. Campbell BC, Donnan GA, Lees KR, Hacke W, Khatri P, Hill MD, Goyal M, Mitchell PJ, Saver JL, Diener HC, Davis SM. *Endovascular stent thrombectomy: the new standard of care for large vessel ischaemic stroke*. Lancet Neurol. 2015;14:846-854.
 21. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJ, van Walderveen MA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama à Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PL, van Rooij WJ, van den Berg JS, van Hasselt BA, Aerden LA, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JC, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder TH, Heijboer RJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers ME, Jenniskens SF, Beenen

- LF, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YB, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CB, Dippel DW, Investigators MC. *A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke*. *N Engl J Med*. 2015;372:11- 20.
22. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, Johnston KC, Johnston SC, Khalessi AA, Kidwell CS, Meschia JF, Ovbiagele B, Yavagal DR, Council AHAS. *2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association*. *Stroke*. 2015;46:3020-3035.
23. Antonenko K, Caso V. No space left for intravenous thrombolysis in acute stroke: PROS. *Intern Emerg Med*. 2016;11:623-626.
24. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R, Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG, collaborators H. *Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials*. *Lancet*. 2016;387:1723-1731.
25. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CB, Dippel DW, Campbell BC, Nogueira RG, Demchuk AM, Tomasello A, Cardona P, Devlin TG, Frei DF, du Mesnil de Rochemont R, Berkhemer OA, Jovin TG, Siddiqui AH, van Zwam WH, Davis SM, Castañó C, Sapkota BL, Fransen PS, Molina C, van Oostenbrugge RJ, Chamorro Á, Lingsma H, Silver FL, Donnan GA, Shuaib A, Brown S, Stouch B, Mitchell PJ, Davalos A, Roos YB, Hill MD, Collaborators H. *Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis*. *JAMA*. 2016;316:1279-1288.

**INQUINAMENTO DA POLVERI SOTTILI: BERSAGLI
CELLULARI E PATOGENESI**

Giuseppe Valacchi

Plants for Human Health Institute, Animal Sciences Dept., NC Research
Campus, NC State University, NC, 600 Laureate Way, Kannapolis, NC 28081
Mail: gvalacc@ncsu.edu

Dept. of Life Sciences and Biotechnology, University of Ferrara, Ferrara, Italy
Via Luigi Borsari, 46, 44121 Ferrara
Mail: giuseppe.valacchi@unife.it

Parole chiave: *Infiammazione*
Stress ossidativo
Patologie cardiovascolari
Polmone
Pelle

Keywords: *Inflammation*
Oxidative stress
Cardiovascular diseases
Lung
Skin

Riassunto

L'inquinamento atmosferico sta ormai emergendo come un problema di preminente interesse per la salute dell'uomo e dell'ambiente in tutto il mondo, ma in particolare nei paesi in via di sviluppo nei quali la qualità dell'aria non è intesa ancora come una questione urgente. L'effetto potenzialmente nocivo dell'inquinamento per la salute è ormai ben riconosciuto e molti studi epidemiologici hanno chiaramente dimostrato la forte associazione tra l'esposizione all'inquinamento atmosferico ed una maggiore morbilità e mortalità. L'OMS ha riferito che nel 2012 circa 7 milioni di persone sono morte e le stime future prevedono oltre 12 milioni di morti. Gli inquinanti atmosferici possono comprendere quelli di tipo gassoso (ad esempio monossido di carbonio, ossidi di azoto, ozono e anidride solforosa) ed il particolato (PM). La stretta relazione tra inquinamento atmosferico e rischi per la salute è stata ben documentata, e attualmente molta attenzione viene posta sugli effetti del PM a carico di diversi organi bersaglio come i polmoni, il sistema cardiovascolare, la pelle, il cervello e gli occhi. In particolare, il PM ambientale è diventato una grande preoccupazione per pneumologi e cardiologi. La capacità del PM di arrecare danni tessutali è principalmente una conseguenza dell'induzione di stress ossidativo e dell'alterazione dell'equilibrio redox che conducono ad una aberrante funzione cellulare e, in un'ultima istanza, a morte. Sebbene molti siano gli sforzi a livello mondiale intesi ad identificare ed attuare strategie per migliorare la qualità dell'aria, passeranno diversi anni prima che tali cambiamenti si sentano nella nostra vita quotidiana. Per questo motivo, è raccomandabile seguire alcune regole quotidiane che possono ridurre l'esposizione all'inquinamento, ad esempio riducendo l'uso delle auto ed impegnando maggiormente i mezzi pubblici, camminando in strade secondarie ed al di fuori delle ore di punta, ed arieggiando con regolarità la casa specialmente durante le ore notturne.

Abstract

Air pollution has now emerged as a leading problem for environmental health in the world especially for the developing countries where the quality of the air is not a very serious issue. The potentially noxious effect of pollution to health has now well recognized, and many epidemiological studies have clearly demonstrated the strong association between air pollution exposure and increased morbidity and mortality. WHO reported that in 2012 circa 7 millions of people died and future estimates are of over 12 millions of death in the next future. Air pollutants exposure include gaseous pollutants (e.g., carbon mono-oxide, oxides of nitrogen, ozone and sulfur dioxide) and particulate matters (PMs). The relationship between health vulnerability and air pollution has been well documented, and much attention has now been focused on the effects of PM on several target organs such as lungs, cardiovascular system, skin, brain and eyes. The ambient PM has become a major concern for pneumologist and cardiologists. The ability of PM to induce tissue damage is mainly a consequence of PM to induce oxidative stress and modify the redox balance of the cells leading to cellular aberrant function and eventually to death. Although the World is trying to improve the air quality, several years will pass before those changes will be felt in our daily life, so it is recommended to follow few daily rules that can reduce our exposure to pollution by reducing the use of cars and use more public transportation, walk in secondary streets and not at rush hours, vent the house environment during night hours.

L'inquinamento da polveri sottili ad oggi può senza ombra di dubbio essere considerato un problema epidemico globale anche se il problema dell'aria "pulita" non è nato negli ultimi anni. Basti pensare che sono stati trovati documenti in cui si parla del problema inquinamento già nel 200 a.C. in cui Aristotele ipotizzava la nocività dei fumi provenienti dalla combustione del carbone, fino ad arrivare al XVI secolo, quando Elisabetta I di Inghilterra ne abolì l'uso del carbone a causa dell'aria irrespirabile.

Dal 1950 ad oggi la situazione si è aggravata: ne sono di esempio molte grandi metropoli come Los Angeles, Santiago, Città del Messico e Beijing; proprio da quest'ultima città provengono recenti studi che dimostrano come l'inquinamento atmosferico sia ormai causa di una realtà costante con conseguenze mortali: per esempio uno studio retrospettivo condotto proprio in Cina tra il 2004 ed il 2008 ha riscontrato una riduzione della durata media di vita di 15 anni se si vive in città inquinate con circa 1.2 milioni di decessi prematuri che potrebbero aumentare del 35% entro il 2020⁽¹⁾.

Questo bilancio preventivato è già stato confermato nel 2012, quando l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha registrato un numero di decessi dovuti ad inquinamento pari a 3.7 milioni di persone⁽²⁾.

Sfortunatamente l'inquinamento non risparmia la zona europea dove, anzi, si stima che il 97% degli abitanti urbani sia esposto a concentrazioni di particolato atmosferico superiori ai livelli di sicurezza suggeriti dalla OMS e questo fenomeno è molto evidente anche in Italia. Infatti dati contenuti nel rapporto annuale di Legambiente dimostrano come il tasso di inquinamento sia ancora troppo elevato nella penisola del Bel Paese e quindi la sfida per garantire una buona qualità dell'aria che respiriamo è ancora lunga.

Ma che cos'è il particolato?

Con il termine *particolato* (particulate matter, PM) o *polveri totali sospese* (PTS) si fa riferimento all'insieme di particelle disperse in atmosfera, solide e liquide, con diametro compreso fra qualche nanometro (nm) e decine/centinaia di micrometri (μm)⁽³⁾. Tali particelle sono eterogenee per dimensione e composizione e sono

prodotte da un'ampia varietà di attività naturali ed umane⁽⁴⁾. Maggiori fonti di particolato atmosferico sono rappresentate da fabbriche, centrali elettriche, inceneritori, veicoli a motore, attività edilizie, incendi e polveri.

Le particelle sono spesso classificate facendo riferimento al *diametro aerodinamico equivalente* (*dae*: diametro di una particella sferica avente densità unitaria e comportamento aerodinamico uguale alla particella considerata) che può variare da pochi nm fino a 100 µm e perciò classificate in:

- **PM10**: *particolato grossolano* formato da particelle con *dae* < 10 µm;
- **PM2.5**: *particolato fine* formato da particelle con *dae* < 2.5µm;
- **PM1**: *particolato ultrafine o polveri sottili* con *dae* <= 1 µm;
- **PM0.1**: *nanoparticolato* con *dae* < 0.1µm;
- **PTS** (*polveri totali sospese*): termine oggi meno usato e corrispondente a particelle di dimensione > 10 µm (*dae* > 10µm).

Tra i parametri da tenere in considerazione per quanto riguarda gli effetti deleteri delle PM sulla salute umana vi sono non solo le dimensioni ma anche la superficie delle particelle, il loro numero e la loro composizione. La composizione delle particelle risulta molto variabile in quanto esse possono assorbire e trasportare una grande varietà di sostanze inquinanti. Tuttavia, i principali componenti risultano essere composti metallici, composti organici, materiale biologico, ioni, gas e carbonio organico ed elementare (Figura 1).

Inquinamento di origine antropica

I vari processi di combustione utilizzati per cuocere i cibi, il riscaldamento, e l'impiego di carburanti e lubrificanti per veicoli a motore e macchinari danno luogo agli agenti inquinanti più diffusi. L'inquinamento dell'aria antropogenico⁽⁵⁾ si origina dalle grandi

sorgenti fisse (industrie, impianti per la produzione di energia elettrica ed inceneritori), da piccole sorgenti fisse (impianti per il riscaldamento domestico) e da sorgenti mobili (il traffico veicolare). Molte di queste sorgenti sono strettamente legate alla produzione ed al consumo di energia, derivante specialmente da combustibili fossili. L'uso di questi per il riscaldamento domestico (in particolare oli combustibili pesanti, biomasse e carbone) rappresentano una fonte significativa di inquinamento ambientale (particolati e biossido di zolfo), specialmente nelle regioni temperate (soprattutto in Cina ed Europa dell'Est).

Il traffico veicolare contribuisce grandemente alle emissioni di tali inquinanti nelle aree metropolitane a causa della presenza di una sterminata serie di autoveicoli che utilizzano benzine ad alto tenore di zolfo (soprattutto in Asia). In genere, i veicoli con motore diesel emettono una quantità maggiore di particolato fine rispetto ai veicoli con motore a benzina. Questo è dovuto alla maggiore viscosità del carburante che non permette un'ottimale miscelazione con l'ossigeno e favorisce, quindi, la formazione di prodotti intermedi allo stato liquido o solido. Le emissioni diesel sono principalmente composte di fuliggine, idrocarburi volatili e solfati. Le dimensioni delle particelle emesse variano da 0.01 a 0.05 μm all'origine e da 0.05 a 2.5 μm nel caso di coaguli di vecchie polveri.

Inquinamento di origine naturale

Anche se è l'inquinamento antropico il maggiore imputato nel peggioramento della qualità dell'aria, non bisogna dimenticare l'importanza dell'inquinamento di origine naturale. Vi sono molte fonti di inquinanti naturali come le polveri ed i vari gas emessi dai vulcani, dagli incendi delle foreste e dalla decomposizione dei composti organici. In ogni caso, bisogna sottolineare che gli inquinanti naturali non rappresentano necessariamente un serio problema (come possono esserlo gli inquinanti generati dalle attività umane) in quanto spesso meno pericolosi dei composti prodotti dall'uomo e non soggetti a concentrazione a livello di aree metropolitane. Le sorgenti naturali di biossido di zolfo, ad esempio, comprendono i vulcani, le decomposizioni organiche e gli incendi delle foreste.

L'importanza delle sorgenti naturali di particolato atmosferico (vulcani e tempeste di sabbia) è minore di quella delle sorgenti antropogeniche in quanto, nel primo caso, si originano particelle di dimensioni tali da non poter arrecare danni rilevanti all'apparato respiratorio.

Le sorgenti in oggetto, solitamente, non provocano episodi di inquinamento “acuto” in quanto l'inquinamento avviene, in genere, su scala temporale relativamente ridotta. Esistono comunque le eccezioni: l'esplosione del vulcano Saint Helens nel maggio 1980 ha causato, ad esempio, un peggioramento della qualità dell'aria negli Stati Uniti ed in tutto il Pacifico nord-orientale per mesi dopo la sua eruzione, con ripercussioni anche sul clima a livello mondiale.

Le polveri provenienti dal Sahara possono spostarsi nell'aria per migliaia di Km per poi giungere non solo in paesi relativamente vicini come l'Italia e la Grecia, ma anche in zone più remote come il Regno Unito come avvenuto nel 2015.

Le piante, inoltre, producono pollini (considerati componenti del particolato atmosferico) notoriamente in causa per reazioni allergiche a livello respiratorio. Considerando che molto poco può essere fatto dall'uomo nei riguardi dell'inquinamento naturale, la maggior preoccupazione deve essere quella di ridurre le emissioni inquinanti prodotte dalle attività umane.

Composizione chimica del particolato

Il particolato atmosferico, come detto, è una miscela complessa di sostanze organiche e inorganiche, fra le quali si ritrovano solfati, nitrati, ammoniaca, carbonio organico, metalli e specie radicaliche. A tale proposito, la composizione chimica del particolato atmosferico è stata suddivisa in tre classi principali:

- *Ioni inorganici: solfati (SO_4^{4-}), nitrati (NO_3^-) ed ammonio (NH_4^+);*
- *Frazione carboniosa (TC): formata da carbonio organico e carbonioelementare;*
- *Materiale della superficie terrestre che può presentarsi associato al pulviscolo atmosferico (Si, Ca, Al...) o ad elementi in traccia (Pb, Zn...);*

- *Una frazione non meglio identificata che spesso corrisponde all'acqua, ma non solo.*

Di queste specie, il solfato, l'ammonio, il carbonio organico ed alcuni metalli di transizione predominano nelle particelle fini, legate principalmente a fonti secondarie. Tuttavia, nella frazione fine si trovano anche composti di origine primaria, come carbonio elementare, e alcuni metalli.

Al contrario, i materiali della superficie (silicio, calcio, magnesio, alluminio, ferro, etc..) e le particelle organiche biogeniche (pollini, spore, frammenti di piante) si trovano solitamente nella frazione grossolana, derivante principalmente da fonti primarie. Gli ioni inorganici solubili in acqua costituiscono uno dei maggiori componenti del particolato atmosferico: Cl^- , NO_3^- , Na^+ , Mg^{2+} e Ca^{2+} predominano nel particolato grossolano; SO_4^{4-} e NH_4^+ , invece, predominano nel particolato fine⁽⁶⁾.

La composizione chimica del particolato dipende dall'area di provenienza e dalla tipologia delle sorgenti di emissione dominanti, cioè dal tipo di insediamenti della zona. Inoltre le particelle possono rimanere sospese nell'aria per parecchi giorni essendo anche trasportate a grandi distanze, la loro concentrazione locale dipende non solo dalle fonti ma anche dalla quota trasportata.

Tossicità da esposizione a PM e organi target

Il target più diretto del particolato atmosferico è rappresentato dal sistema respiratorio ma come verrà discusso di seguito altri organi come pelle, sistema cardiovascolare, occhio e sistema nervoso sono suscettibili al danno diretto e/o indiretto dell'esposizione al particolato (Figura 2). Generalmente si assume che gli eventuali effetti patologici siano proporzionali alla massa delle particelle inalate. Le particelle grossolane sono trattenute a livello di vie nasali e del primo tratto della trachea, mentre quelle più sottili si depositano in gran numero fino alle più piccole diramazioni bronchiali ed agli alveoli polmonari. A questi ultimi livelli, il flusso d'aria è prossimo a zero e la deposizione delle particelle molto fini aumenta con meccanismo di deposizione per diffusione.

Alcuni studi eseguiti su reperti autoptici rappresentativi delle varie regioni polmonari hanno mostrato che i principali siti di deposito delle particelle ambientali carboniose e minerali sono i bronchioli terminali e di primo ordine e che l'anatomia polmonare influenza significativamente il fenomeno⁽⁷⁾.

Altrettanto significativi sono i risultati ottenuti in studi che hanno fornito l'evidenza sperimentale di maggiore ritenzione di particelle nei polmoni di residenti in aree ad elevata concentrazione di particolato atmosferico aero-disperso e, in particolare, degli stessi aggregati di particelle ultra-fini presenti nell'atmosfera⁽⁸⁾.

Da sottolineare che le particelle della frazione ultra-fine si depositano in modo significativo sia nelle regioni alveolari che tracheo-bronchiali (TB), ancorché in percentuale inferiore in queste ultime. Malgrado ciò occorre tener conto che la densità di particelle ivi depositate è considerevolmente maggiore di quella alveolare, in quanto l'area superficiale disponibile nelle regioni TB è molto più ridotta rispetto alla superficie della regione alveolare.

Inoltre, le particelle trasportano spesso sulla loro superficie sostanze tossiche e, quindi, la concentrazione di queste varia con le dimensioni della particella; ovvero, a parità di peso, particelle di dimensioni più piccole trasportano una quantità maggiore di sostanze tossiche.

Dopo l'inalazione, la via di assorbimento più frequente per le particelle consegue alla loro ingestione. Nel tratto digerente si possono trovare particelle inorganiche delle dimensioni di 40-50 μm o anche più grandi che né l'acqua né l'acidità gastrica né gli enzimi intestinali sono in grado di dissolvere. Inoltre, le particelle che penetrano nel tratto respiratorio possono essere intrappolate nel muco ivi presente donde possono essere espettorate oppure trasportate alla faringe e successivamente ingerite. Al riguardo, l'inquinamento da particolato atmosferico contribuisce in gran misura alla contaminazione degli alimenti e dell'acqua.

Le particelle più fini e ultra-fini penetrano più profondamente e si depositano nelle regioni alveolare e, limitatamente alle ultra-fini, interstiziale distretti in cui la rimozione è estremamente più lenta in quanto avviene per fagocitosi da parte dei macrofagi e per dissoluzione⁽⁹⁾.

Nell'organismo sano, i meccanismi di difesa del polmone sono generalmente adeguati a rimuovere e neutralizzare un gran numero di particelle depositate sulla superficie polmonare. Quando questi meccanismi di difesa sono inefficienti (come in corso di patologie polmonari di vario tipo), anche un aumento molto piccolo nella massa delle particelle inalate può essere sufficiente a produrre effetti dannosi.

La frazione di PM relativamente insolubile permane a lungo nel distretto polmonare ed aggravare malattie respiratorie croniche come asma, bronchite e enfisema⁽¹⁰⁾; mentre la componente solubile può essere metabolizzata dalle cellule presenti, lasciare rapidamente il tratto respiratorio ed essere trasportata ad altri tessuti con induzione di effetti tossici specifici. Il materiale particellare depositato nell'apparato respiratorio può interagire con neuro-recettori presenti nelle alte vie respiratorie alterando, in tal modo, la profondità e la frequenza del respiro, oppure determinare effetti tramite l'interazione con i diversi tipi cellulari presenti nel polmone e, principalmente con cellule epiteliali e macrofagi. Inoltre, le particelle più piccole penetrano nel sistema respiratorio a varie profondità e possono trascorrere lunghi periodi di tempo prima che vengano rimosse, per questo motivo esse sono di particolare pericolosità.

Alcuni studi hanno caratterizzato il materiale di origine biologica associato alle particelle tra cui virus, batteri, endotossine, spore, pollini e frammenti cellulocici. Con l'eccezione di alcuni virus, la componente biologica suddetta è di competenza preferenziale delle particelle della frazione più grossolana. E' stato dimostrato che particelle emesse da motori diesel hanno la capacità di legare frammenti di polline ed allergeni comuni nell'ambiente potendo, perciò, contribuire a mantenere un'elevata concentrazione di allergeni nell'aria e rappresentare un possibile veicolo di tali allergeni verso le vie polmonari.

I livelli di esposizione per inalazione ai metalli adsorbiti in traccia sul particolato inalabile sono ritenuti troppo bassi per indurre fenomeni di tossicità secondo i meccanismi classici specifici per ogni elemento. Una serie di studi sperimentali ha, però, dimostrato che i metalli (soprattutto il ferro) svolgono un ruolo fondamentale nella

tossicità del PM ambientale, partecipando alla produzione di radicali dell'ossigeno attraverso reazioni di Fenton⁽¹¹⁾; anche composti organici di natura chinonica, adsorbiti sulla superficie delle particelle, sono direttamente coinvolti nei meccanismi di tossicità delle particelle ultra-fini e fini tramite la capacità di produrre specie radicaliche.

Stress ossidativo da PM

I meccanismi ipotizzati per spiegare i danni che il particolato ultra-fine può causare alla salute sono vari e sono strettamente collegati con le caratteristiche chimiche e fisiche delle particelle e dei loro costituenti.

Studi sperimentali hanno dimostrato che le particelle possono indurre stato di grave infiammazione polmonare⁽¹²⁾, danno tessutale e diminuzione della difese assicurate da sistemi antiossidanti e immunitario⁽¹³⁾. Gli effetti tossici sembrano essere correlati alla presenza di una componente solubile delle particelle costituita da metalli e composti organici. Studi recenti, finalizzati ad individuare la relativa tossicità delle diverse tipologie di particelle (grossolane, fine, ultra-fine) hanno evidenziato che il potenziale tossico di queste particelle potrebbe essere correlato alla composizione chimica ed alla capacità di indurre stress ossidativo.

In particolare, è stato dimostrato che l'attività biologica ed il potenziale ossidante delle particelle sono determinati dalle possibilità di "redox cycling"⁽¹⁴⁾. Infatti, le particelle ultra-fini (UFP), derivate principalmente da fonti di combustione, contengono in maggior quantità composti di carbonio organico quali idrocarburi policiclici aromatici e chinoni. Inoltre, le piccole dimensioni e l'ampia area di superficie delle UFP rende quest'ultime buoni vettori per metalli ed un gran numero di composti chimici organici, componenti in grado di generare ROS ed effetti biologici negativi. È stata riscontrata anche forte correlazione tra PM contenente sostanze chimiche redox-attive e la sua capacità di indurre stress ossidativo in macrofagi e cellule epiteliali bronchiali. Inoltre, la localizzazione intracellulare delle particelle potrebbe anche svolgere un ruolo nella produzione di ROS⁽¹⁵⁾.

Ad esempio, la microscopia elettronica ha rilevato che UFP sono in

grado di localizzarsi nei mitocondri, comportando alterazioni strutturali attraverso meccanismi di perossidazione lipidica mediata dai ROS. In particolare, sono i lipidi di membrana ad andare incontro a perossidazione lipidica. I lipidi idroperossidi così generati sono estremamente reattivi e, pertanto, la perossidazione lipidica tende ad essere una reazione automantenentesi all'interno della membrana colpita, con conseguente aumento della permeabilità e deformabilità stessa⁽¹⁶⁾. Lo stress ossidativo indotto da PM può derivare da generazione di ROS alla superficie delle particelle ad opera di composti solubili come metalli di transizione o composti organici, con modificazione della funzione mitocondriale,⁽¹⁷⁾ ovvero da attivazione di cellule infiammatorie in grado di generare ROS. Inoltre, sulla loro superficie, le particelle possono contenere metalli di transizione solubili come ferro, rame, cromo e vanadio in grado di generare ROS attraverso reazioni di Fenton e di agire da catalizzatori nella reazione di Harber-Weiss⁽¹⁶⁾. Tutto questo può comportare un'alterazione dell'omeostasi cellulare "redox-dipendente", con conseguente stress ossidativo cellulare (Figura 3).

Infiammazione respiratoria

Tra i vari processi patogenetici alla base della patologia polmonare in generale, il processo infiammatorio, spesso conseguenza di un danno ossidativo, è sicuramente tra i più rilevanti. Infatti, lo stress ossidativo è in grado di determinare, attraverso un processo di perossidazione lipidica, l'ossidazione dei fosfolipidi di membrana con conseguente attivazione di una reazione a catena che favorisce la genesi di mediatori pro-infiammatori⁽¹⁸⁾. I ROS inoltre, sono in grado di reagire direttamente anche a livello nucleico favorendo, tra l'altro la trascrizione di mediatori pro-flogogeni e chemiotattici⁽¹⁹⁾. Come riportato precedentemente, la chimica di superficie delle particelle rappresenta un fattore per gli effetti biologici esercitati sulle cellule con cui esse entrano in contatto, principalmente macrofagi e cellule epiteliali. Questi tipi cellulari rappresentano il primo "target" della particella introdotta per via inalatoria e costituiscono una barriera metabolicamente attiva, deputata a meccanismi di rimozione e di difesa. L'interazione diretta di queste cellule con il particolato inalato

ed i radicali liberi generati alla superficie particellare inducono danno ossidativo e attivazione dei macrofagi alveolari, con conseguente rilascio di ROS e molecole pro-infiammatorie che danno inizio alla reazione infiammatoria acuta del polmone⁽²⁰⁾.

Viene inoltre secreto un ampio spettro di molecole ad azione infiammatoria: interleuchina 1 (IL-1), fattore di necrosi tumorale (TNF), fattore attivante le piastrine (PAF) e altri fattori chemiotattici capaci a loro volta di attivare fattori di trascrizione redox-sensibili come NFκB coinvolto a sua volta nel rilascio di ulteriori mediatori infiammatori che possono entrare nel circolo sanguigno originando una risposta infiammatoria sistemica⁽²¹⁾.

Effetti cardiovascolari da esposizione a PM

I possibili meccanismi di tossicità attivati dal particolato atmosferico in relazione a patologie cardiovascolari, includono effetti diretti (a livello cardiaco, vasale, ematico e polmonare) ed effetti indiretti (mediati da stress ossidativo e risposta infiammatoria)⁽²²⁾. Effetti diretti possono derivare da costituenti, quali metalli di transizione, che attraversano l'epitelio polmonare pervenendo in circolo. L'attivazione di riflessi neuronali in seguito all'interazione del PM con recettori polmonari può alterare l'attività del sistema nervoso autonomo contribuendo all'insorgenza di aritmie cardiache; il PM, inoltre può alterare la stabilità di placche vascolari. Questi effetti diretti del particolato atmosferico offrono una spiegazione plausibile circa la rapidità (poche ore) di effetti cardiovasali, come, ad esempio l'aumentato rischio di infarto miocardico. Effetti meno acuti (entro ore o giorni) o cronici sono quelli indiretti da inalazione di PM con eventuale induzione di stato infiammatorio sistemico, con attivazione dell'emostasi, disfunzione vasale e accelerati processi di aterosclerosi.

Effetto del PM sul Sistema Nervoso

L'entrata nell'apparato circolatorio e l'induzione di uno stato infiammatorio sistemico permette al particolato atmosferico di raggiungere qualunque organo, perfino il sistema nervoso.

L'esposizione a significativi livelli di particolato può infatti risultare in una traslocazione diretta di questi inquinanti al sistema nervoso

centrale comportando diverse neuropatologie come la riduzione delle funzioni cognitive, un declino nello sviluppo neuropsicologico in età precoce, un aumento nel rischio di fenomeni di ictus, sindrome autistica, depressiva, e disfunzioni olfattorie ed uditive^(23,24,25).

Alternativamente il sistema nervoso può essere raggiunto dall'aerosol tossico anche tramite la respirazione nasale e la comunicazione diretta con il bulbo olfattorio oppure tramite l'esercitazione di effetti nocivi dovuti all'induzione del rilascio di mediatori pro-infiammatori solubili da altre vie di entrate primarie o da siti di deposito secondari.

Qualunque sia l'origine della formazione degli agenti infiammatori, questi comportano una alterazione della suscettibilità alla neuro-infiammazione e alla neuro-degenerazione cerebrale.

È importante specificare, che a livello cerebrale i capillari formano una barriera chimico-fisica composta da diversi tipi di cellule che proteggono il cervello da insulti esterni. La circonferenza del lume capillare è circondata da un singolo strato di cellule endoteliali e di membrane sigillate da strette giunzioni che regolano le funzioni della barriera emato-encefalica. A rendere questa giunzione ancora più stretta ci sono le membrane plasmatiche degli astrociti.

Tutta questa complicata struttura, che è nata per proteggere il cervello umano, risulta però molto sensibile all'esposizione ad inquinanti ambientali che sono difatti in grado di indurre un incremento della circolazione periferica delle citochine e del particolato con conseguente danno infiammatorio all'organizzazione cerebrale e riduzione della funzionalità cognitiva e della trasmissione neuronale. In seguito alla esposizione ad alti livelli di inquinanti ambientali, si assiste inoltre ad una riduzione della vicinanza delle giunzioni con un evidente danneggiamento delle cellule endoteliali portando, così, ad una riduzione della protezione garantita dalla barriera emato-encefalica^(25,26).

I capillari cerebrali riescono però a riconoscere gli inquinanti ambientali e a distruggerli tramite cellule specifiche, la Microglia, che si attivano in risposta a stimoli pro-infiammatori o in seguito a danno neuronale.

Purtroppo l'attivazione di queste cellule porta ad un ciclo tossico di attivazione cronica ininterrotta che danneggia essa stessa il cervello; questa auto-attivazione tossica prende il nome di Microgliosi.

Recenti studi hanno difatti dimostrato come l'esposizione ad aerosol atmosferico sia in grado di indurre microgliosi tramite 3 meccanismi di attivazione delle cellule della microglia: il primo è l'attivazione diretta da parte del particolato, il secondo coinvolge le citochine del sistema infiammatorio periferico, il terzo invece è un danno indotto dal particolato o dalle citochine che sono state conseguentemente prodotte e che, inducendo danno neuronale, inducono anche microgliosi reattiva^(27,28,29).

Le cellule della microglia e i capillari cerebrali possono essere considerati protagonisti cruciali, responsabili di danno cellulare ma non sono le uniche problematiche inducibili dal particolato atmosferico in quanto è stato evidenziato che la neuro-infiammazione, la risposta infiammatoria sistemica e lo stress ossidativo sono 3 meccanismi base di danneggiamento cerebrale e di fattori predisponenti a patologie neurologiche e neurodegenerative^(25,26,27,28,29).

Due rilevanti patologie degli ultimi anni sono state correlate ad inquinanti atmosferici: l'Alzheimer ed i disturbi dello spettro autistico. Mentre per quanto riguarda l'Alzheimer si conosce esattamente il meccanismo d'azione indotto dall'esposizione a particolato, cioè una induzione di accumulo di proteine beta-amiloide a livello cerebrale, per quanto riguarda l'incidenza sulla sindrome autistica si presuppone soltanto un coinvolgimento del sistema immunitario^(30,31,32,33,34,35).

Prime evidenze di danni oculari e cutanei da esposizione a PM

Negli ultimi anni alcuni studi^(36,37) hanno dimostrato una correlazione direttamente proporzionale tra l'aumento dell'incidenza di congiuntivite allergica e l'esposizione a particolato atmosferico con diametro di 2,5 µm.

L'ingegnere ambientale Glenn Morrison ha dimostrato come, esponendosi a particolato atmosferico inalando contestualmente aria pulita, sia possibile ritrovare all'interno del corpo umano particelle di

inquinanti ambientali entrate nell'organismo attraverso l'organo più esteso del corpo: la pelle^(38,39).

La pelle infatti agisce da barriera per molti inquinanti ambientali ma è la seconda via di entrata maggiormente utilizzata dai composti chimici ed il maggior target di inquinanti liquidi e gassosi.

Due recenti studi hanno infatti dimostrato come l'esposizione a particolato atmosferico di 400 donne (di età compresa tra i 70 e gli 80 anni) sia in grado di indurre un aumento del 22% della pigmentazione cutanea e delle rughe profonde facciali⁽⁴⁰⁾ e come sia visibile, in seguito a 24-48 ore di esposizione a elevate concentrazioni di CAPs (25 µg/ml e 100 µg/ml) la presenza fisica di particelle inquinanti nello strato corneo di modelli di epidermide umana ricostruita, un incremento dei nuclei apoptotici, delle specie reattive dell'ossigeno e dello stato infiammatorio locale⁽⁴¹⁾.

Conclusioni e precauzioni

Le polveri sottili presentano una pericolosità elevata sia perché contengono una concentrazione rilevante di specie chimiche tossiche sia per la capacità di raggiungere e danneggiare molti organi vitali. In ambito scientifico internazionale le indagini sulle polveri fini costituiscono una priorità, considerando gli effetti negativi, ormai certi, di questa forma di inquinamento atmosferico sulla salute umana e per le implicazioni sul clima. Comunque, tutti noi possiamo in qualche modo contribuire a migliorare la qualità dell'aria con piccoli quotidiani accorgimenti, come limitare l'uso delle auto, spegnere il motore quando in coda, fare a meno del riscaldamento quando possibile, coordinarci meglio per utilizzare i mezzi pubblici; inoltre per limitare l'esposizione è suggerito di camminare preferibilmente in strade secondarie, utilizzare applicazioni topiche per limitare l'assorbimento cutaneo dei PM, utilizzare mascherine nelle ore di maggior traffico, ventilare l'ambiente domestico nelle ore notturne.

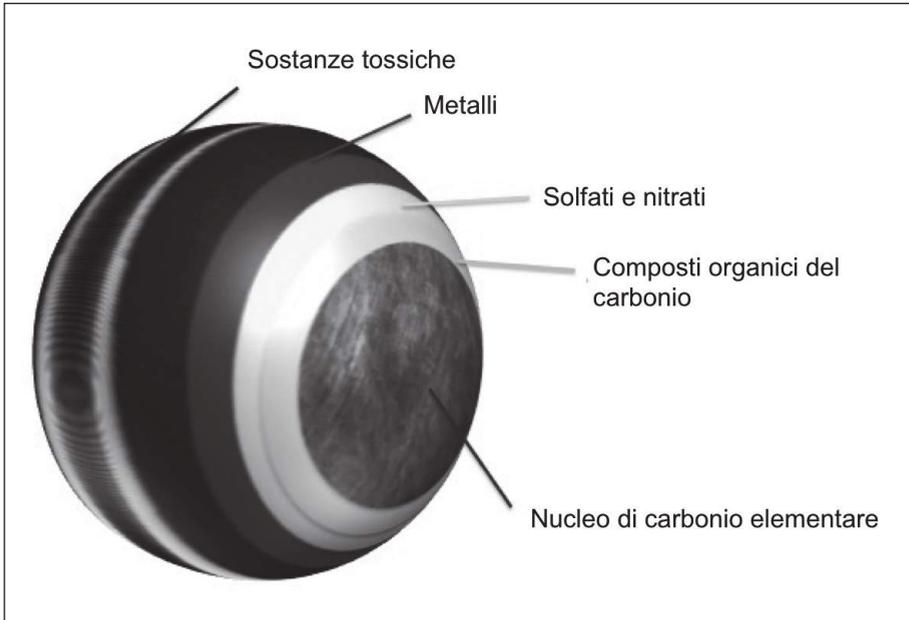


Figura 1. Struttura delle particelle di aerosol atmosferico (dall'interno si trova un nucleo di carbonio elementare ricoperto da strati di composti organici del carbonio, solfati, nitrati e nel rivestimento più esterno e superficiale da metalli).

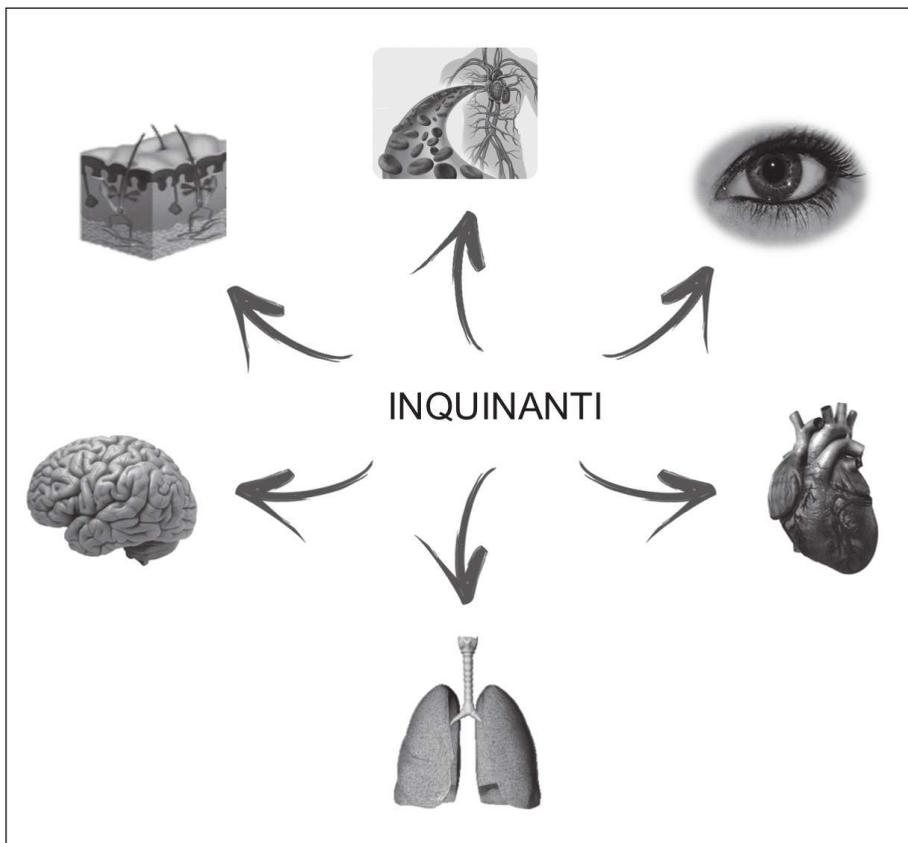


Figura 2. Principali organi bersaglio degli inquinanti atmosferici (dall'alto in senso orario: sistema circolatorio, apparato visivo, sistema cardiaco, apparato respiratorio, sistema nervoso centrale ed apparato tegumentario).

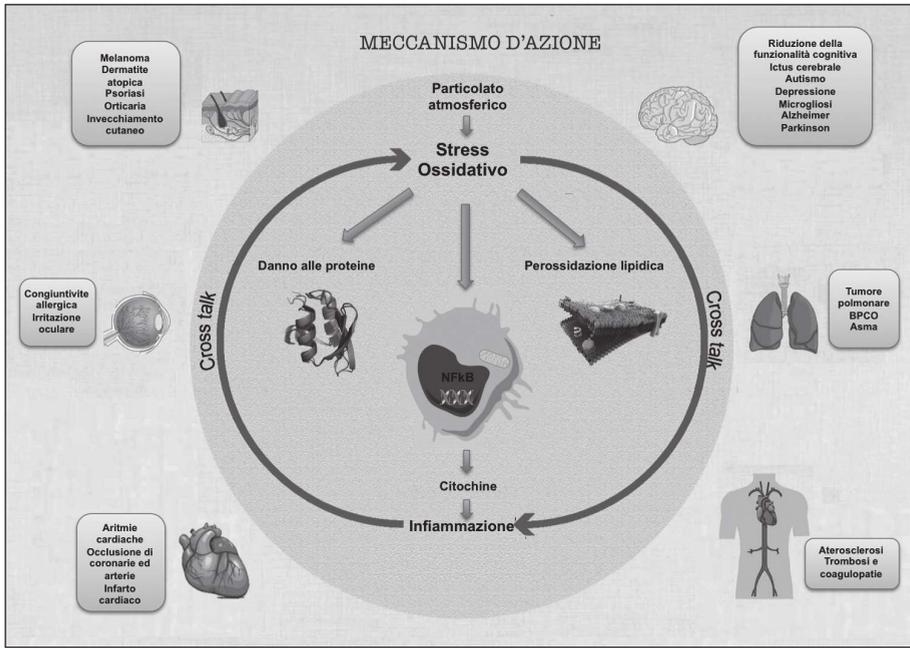


Figura 3. Meccanismo d'azione tossico indotto dal particolato atmosferico.

Lo stato infiammatorio cronico correlato alla mutua presenza di uno sbilanciamento nell'omeostasi redox cellulare, è in grado di innescare un circolo vizioso che predispone le persone esposte a particolato ad un costante danno a livello biomolecolare che incide negativamente su molteplici organi e tessuti del corpo.

BIBLIOGRAFIA

1. Yuming G, Shanshan L, Zhaoxing T, Xiaochuan P, Jinliang Z, Gail W. *The burden of air pollution on years of life lost in Beijing, China, 2004-08: retrospective regression analysis of daily deaths*. BMJ. 2013; 347: f7139.
2. *7 million premature deaths annually linked to air pollution*. In “World Health Organization”, 2014. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/air-pollution/en/>
3. Hinds, W.C. *Aerosols technology: Properties, Behavior, and Measurements of Airborne Particles*. Wiley-Interscience, 1999, New York.
4. Poschl U. *Atmospheric aerosols: composition, transformation, climate and health effects*. In “Angewandte Chemie International Edition”, 2005: 7520–7540, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.
5. Williams PI, Dorsey J, Nemitz E, Beswick KM, Bower KN, Gallagher MW. *Fine and ultra fine aerosol characterization and source interpretation in an urban environment*. J Aerosol Sci. 2000; 31: 305-306.
6. Bragatto P, Lepore L, Pittiglio P. *Evoluzione spaziale delle frazioni granulometriche PM 10 e PM 2.5 del particolato provenienti dagli impianti di combustione*. Ann Med prev Com. 1992,10 n,4; supp.2.
7. Seinfeld J, Pandiss G. *Atmospheric Chemistry and Physics: from Air Pollution to Climate Change*. Wiley-Interscience, 1998, New York.
8. Pinkerton KE, Green FH, Saiki C, Vally V, Piopper CG, Gopal V, Hung D, Banne EB, Lin SS, Menache M.G, Schenker M.B. *Distribution of particulate matter and tissue modeling in the human lung*. Environ Health Persp. 2000; 108:1063-1069.
9. Brauer M, Fortous TI, Vedal S, Stevens B, Churg A. *Air pollution and retained particles in the lung*. Environ Health Persp. 2001; 109: 1039-1043.
10. Ferin J, Oberdoster G, Penney DP. *Pulmonary retention of ultrafine and fine particles in rats*. Am J Resp Cell Mol. 1992; 6:535-542.
11. Kunzli N, Tager IB. *Air pollution: from lung to hearth*. Swiss Med Wkly. 2005; 135(47-48): 697-702.
12. Gilmour PS, Brown M, Lindsay TG, Beswick PH, MacNee W, Donaldson K. *Adverse health effects of PM particles: involvement in iron generation of hydroxyl radical*. J Occup Environ Med. 1996; 53:817-822.
13. Li XY, Gilmour PS, Donaldson K, Macnee W., 1997. *In vivo ed in vitro pro-inflammatory effects of particulate air pollution (PM10)*. Environ Health Persp. 1997; 105:1279-1283.
14. Hatch GE, Boykin E, Graham JA, Lewtas J, Pott F, Loud K, Mumford JL. *Inhalable particles and pulmonary host defence: in vivo and in vitro effects of ambient air and combustion particles*. Toxicol Appl Pharm. 2000; 168: 140-148.
15. Li N, Hao M, Phalen RF, Hinds WC, Nel AE. *Particulate air pollutions and asthma. A paradigm for the role of oxidative stress in PM-induced adverse health effects*. Clin Immunol. 2003; 109:250-265.

16. Xia T, Korge P, Weiss JN, Li N, Venilatesen MI, Sioutas C, Nel A. *Quinones and aromatic chemical compounds in particulate matter induce mitochondrial dysfunction: implications for ultimate particle toxicity*. Environ Health Persp. 2004; 112: 1347-1358.
17. Halliwell B, Gutteridge J.M. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford University Press, 1999, Oxford.
18. Knaapen A.M, Borm P.J, Albrecht C, Schins R.P. *Inhaled particles and lung cancer. Part A: Mechanisms*. Int J Cancer. 2004; 109: 799-809.
19. MacNee W. *Oxidative stress and lung inflammation in airways disease*. Eur J Pharmacol. 2001; 429(1-3): 195-207.
20. Rahman I. *Oxidative stress, transcription factors and chromatin remodelling in lung inflammation*. Biochem Pharmacol. 2002; 64(5-6): 935-942.
21. Monn C. *Exposure assessment of air pollutants: a review on spatial heterogeneity and indoor/outdoor/personal exposure to suspended particulate matter, nitrogen dioxide and ozone*. Atmos Environ. 2001; 35: 1-32.
22. Boland S, Baeza-Squiban A, Fournier T, Houcine O, Gndron M.C, Chevrier M, Jouvenot G, Coste A, Aubier M, Marano F. *Diesel exhaust particles are taken up by human airway epithelial cell in vitro and alter cytokine production*. Am J Physiol. 1999; 276(4 Pt 1): L604-13.
23. Nemmar A, Hoet PH, Vanquickenborne B, Dinsdale D, Thomeer M, Hoylaerts MF, Vanbilloen H, Mortelmans L, Nemery B. *Passage of inhaled particles in to the blood circulation in humans*. Circulation. 2002; 105:411-414.
24. Levesque S., Surace M.J, McDonald J, Block M.L. *Air pollution & the brain: Subchronic diesel exhaust exposure causes neuroinflammation and elevates early markers of neurodegenerative disease*. J Neuroinflamm. 2011; 8: 105.
25. Calderón-Garcidueñas L, Torres-Jardón R, Kulesza R.J, Park SB, D'Angiulli A. *Air pollution and detrimental effects on children's brain. The need for a multidisciplinary approach to the issue complexity and challenges*. Front Hum Neurosci. 2014; 8: 613.
26. Brockmeyer S, D'Angiulli A. *How air pollution alters brain development: the role of neuroinflammation*. Transl Neurosci. 2016; 7: 24-30.
27. Block M.L, Calderón-Garcidueñas L. *Air Pollution: Mechanisms of Neuroinflammation & CNS Disease*. Trends Neurosci. 2009; 32: 506-516.
28. Block ML, Wu X, Pei Z, Li G, Wang T, Qin L, Wilson B, Yang J, Hong JS, Veronesi B. *Nanometer size diesel exhaust particles are selectively toxic to dopaminergic neurons: the role of microglia, phagocytosis, and NADPH oxidase*. FASEB J. 2004; 18: 1618-1620.
29. Levesque S, Taetzsch T, Lull M.E, Kodavanti U, Stadler K, Wagner A, Johnson JA, Duke L, Kodavanti P, Surace MJ, Block ML. *Diesel exhaust activates and primes microglia: air pollution, neuroinflammation, and regulation of dopaminergic neurotoxicity*. Environ Health Persp. 2011; 119: 1149-1155.

30. Kraft AD, Jean Harry G. *Features of Microglia and Neuroinflammation Relevant to Environmental Exposure and Neurotoxicity*. Int J Env Res Pub He. 2011; 8: 2980-3018.
31. Calderón-Garcidueñas L, Franco-Lira M, D'Angiulli A, Rodríguez-Díaz J, Blaurock-Busch E, Busch Y, Chao CK, Thompson C, Mukherjee PS, Torres-Jardón R, Perry G. *Mexico City normal weight children exposed to high concentrations of ambient PM2.5 show high blood leptin and endothelin-1, vitamin D deficiency, and food reward hormone dysregulation versus low pollution controls. Relevance for obesity and Alzheimer disease*. Environ Res. 2015; 140: 579-592.
32. Calderón-Garcidueñas L, Reynoso-Robles R, Vargas-Martínez J, Gómez-Maqueo-Chew A, Pérez-Guillé B, Mukherjee PS, Torres-Jardón R, Perry G, González-Maciél A. *Prefrontal white matter pathology in air pollution exposed Mexico City young urbanites and their potential impact on neurovascular unit dysfunction and the development of Alzheimer's disease*. Environ Res. 2016; 146: 404-417.
33. Calderón-Garcidueñas L, Kavanaugh M, Block M, D'Angiulli A, Delgado-Chávez R, Torres-Jardón R, González-Maciél A, Reynoso-Robles R, Osnaya N, Villarreal-Calderon R, Guo R, Hua Z, Zhu H, Perry G, Diaz P. *Neuroinflammation, hyperphosphorylated tau, diffuse amyloid plaques, and down-regulation of the cellular prion protein in air pollution exposed children and young adults*. J Alzheimers Dis. 2012; 28: 93-107.
34. Annavarapu RN, Kathi S. *Cognitive disorders in children associated with urban vehicular emissions*. Environ Pollut. 2016; 208 (Pt A): 74-8.
35. Talbott EO, Arena VC, Rager JR, Clougherty JE, Michanowicz DR, Sharma RK, Stacy SL. *Fine particulate matter and the risk of autism spectrum disorder*. Environ Res. 2015; 140: 414-420.
36. Raz R, Roberts AL, Lyall K., Hart JE, Just A.C, Laden F, Weisskopf MG. *Autism Spectrum Disorder and Particulate Matter Air Pollution before, during, and after Pregnancy: A Nested Case-Control Analysis within the Nurses' Health Study II Cohort*. Environ Health Persp. 2015; 123(3): 264-270.
37. Hine CH, Hogan MJ, Mcewen WK, Meyers FH, Mettier SR, Boyer HK. *Eye Irritation from Air Pollution*. Journal of the Air Pollution Control Association. 2012; 10: 17-20.
38. Mimura T, Ichinose T, Yamagami S, Fujishima H, Kamei Y, Goto M, Takada S, Matsubara M. *Airborne particulate matter (PM2.5) and the prevalence of allergic conjunctivitis in Japan*. Sci Total Environ. 2014; 487: 493-499.
39. Lorber M, Weschler CJ, Morrison G, Bekö G, Gong M, Koch HM, Salthammer T, Schripp T., Toftum J, Clausen G. *Linking a dermal permeation and an inhalation model to a simple pharmacokinetic model to study airborne exposure to di(n-butyl) phthalate*. J Expo Sci Env Epid. 2016; 00: 1-9.
40. *Air pollutants enter body through skin*. In "ScienceNews, Magazine of the Society for Science & the Public", 2015. <https://www.sciencenews.org/article/air-pollutants-enter-body-through-skin>

41. Vierkötter A, Schikowski T, Ranft U, Sugiri D, Matsui M, Krämer U, Krutmann J. *Airborne particle exposure and extrinsic skin aging*. J Invest Dermatol. 2010; 130: 2719-2726.
42. Magnani N.D, Muresan X.M, Belmonte G, Cervellati F, Sticozzi C, Pecorelli A, Miracco C, Marchini T, Evelson P, Valacchi G. *Skin Damage Mechanisms Related to Airborne Particulate Matter Exposure*. Toxicol Sci. 2016; 149: 227-236.

LA DIAGNOSTICA DEL TUMORE DELLA MAMMELLA: LA STORIA

Anna Sapino

Professore Ordinario di Anatomia Patologica, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi, Torino, Direttore Scientifico della Fondazione Piemontese per l'Oncologia, FPO-IRCCS Istituto di Candiolo, IRCCS- Candiolo Km 3,95, SP142, 10060 Candiolo
Mail: anna.sapino@unito.it

Parole chiave: *Mammella*
Diagnosi anatomia patologica
Storia

Key words: *Breast*
Pathological diagnosis
History

Riassunto

La collaborazione tra chirurgo e patologo segna la storia della diagnostica nella patologia mammaria. Dall'esame macroscopico dei pezzi operatori, suggerito come essenziale da eminenti chirurghi americani, all'inizio del '900 si passò all'analisi microscopica intra-operatoria. Questa diagnostica, permettendo di definire la natura di una lesione, ha segnato i primi cambiamenti della chirurgia mammaria evitando interventi demolitivi nei casi di patologia benigna. L'analisi istologica post intervento dei campioni fissati in formalina ha portato poi all'identificazione e alla classificazione delle lesioni mammarie. Il Dr. John Azzopardi è il padre della diagnostica patologica mammaria della scuola anglosassone e nel 1979 pubblicò un testo altamente didattico sull'argomento. Con l'introduzione della mammografia inizia la collaborazione tra il radiologo e il patologo per la diagnosi pre-operatoria delle lesioni mammarie. Sino ad arrivare ai giorni nostri dove la diagnostica molecolare affianca l'istologia nella definizione della prognosi e nella previsione di risposta a trattamenti oncologici specifici per la cosiddetta terapia personalizzata dei tumori mammari.

Abstract

The collaboration between surgeon and pathologist marks the history of the pathological diagnosis of breast diseases. From an initial macroscopic examination of surgical specimens, suggested as essential by eminent American surgeons, at the beginning of '900 the pathological diagnosis moved to the intra-operative examination at the microscope. The intra-operative diagnosis, ascertaining the nature of a lesion, paved the way to conservative surgery in case of benign lesions. The post-operative histological analysis of formalin fixed surgical specimens led to the identification and the classification of breast lesions. Dr John Azzopardi, the father of breast pathology in United Kingdom, published in 1979 the most complete and detailed book on this topic. With the advent of mammography, the interest moved to pre-operative diagnosis of breast lesions and this opened a strict collaboration between radiologist and pathologist. Nowadays, the molecular diagnosis supports histology to define the prognosis and to predict the response to specific drugs for the so-called personalized therapy.

Per produrre il presente testo mi sono in parte rimessa a dati ottenuti dall'articolo "*A Brief Historical Perspective on the Pathology of the Breast: From Cheatle to Azzopardi and Beyond*"⁽¹⁾, di Frederick Koerner, direttore della Divisione di Patologia Mammaria al Boston Children's Hospital parte della storia l'ho vissuta grazie al mio maestro Prof. Gianni Bussolati che mi ha guidato nel lavoro di "patologo mammario" all'inizio negli anni '80.

La collaborazione tra chirurgo e patologo segna la storia della diagnostica nella patologia mammaria. Nel 1829 Sir Astley Paston Cooper (1768–1841) un eminente chirurgo e anatomico inglese pubblica "*Illustration of disease of the breast*" parte I⁽²⁾. Nel capitolo uno, l'autore specifica come si possa ottenere grande vantaggio dall'esame delle strutture ammalate e dalla comparazione del loro carattere "esterno" e dei sintomi indotti dalla malattia con l'aspetto "interno". In pratica descrive la necessità di un esame macroscopico delle "malattie" della mammella.

La necessità di integrare le competenze chirurgiche con quelle anatomo-patologiche, utilizzando figure con formazione specifica in campo senologico, è ben illustrata da un altro insigne chirurgo John Collins Warren (1842-1927) che nel 1905, alla 62° sessione annuale dell'American Medical Association aprì così la sua lettura: "*Nella speranza che io possa segnare la strada per il clinico e il patologo al fine di "lavorare insieme" e mettere la classificazione delle malattie della mammella su fondamenti più intellegibili e pratici, ho selezionato questo campo della chirurgia per la vostra considerazione*"⁽³⁾. Warren credeva fermamente alla collaborazione tra patologo e chirurgo, convinto che "*la combinazione di energie, che più porta al progresso chirurgico è la cooperazione di chi investiga in laboratorio con il chirurgo di esperienza clinica*"⁽³⁾ e per primo dichiarò che "*il punto saliente di avere un patologo esperto al tavolo operatorio è la possibilità di salvare tutte le mammelle che non sono affette da malignità*"⁽⁴⁾.

Il Dr. Joseph Colt Bloodgood (1867-1935), fu un altro sostenitore della necessità di un attento esame macroscopico del campione chirurgico per guidare la chirurgia. Bloodgood descrisse l'aspetto "blue dome" (cisti blu) della malattia fibrocistica della mammella⁽⁵⁾ e in un suo articolo del 1934 descrive: "*Nel 1893... assistevo il Dr. Halsted nell'esplorazione di un tumore clinicamente benigno della mammella. Era nostra abitudine dare un taglio nel tumore e decidere sulla sua natura patologica dalla valutazione ad occhio nudo del tessuto. Al momento in cui tagliamo e facemmo pressione, dalla sua superficie essudarono numerosi cilindri granulari bianco-grigiastri, che io a quel tempo chiamai "comedoni". Dal quadro macroscopico il tumore fu diagnosticato come maligno e fu fatta un'operazione radicale. I linfonodi non erano coinvolti.*"⁽⁶⁾

Oggi sappiamo che questo è l'aspetto del carcinoma *in situ* comedonico, una delle lesioni pre-invasive più aggressive della mammella. Radiologicamente è diagnosticato per la presenza di calcificazioni bastoncellari che si depongono nel materiale necrotico contenuto nei dotti (necrosi comedonica) e clinicamente può associarsi a Morbo di Paget del capezzolo. L'aggressività biologica di questo tumore è data dalla sovra-espressione di HER2 un fattore di crescita e di invasività tumorale.

Bloodgood, non riteneva necessario l'esame microscopico a guidare la chirurgia mammaria, mentre Warren, insieme al chirurgo britannico Sir G. Lenthal Cheatle (1865-1951), aprì la strada alla diagnosi rapida intraoperatoria attraverso l'esame di sezioni di tessuto congelato. In un articolo del 1904, Warren descrive che al Massachusetts General Hospital *“un patologo è presente ad ogni intervento e una diagnosi provvisoria al microscopio è fatta in via estemporanea, sul tumore, ma anche sui linfonodi e la dissezione degli stessi continua sino a quando il referto del patologo non indica che non sono infetti. Se la lesione si avvicina troppo al bordo sano della struttura rimossa, l'operatore è immediatamente avvisato della condizione. Questo sistema è stato attuato in quasi tutti i casi e lo scrivente lo ha trovato di massima assistenza nel condurre una dissezione intelligente delle parti rimosse”*⁽⁴⁾. E' questa una delle migliori descrizioni di come la collaborazione tra patologo e chirurgo, possa migliorare gli esiti della chirurgia garantendo una completa escissione della malattia. In linea con Warren, Cheatle sosteneva che *“la difficoltà dell'esame macroscopico talora sta nella incapacità di dire se una lesione non è un cancro, perciò in questi casi un completo esame microscopico completo deve essere fatto prima che qualsiasi altro intervento sia tentato”*⁽⁷⁾.

Con lo sviluppo e il miglioramento delle prestazioni della microscopia ottica, anche l'istologia avanzava nelle conoscenze. In particolare in ambito mammario venivano descritte da Cheatle le “lesioni pre-invasive”, identificate come lesioni a crescita intraghiandolare, ma che detengono caratteri morfologici analoghi ai carcinomi invasivi⁽⁷⁾. Nel 1911 venne pubblicato il primo lavoro di patologia mammaria scritto da un patologo e non da un chirurgo⁽⁸⁾, che sosteneva l'origine del cancro della mammella dalle cellule “luminali”. Circa cento anni dopo le analisi molecolari dimostreranno che non tutti i carcinomi mammari originano dalle cellule che tappezzano il lume ghiandolare, ma alcuni originano dalle cellule “basali” più esterne che sono da interfaccia tra le cellule luminali e lo stroma.

La vera “patologia chirurgica” intesa come studio morfo-istologico dei campioni chirurgici nacque a circa metà del secolo scorso a New York nel Dipartimento di Patologia del Presbyterian Hospital della Columbia

University con Artur Purdy Stout (1885-1967). Stout ritenne impossibile fare una chirurgia “intelligente” senza una vera comprensione della patologia e altrettanto impossibile dare un’interpretazione intelligente della patologia senza conoscerne le implicazioni cliniche. Con Stout collaborarono il chirurgo mammario Cushman D. Haagensen (1900-1990) e il patologo di origine torinese Raffaele Lattes (1910–2003). Tra molti lavori pubblicati insieme, Haagensen e Lattes⁽⁹⁾ descrissero in modo mirabile le lesioni lobulari *in situ* della mammella anticipando di mezzo secolo le più moderne classificazioni dei tumori mammari. Entrambe concordarono (i) nel definire il cosiddetto “cancro lobulare *in situ*” una entità “benigna”, (ii) nel disconoscere quindi la definizione di carcinoma a questa entità, (iii) e nel proporre il termine di “neoplasia lobulare” per definire questa lesione che può predisporre al cancro, ma non necessariamente evolve in cancro.

Nel 1979 John Azzopardi (1929–2013) pubblica il testo “Problems in breast pathology”⁽¹⁰⁾, mirabile esempio di scrittura descrittiva di quadri microscopici della mammella normale e patologica. Questo testo, che da me è stato letto con la stessa passione di un romanzo, porta il lettore a conoscere in modo pratico le lesioni mammarie, inquadrandole in un contesto clinico. Nella prefazione Azzopardi delinea il grande carico di responsabilità del patologo dedicato alla *surgical pathology* della mammella, e specifica “*Egli può solo sperare di affrontarlo con fiducia se lavora in collaborazione con i clinici, i radiologi e gli operatori di altre discipline. Non vi chiederò scusa per stressare ripetutamente la necessità di tale collaborazione*”. In pratica descrive in modo chiaro il concetto di “Breast Unit”, Unità di Senologia, che sono diventate al giorno d’oggi i centri di diagnosi e cura della patologia mammaria.

In parallelo allo sviluppo di nuove procedure chirurgiche sulla mammella, nel 1896 il Colonnello Sir Jorge Beatson (1848-1933) dimostrò che la ooforectomia poteva ridurre tumori mammari di larghe dimensioni⁽¹¹⁾. Era l’inizio del trattamento “anti-ormonale” dei tumori mammari. Tuttavia, non tutti i tumori rispondevano in modo analogo alla riduzione dei livelli di estrogeno in circolo. Iniziarono così gli studi su tessuto, atti a valutare i livelli dei recettori estrogenici come possibili mediatori della risposta a trattamenti farmacologici con sostanze che competevano con azione antagonista per il legame con il recettore (per esempio tamoxifene). Le prime metodiche applicate per la valutazione dei livelli recettoriali erano di tipo biochimico e valutavano su tessuto omogenato i livelli di legame tra estrogeno e recettore; successivamente, negli anni ’80, con l’avvento di anticorpi specifici diretti contro il recettore estrogenico, fu possibile valutare in microscopia ottica con metodica di immunoistochimica semi-quantitativa

la percentuale di recettori presenti nelle cellule tumorali⁽¹²⁾. Sulla base dei risultati di queste reazioni immunocitochimiche sono scelte ancora oggi le terapie oncologiche mirate.

L'ultimo grande successo della diagnosi e cura del cancro della mammella è stato la scoperta del Recettore-2 per il fattore di crescita epidermica (human epidermal receptor 2-HER2)⁽¹³⁾. Alla fine degli anni '80 vengono pubblicati i primi lavori sul recettore di HER2, dimostrato con metodiche di immunocitochimica e di biologia molecolare⁽¹⁴⁾. Tali recettori hanno un impatto altamente negativo per la prognosi, ma utilizzando anticorpi umanizzati (anti-HER2) è possibile bloccarne l'azione e di conseguenza la crescita del tumore.

Arriviamo così ai giorni nostri, dove la diagnostica molecolare affianca l'istologia nella definizione della prognosi e nella previsione di risposta a trattamenti oncologici specifici per la cosiddetta terapia personalizzata. Al momento il percorso diagnostico al microscopio si è un po' fermato, ma è pur sempre, insieme alla mammografia, la base insostituibile per il chirurgo e l'oncologo per la terapia dei tumori della mammella.

BIBLIOGRAFIA

1. Koerner F. *A Brief Historical Perspective on the Pathology of the Breast: From Cheatle to Azzopardi and Beyond*. Seminars in Diagnostic Pathology 2004;2: 3-9.
2. Cooper A. Royal College of Physicians of Edinburgh. *Illustrations of the diseases of the breast; Part 1* 1829;1768-1841: <https://archive.org/details/b21913249>
3. Warren JC. *The surgeon and the pathologist. A plea for reciprocity as illustrated by the consideration of the classification and treatment of benign tumors of the breast*. JAMA 1905;45: 149-165.
4. Warren JC. *The operative treatment of cancer of the breast. With an analysis of a series of one hundred consecutive cases*. Ann Surg. 1904;40: 805-833.
5. Bloodgood JC. *The pathology of chronic cystic mastitis of the female breast with special consideration of the blue-domed cyst*. Arch Surg 1921;3: 445-542.
6. Bloodgood JC. *Comedo Carcinoma (or Comedo-adenoma) of the female breast*. Am J Cancer 1934;22: 842-853.
7. Cheatle GL. *Early recognition of cancer of the breast*. Br Med J 1906;1: 1205-1210.
8. MacCarty WC. *Carcinoma of the breast*. Trans South Surg Gynecol Assoc 1911;23: 262-270.
9. Haagensen CD, Lane N, Lattes R, Bodian C. *Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast*. Cancer. 1978;42: 737-769.
10. Azzopardi JG, Ahmed A, Millis RR. in *Problems in breast pathology*, 1979 Saunders, Philadelphia.
11. Stockwell S. *Classics in Oncology George Thomas Beatson, M.D.(1848-1933)*. Ca-A Cancer Journal For Clinicians. 1983; 33: 105-107.
12. Pietribiasi F, Gugliotta P, Racca S, Di Carlo F, Bussolati G. *A combined histological, immunocytochemical and biochemical approach in the evaluation of estrogen receptors in breast carcinomas*. Int J Biol Markers. 1986;1: 9-14.
13. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, Levin WJ, Stuart SG, Udove J, Ullrich A, et al. *Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer*. Science. 1989;244: 707-712.
14. Hanna W, Kahn HJ, Andrulis I, Pawson T. *Distribution and patterns of staining of Neu oncogene product in benign and malignant breast diseases*. Mod Pathol. 1990;3: 455-461.

DAL FETO AL NEONATO: VALUTAZIONE AUXOLOGICA

Tullia Todros¹, Pietro Gaglioti¹, Enrico Bertino², Alessandra Coscia², Elena Andrea Cester², Claudio Fabris²

¹ SC2U Ginecologia e Ostetricia, Presidio Sant'Anna, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

² SC Neonatologia U, Presidio Sant'Anna, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, S.C.D.U. Neonatologia, Ospedale Sant'Anna, Via Ventimiglia 3, 10126 Torino

Mail: enrico.bertino@unito.it

Parole chiave: *Pretermine*
Restrizione di crescita intrauterina
Piccolo per l'età gestazionale
Restrizione di crescita extrauterina

Key words: *Preterm*
Intrauterine growth restriction
Small for gestational age
Extrauterine growth restriction

Riassunto

L'Organizzazione Mondiale della Sanità include nei suoi obiettivi primari la salute dei bambini, considerando necessario garantire la piena soddisfazione dei bisogni nutrizionali e la limitazione dei fattori ambientali che possono interferire nel pieno raggiungimento del potenziale di crescita fisica e psichica. Recentemente viene riconosciuta sempre maggior importanza ai così detti "primi 1000 giorni" dopo il concepimento, comprensivi della crescita fetale e dei primi 2 anni di vita post-natale. L'ecografia ostetrica si propone di monitorare la crescita fetale identificando tempestivamente un ritardo di crescita intrauterina, che si associa ad outcome sfavorevoli sia in periodo perinatale sia a lungo termine. Per effettuare una corretta valutazione antropometrica fetale e neonatale sono necessarie carte auxologiche, strumento utile per la pratica clinica, in politica sanitaria e nel campo della ricerca. Le carte attualmente esistenti presentano criticità metodologiche e non vi è ancora un'uniformità di scelta tra

reference nazionali o standard internazionali. Il progetto INTERGROWTH-21st, promosso dall'Università di Oxford, ha coinvolto 8 paesi per la realizzazione di standard di crescita fetale e di standard neonatali, anche per nati pretermine. L'importanza della crescita fetale e neonatale ha un grosso impatto in termini di outcome auxologico e clinico a distanza. Gli outcome neuro-evolutivi sono positivamente correlati al "catch up growth" non solo in termini di peso e di lunghezza, ma anche in termini di circonferenza cranica. I vantaggi in termini auxologici di un rapido recupero post natale andrebbero bilanciati con l'aumentato rischio, segnalato da tempo, di sindrome metabolica in adolescenza e/o in età adulta, anche se su questo tema è ancora aperto un ampio dibattito. Esiste probabilmente una "finestra" dopo la dimissione, fino al 2°-3° mese di età corretta, durante la quale si potrebbe agire per promuovere una migliore crescita e quindi un miglior outcome auxologico e neuro-evolutivo a distanza.

Abstract

Child health is one of the most important goals World Health Organization planned to achieve. WHO is working to improve child health by delivering integrated, effective care in a continuum, starting with a healthy pregnancy for the mother, through birth and care up to five years of age. Recently, increased importance is recognised to the need of a right nutrition during the "first 1,000 days" of life, a window that has a profound impact on a child's ability to grow, learn and thrive. Obstetric ultrasound aims to follow up fetal growth to detect, sooner rather than later, an intrauterine growth restriction, which is associated with adverse outcome both perinatal and long term. Growth charts are necessary for a correct anthropometric evaluation of the fetus and the newborn and represent a useful tool in clinical practice, health politics and in research. The studies that generated the charts currently recommended for clinical use have major methodological limitations and there is no consensus with regard to which charts are most suitable for monitoring the growth between national reference or international standard. The INTERGROWTH-21st Project, promoted by Oxford University, assessed fetal, newborn, at term and preterm, and postnatal growth in eight geographically defined populations, in which maternal health care and nutritional needs were met. Fetal and post-natal growth are strongly associated with clinical and auxological long term outcome. Weight, length and, above all, head circumference catch up growth positively influenced neurodevelopmental outcome. Auxological advantages which correlate with a post-natal catch up growth should be balanced with a hypothetic higher metabolic risk during the adult age, but this matter is still controversial. The period of time between discharge until 2-3 months of corrected age is probably the best window in which an improving growth will improve better auxological and neurodevelopmental long-term outcome.

Introduzione

Le prime epoche della vita condizionano l'esistenza biologica dell'individuo. Malnutrizione, svantaggio socio-economico e precoci esposizioni avverse incrementano il rischio di scarsi risultati sociali, influenzano negativamente le capacità cognitive e la salute a medio e lungo termine.

La salute dei bambini è uno degli obiettivi primari dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Affinché ogni bambino possa raggiungere il proprio ottimale livello di salute occorre soddisfare tutti i suoi bisogni nutrizionali ed eliminare, per quanto possibile, tutti quei fattori ambientali che possano ostacolare il raggiungimento del suo potenziale di crescita fisica e psichica.

E' emerso nel corso degli ultimi 10 anni che lo stato di salute a breve e lungo termine è associato alla nutrizione e crescita durante la gravidanza e nei primi mesi di vita. Nel 2008 The Lancet ha pubblicato una serie di articoli sugli interventi da attuare per una corretta nutrizione materno-infantile e per una crescita adeguata⁽¹⁾. In particolare veniva sottolineato il ruolo dei "primi 1.000 giorni di vita", periodo che va dal concepimento alla fine del secondo anno di età, come periodo critico in grado di condizionare l'outcome metabolico e di salute in adolescenza e in età adulta è emerso con sempre maggiore rilievo negli anni successivi ed il termine è ampiamente adottato a livello internazionale sia in campo clinico che nella ricerca^(2,3,4).

A tal proposito, Robert Black, editor e leading author di The Lancet's Maternal and Child Undernutrition Series⁽⁵⁾ ha sottolineato che: "Nutrition is a desperately neglected aspect of maternal, newborn, and child health. The reasons for this neglect are understandable but not justifiable".

Valutazione auxologica del feto e del neonato

La crescita fetale si sviluppa attraverso tre fasi: una prima fase di crescita "iperplastica", fino alle 18-20 settimane di età gestazionale (EG), durante la quale aumenta il numero di cellule per un elevato numero di mitosi, si esprime attraverso l'organogenesi e lo sviluppo degli annessi fetali, quali la placenta, una fase intermedia, in cui progressivamente si riduce il numero di divisioni cellulari, aumenta in modo lineare la massa dei tessuti fetali e cominciano i fenomeni di iperplasia, che prendono il sopravvento nell'ultima fase nelle ultime 4-6 settimane di EG con conseguente incremento ponderale fetale e maturazione tissutale degli organi⁽⁶⁾.

Numerosi fattori possono influenzare ciascuna di queste fasi con modalità e tempistiche differenti, tra questi l'alimentazione materna⁽⁷⁾.

Dalla sua introduzione nella pratica clinica, l'ecografia ostetrica ha assunto il ruolo di metodica fondamentale nel monitoraggio della crescita fetale. Tuttavia, la sua accuratezza nella predizione dei difetti della crescita non è ancora ottimale. In particolare, è un obiettivo primario delle cure prenatali il riconoscimento tempestivo dei feti che presentano una restrizione di crescita intrauterina, poiché a questa condizione si associano esiti perinatali sfavorevoli ed esiti a lungo termine (paralisi cerebrali o deficit psicomotori, sindrome metabolica, cardiopatia ipertensiva, diabete in età adulta)⁽⁸⁾. È stato calcolato che in Europa circa 500.000 neonati (il 10% circa della popolazione) presentano una restrizione di crescita.

Le definizioni

Per indicare i soggetti con deficit di crescita fetale e/o neonatale vengono ancora oggi utilizzate definizioni non appropriate. I termini “piccolo per l'età gestazionale” e “restrizione di crescita intrauterina” (IUGR: Intra Uterine Growth Restriction) infatti sono stati in passato e sono talvolta ancora oggi usati come sinonimi ma, in realtà, essi esprimono due concetti diversi. Il primo, che si riferisce a una definizione di tipo statistico, è basato su una valutazione auxologica trasversale e definisce i soggetti in cui le dimensioni corporee sono inferiori, per quel EG, ad un determinato “valore soglia” della popolazione di riferimento. Questa definizione comprende sia soggetti che hanno fallito il raggiungimento del proprio potenziale di crescita sia soggetti costituzionalmente piccoli, ma sani. Il termine IUGR si riferisce, invece, più ad una definizione di tipo clinico, basata su una valutazione auxologica ecografica longitudinale prenatale, e definisce i feti che presentano un rallentamento o un arresto della crescita, ovvero un mancato raggiungimento del proprio potenziale di crescita. Per la definizione di restrizione di crescita è quindi essenziale una valutazione longitudinale⁽⁹⁾. Le cause più frequenti di restrizione di crescita fetale sono: un anomalo funzionamento placentare (40% dei casi), esposizione a teratogeni, infezioni, anomalie cromosomiche/genetiche. Gli outcome sono correlabili all'eziopatogenesi dell'iposviluppo⁽¹⁰⁾.

Tra i feti SGA si riconoscono due categorie: feti costituzionalmente piccoli ma altrimenti sani (con un pattern di crescita regolare) e feti che invece falliscono il raggiungimento del loro potenziale di crescita. Ne deriva pertanto che un feto può essere piccolo per l'epoca gestazionale ed iposviluppato, piccolo per l'epoca gestazionale ma senza restrizione di crescita oppure appropriato per l'epoca gestazionale ma con restrizione della crescita intrauterina. Per poter definire quindi la crescita fetale "in prospettiva" occorrono dei valori di riferimento.

Il RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecology) raccomanda come standard di cura per tutte le pazienti in gravidanza la misurazione seriata della lunghezza sinfisi fondo a partire dalle 24 settimane, ed invio delle pazienti ad ecografia mirata del III trimestre per diagnosi di anomalia della crescita fetale, mentre non conferma il ruolo dell'ecografia del III trimestre come strumento di screening⁽¹¹⁾. Come recentemente confermato da Bricker *et al.* nella Cochrane 2015⁽¹²⁾ che ha incluso 13 trials e più di 34.000 pazienti, l'ecografia di routine su una popolazione a basso rischio non incide sugli esiti materni. Alcuni studi hanno valutato le performance di accuratezza dell'ecografia del III trimestre nell'identificare gli SGA con risultati estremamente variabili e scarsamente soddisfacenti.

Gli strumenti auxologici

Una corretta valutazione della crescita nel periodo fetale, alla nascita così come successivamente durante l'infanzia utilizza come strumento appropriate curve di riferimento, le cosiddette “carte antropometriche”. Per la crescita fetale, la variabilità dei risultati della “detection rate” ecografica degli SGA può essere attribuita anche alla presenza di differenti curve di riferimento per la valutazione della crescita fetale, con approcci concettuali diversificati. Nel modello proposto da Gardosi *et al.*⁽¹³⁾, la crescita fetale in condizioni fisiologiche sarebbe influenzata da caratteristiche parentali quali altezza, peso ed etnia. Pertanto, ogni feto presenterebbe una propria curva di crescita, un proprio “potenziale”, che può essere calcolato con apposito software (Gestation Related Optimal Weight GROW chart). Nel 2015 la Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica ha aderito a questa visione, promuovendo la produzione di curve customizzate per la popolazione italiana tramite uno studio cross-sectional su 8070 ecografie in 21 centri⁽¹⁴⁾.

Per la valutazione auxologica del neonato negli ultimi decenni sono state proposte a livello internazionale numerose carte, che però sono difficilmente confrontabili tra loro, a causa di numerosi problemi metodologici legati alla scelta dei criteri di inclusione e di esclusione, alle tecniche di misura e alle modalità di elaborazione. Inoltre, molte carte elaborate su nati di oltre 20-25 anni fa non sono sufficientemente aggiornate⁽¹⁵⁾.

Attualmente le carte antropometriche, sia fetali che neonatali, possono essere costruite con un approccio metodologico diverso in modo da costituire un “reference” oppure uno “standard”. Le differenze tra reference e standard sono basate sulle modalità di selezione della popolazione su cui sono costruite le carte (target population). La target population di un reference comprende tutti i soggetti tranne quelli con gravi fattori di rischio

di crescita (es. malformazioni congenite, cromosomopatie...), la target population di uno standard invece include solamente i soggetti “sani”, cioè senza alcun fattore di rischio noto che possa influenzare la crescita⁽¹⁶⁾.

In Italia, in risposta all’esigenza di produrre carte elaborate in modo omogeneo secondo i requisiti precedentemente esposti, sono state elaborate nel 2010 le carte antropometriche neonatali nazionali INeS⁽¹⁷⁾, che costituiscono un reference per i neonati dalle 23 alle 42 settimane di età gestazionale. Queste carte sono attualmente uno strumento utile in campo clinico per uniformare e migliorare, in integrazione con le informazioni sulla crescita fetale, la classificazione auxologica dei neonati e per fornire informazioni di base per i controlli di crescita postnatale. In campo di politica sanitaria permettono la valutazione dell’efficacia di strategie preventive finalizzate a migliorare lo stato di salute delle popolazioni e quindi a ridurre il rischio di deficit di crescita intrauterina. Nell’ambito della ricerca costituiscono la base per studi epidemiologici, quali il monitoraggio di eventuali variazioni antropometriche nel tempo o la valutazione di strategie nutrizionali, assistenziali e dell’utilizzo dell’ormone della crescita.

Il Progetto INTERGROWTH-21st

Mentre le carte INeS costituiscono un reference utilizzabile a livello nazionale, fino ad un recente passato mancavano carte neonatali, realizzate necessariamente con le caratteristiche di uno standard, da poter utilizzare a livello internazionale. Questo tipo di approccio, impegnativo dal punto di vista delle risorse umane e finanziarie, è stato seguito nel progetto INTERGROWTH-21st: un progetto internazionale promosso dall’Università di Oxford (prof. Josè Villar), cui hanno partecipato 8 Centri al mondo - UK, Italia, Oman, Brasile, USA, Kenia, Cina - fra i quali, unico per l’Europa continentale, il gruppo di ricerca dell’Università degli Studi di Torino, presso il Presidio Ospedaliero Sant’Anna.

La parte del progetto circa la valutazione fetale ha il proposito di offrire uno standard internazionale di crescita fetale, con la produzione di curve prescrittive, applicabile in ogni gravidanza. Presso l’Università di Torino 550 madri sono state arruolate e monitorate con ecografie seriate per la valutazione della crescita fetale e monitoraggi clinici, creando una coorte importante per la comprensione della crescita fetale in condizioni di normalità. Le carte fetali sono state pubblicate su *The Lancet* nel 2014⁽¹⁸⁾.

Le carte neonatali, anch’esse pubblicate su *The Lancet*⁽¹⁹⁾, inizialmente per i neonati con età gestazionale superiore alle 33 settimane, sono state completate a febbraio 2016 anche per i nati di età gestazionali inferiori, nell’ambito di un progetto dedicato ai neonati pretermine⁽²⁰⁾. I riferimenti per

la corretta valutazione auxologica sono quindi attualmente disponibili, così come per i feti, anche alla nascita, per i neonati di tutte le età gestazionali. Da osservare come le carte antropometriche neonatali del progetto si raccordino bene con gli standard postnatali 0-5 anni OMS⁽²¹⁾. E' possibile quindi, disporre oggi, per la prima volta, di uno standard di crescita internazionale unico per feti, neonati e bambini fino a 5 anni di età.

Queste carte potranno essere strumento utile a livello internazionale:

1. in campo clinico per uniformare la classificazione auxologica dei neonati e per fornire informazioni di base per i controlli di crescita postnatali;
2. in campo di politica sanitaria per permettere la valutazione dell'efficacia di strategie finalizzate a migliorare lo stato di salute e quindi ridurre il rischio di deficit di crescita;
3. nell'ambito della ricerca e in campo epidemiologico, come base per il confronto fra i diversi studi, per il monitoraggio di eventuali variazioni antropometriche nel tempo e per la valutazione delle diverse strategie nutrizionali e assistenziali.

Crescita e outcome del neonato pretermine

Negli ultimi decenni è aumentata l'evidenza epidemiologica che la crescita e quindi anche la nutrizione dei neonati prematuri ha un impatto sia sul loro outcome neuro-evolutivo che sullo sviluppo di patologie in età adulta.

Il rischio auxologico del nato di peso molto basso (Very Low Birth Weight, peso neonatale < 1500g)

Dai grandi studi epidemiologici^(22,23,24) sappiamo che il neonato VLBW e/o ≤ 32 settimane è a rischio di bassa statura a distanza. I dati desunti dallo studio EPIPAGE⁽²²⁾ riportano, all'età di 2 anni, un'incidenza di statura al di sotto di -2 SDS dell'8.3%, e, all'età di 5 anni, un'incidenza di statura al di sotto di -2 SDS del 5.9%. Tali percentuali sono sostanzialmente sovrapponibili a quelle di altri studi epidemiologici⁽²⁵⁾. Sempre nello studio di Pierrat viene riportato un trend in miglioramento dell'outcome auxologico in età prescolare fra i VLBW nati negli anni '80 e quelli nati alla fine degli anni '90 (incidenza di bassa statura a 5 anni rispettivamente 15% e 5% circa), grazie al miglioramento delle pratiche assistenziali perinatali, strategie nutrizionali comprese. Per comprendere quali fattori possano essere d'aiuto nel predire l'outcome auxologico del nato VLBW, come per la

valutazione del rischio di altri outcome, l'approccio teorico prevede di considerare delle fasi, così sintetizzabili:

Fase prenatale. Al momento della nascita il nato VLBW può già presentare alcune caratteristiche che possono condizionare il suo futuro auxologico. I fattori di rischio individuati nei vari studi epidemiologici sono:

- la gravità della prematurità. Il rischio auxologico è maggiore per le fasce di età gestazionale più bassa (<29 settimane)^(22,26).
- l'essere SGA alla nascita o esser andato incontro a IUGR, la precocità e il grado di gravità dello IUGR stesso. Uno IUGR precoce e severo porta, oltre che al coinvolgimento della circonferenza addominale fetale (e quindi del peso), anche delle altre variabili antropometriche (lunghezza e, soprattutto, circonferenza cranica), il che comporta un maggior rischio auxologico e neuro-evolutivo a distanza⁽²⁷⁾.

I soggetti SGA alla nascita, intesi come di peso o lunghezza ≤ -2 SDS, hanno un'incidenza di altezza ≤ -2 SDS sia a 2 che a 5 anni del 28%, rispetto a quelli di peso e/o lunghezza > -2 SDS^(22,28).

Fase postnatale precoce. La fase postnatale precoce, coincidente con il periodo di ricovero in Terapia Intensiva Neonatale (TIN), è caratterizzata, nel neonato VLBW, dal cosiddetto EUGR (ExtraUterine Growth Restriction), definito, nella maggior parte degli studi epidemiologici, come il deficit di crescita postnatale che porta ad una variabile antropometrica (peso, lunghezza, circonferenza cranica) $\leq 10^{\circ}$ percentile, o al momento della dimissione, o all'età equivalente al termine di gestazione⁽²⁸⁾. Gli studi riportano dati di incidenza di EUGR all'interno della popolazione di VLBW molto variabile da centro a centro: tale variabilità è il riflesso della diversa composizione delle popolazioni in esame (es. frequenza di SGA alla nascita), delle diverse carte antropometriche utilizzate e delle differenti strategie nutrizionali⁽²⁸⁾. Sakurai *et al.*, in uno studio condotto su una popolazione di nati < 32 settimane provenienti da 22 centri, riporta un'incidenza di EUGR del 57%, 48% e 6% per peso, lunghezza e circonferenza cranica rispettivamente⁽²⁹⁾. L'incidenza maggiore di EUGR si riscontra nei neonati con IUGR o SGA e nelle età gestazionali più basse: Stoll BJ *et al.* riportano, all'interno della popolazione di nati < 29 settimane compresi nel network NICHD, un'incidenza globale del 79%⁽³⁰⁾. Ovviamente la morbilità neonatale influenza pesantemente l'incidenza di EUGR^(26,28,29,30,31). Una scarsa crescita nel periodo di ricovero in TIN è associata, da un lato, ad un rilevante rischio auxologico⁽³²⁾ e, dall'altro, ad un aumentato rischio di esiti neuroevolutivi a distanza⁽³³⁾.

Fase del “catch up growth”. Dopo l’iniziale deficit di crescita, i nati pretermine mostrano una tendenza al recupero (cosiddetto *catch up growth*) in peso, lunghezza e circonferenza cranica, che inizia generalmente precocemente nei primi mesi di vita e che spesso si completa entro i due anni di vita, ma, in alcuni soggetti, anche più tardivamente nel corso dell’infanzia⁽³¹⁾. Un *catch up growth* tardivo fra i 2 e i 5 anni è stato descritto già all’interno di una coorte olandese seguita fino a 5 anni⁽³⁴⁾. Più recentemente, un *catch up growth* in altezza tra i 2.5 e i 6 anni è stato riportato per la popolazione dello studio EPICure⁽²⁴⁾ e fra i 2 e i 5 anni per la popolazione dello studio EPIPAGE⁽²²⁾.

AGA e SGA alla nascita tendono ad avere un diverso pattern di crescita e quindi un diverso *catch up growth*: presi nel loro insieme, i soggetti AGA alla nascita (peso o lunghezza > -2 SDS), tendono ad avere un maggior recupero sia tra la nascita e i 2 anni, sia tra i 2 e i 5 anni, mentre gli SGA, oltre a presentare un minor recupero tra la nascita e i 2 anni, tendono in misura minore a presentare un *catch up growth* tardivo (fra i 2 e i 5 anni).

L’associazione crescita-outcome neuroevolutivo.

Mentre una certa attenzione è stata focalizzata sulla correlazione fra EUGR e outcome neuro-evolutivo, esistono meno conoscenze sull’effetto della crescita postnatale successiva e lo sviluppo psicomotorio. Latal-Hajnal et al.⁽³⁵⁾, hanno dimostrato che gli score nella scala Bayley a 2 anni erano maggiormente correlati con la crescita postnatale che con il grado di IUGR alla nascita. I bambini SGA con peso < 10° percentile a 2 anni avevano un minor Psychomotor Developmental Index (PDI) rispetto a quelli che avevano presentato *catch up growth*, mentre i bambini AGA con *catch down growth* a 2 anni avevano minori Mental Developmental Index (MDI) e PDI, oltre che paralisi cerebrale di grado più severo. Un ampio studio multicentrico⁽³³⁾ ha dimostrato che un maggior recupero in termini di peso e lunghezza tra l’età del termine e i 4 mesi era positivamente, ma modestamente correlato all’outcome neuro-evolutivo a 18 mesi. Un successivo aumento in peso a scapito della lunghezza non apportava ulteriori benefici. Ai fini dell’outcome neuro-evolutivo è inoltre fondamentale considerare il *catch up growth* non solo in termini di peso e di lunghezza, ma anche e soprattutto in termini di circonferenza cranica: una scarsa crescita in termini di circonferenza cranica è associata ad un’umentata prevalenza di *impairment* motorio e cognitivo a 3 e 8 anni e a valori di QI inferiori in età adulta⁽³⁶⁾.

L'associazione crescita-rischio metabolico e cardiovascolare.

Se, da un lato, un miglior outcome auxologico è stato correlato con un miglior outcome neuro-evolutivo, dall'altro è stato espresso il dubbio che una rapida crescita durante l'infanzia potesse essere associata allo sviluppo di insulino-resistenza e sindrome metabolica (obesità, diabete di tipo 2, ipertensione, malattia cardiovascolare)⁽³¹⁾. Un'ampia revisione di letteratura condotta da Lapillonne e Griffin nel 2013⁽³⁶⁾ ha analizzato i dati relativi agli effetti di IUGR, crescita postnatale e nutrizione postnatale sullo sviluppo di patologia metabolica e cardiovascolare in età adulta, giungendo alla conclusione che la crescita postnatale precoce (fino a 6-12 mesi) non aumenta il rischio metabolico e cardiovascolare a distanza, mentre maggior cautela va posta nelle età successive.

Conclusioni

La gestione dei deficit di crescita fetali e neonatali non può prescindere da una gestione comune ostetrico-neonatale di questi casi, basata su uno scambio di informazioni e sull'utilizzo di carte di riferimento integrate e condivise.

Ottenere un adeguato *catch up growth* post-dimissione, soprattutto durante il periodo critico compreso tra le 40 e le 48 settimane di età post-mestruale, risulta fondamentale al fine di un outcome auxologico e neuro-evolutivo ottimale. Esiste una "finestra" dopo la dimissione, fino al 2°-3° mese di età corretta, durante la quale probabilmente si può agire per promuovere una migliore crescita e quindi un miglior outcome auxologico e neuro-evolutivo a distanza⁽³⁷⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Bhutta ZA, Ahmed T, Black RE, Cousens S, Dewey K, Giugliani E, Haider BA, Kirkwood B, Morris SS, Sachdev HP, Shekar M; Maternal and Child Undernutrition Study Group. *What works? Interventions for maternal and child undernutrition and survival*. Lancet. 2008;371:417-440.
2. WHO. *Essential nutrition actions: improving maternal, newborn, infant and young child health and nutrition*. World Health Organization, 2013, Geneva.
3. Elmadfa I, Meyer AL. *Vitamins for the first 1000 days: preparing for life*. Int J Vitam Nutr Res. 2012;82:342-7.
4. Woo Baidal JA, Criss S, Goldman RE, Perkins M, Cunningham C, Taveras EM. *Reducing Hispanic children's obesity risk factors in the first 1000 days of life: a qualitative analysis*. J Obes. 2015;2015:945918.
5. Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, de Onis M, Ezzati M, Grantham-McGregor S, Katz J, Martorell R, Uauy R; Maternal and Child Nutrition Study Group. *Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries*. Lancet. 2013;382:427-451.
6. Blackburn S. *Maternal, Fetal & Neonatal Physiology: A Clinical Perspective*. 4th edition. Elsevier Health Sciences, 2014, Maryland Heights (USA).
7. Wrottesley SV, Lamper C, Pisa PT. *Review of the importance of nutrition during the first 1000 days: maternal nutritional status and its associations with fetal growth and birth, neonatal and infant outcomes among African women*. J Dev Orig Health Dis. 2016;7:144-162.
8. Barker DJ. *Adult consequences of fetal growth restriction*. Clin Obstet Gynecol. 2006;49:270-283.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists. *ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction*. Obstet Gynecol. 2013;121:1122-1133.
10. Todros T, Ronco G, Fianchino O, Rosso S, Gabrielli S, Valsecchi L, Spagnolo D, Acanfora L, Biolcati M, Segnan N, Pilu G. *Accuracy of the umbilical arteries Doppler flow velocity waveforms in detecting adverse perinatal outcomes in a high-risk population*. Acta Obstet Gynecol Scand. 1996;75:113-119.
11. Royal College of Obstetrics and Gynaecology. *The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus*. 2nd edition. Green-Top Guidelines No. 31. RCOG,2014, London.
12. Bricker L, Medley N, Pratt JJ. *Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation)*. Cochrane Database Syst Rev. 2015;6:CD001451.
13. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. *Customised antenatal growth charts*. Lancet. 1992;339:283-287.
14. Ghi T, Cariello L, Rizzo L, Ferrazzi E, Periti E, Prefumo F, Stampalija T, Viora E, Verrotti C, Rizzo G; Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica Working Group on Fetal Biometric Charts. *Customized Fetal Growth Charts for Parents' Characteristics, Race, and Parity by Quantile Regression Analysis: A Cross-sectional Multicenter Italian Study*. J Ultrasound Med. 2016;35:83-92.

15. Giuliani F, Ohuma E, Spada E, Bertino E, Al Dhaheer AS, Altman DG, Conde-Agudelo A, Kennedy SH, Villar J, Cheikh Ismail L. *Systematic review of the methodological quality of studies designed to create neonatal anthropometric charts*. Acta Paediatr. 2015;104:987-996.
16. Milani S, Buckler JM, Kelnar CJ, Benso L, Gilli G, Nicoletti I, Faglia G, Radetti G, Bona G, Schonbeck Y, Van Buuren S, Hermanussen M, Grugni G, Marazzi N, Júlíusson PB, Roelants M, Hoppenbrouwers K, Hauspie R, Bjerknes R, Lejarraga H, Sartorio A. *The use of local reference growth charts for clinical use or a universal standard: a balanced appraisal*. J Endocrinol Invest. 2012;35:224-226.
17. Bertino E, Spada E, Occhi L, Coscia A, Giuliani F, Gagliardi L, Gilli G, Bona G, Fabris C, De Curtis M, Milani S. *Neonatal anthropometric charts: the Italian neonatal study compared with other European studies*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010;51:353-361.
18. Papageorgiou AT, Ohuma EO, Altman DG, Todros T, Cheikh Ismail L, Lambert A, Jaffer YA, Bertino E, Gravett MG, Purwar M, Noble JA, Pang R, Victora CG, Barros FC, Carvalho M, Salomon LJ, Bhutta ZA, Kennedy SH, Villar J; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). *International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project*. Lancet. 2014;384:869-879.
19. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, Lambert A, Papageorgiou AT, Carvalho M, Jaffer YA, Gravett MG, Purwar M, Frederick IO, Noble AJ, Pang R, Barros FC, Chumlea C, Bhutta ZA, Kennedy SH; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). *International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project*. Lancet. 2014;384:857-868.
20. Villar J, Giuliani F, Fenton TR, Ohuma EO, Ismail LC, Kennedy SH; INTERGROWTH-21st Consortium. *INTERGROWTH-21st very preterm size at birth reference charts*. Lancet. 2016;387:844-845.
21. de Onis M, Garza C, Onyango AW, Martorell R. *WHO Child Growth standards*. Acta Paediatr. 2006;450:1-101.
22. Pierrat V, Marchand-Martin L, Guemas I, Matis J, Burguet A, Picaud JC, Fresson J, Alberge C, Marret S, Roze JC, Kaminski M, Larroque B, Ancel PY; Epipage Study Group. *Height at 2 and 5 years of age in children born very preterm: the EPIPAGE study*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2011;96:F348-354.
23. Bartholomew J, Martin CR, Allred E, Chen ML, Ehrenkranz RA, Dammann O, Leviton A. *Risk factors and correlates of neonatal growth velocity in extremely low gestational age newborns: the ELGAN Study*. Neonatology. 2013;104:298-304.
24. Bracewell MA, Hennessy EM, Wolke D, Marlow N. *The EPICure study: growth and blood pressure at 6 years of age following extremely preterm birth*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2008;93:F108-14.
25. Trebar B, Traunecker R, Selbmann HK, Ranke MB. *Growth during the first two years predicts pre-school height in children born with very low birth weight (VLBW)*:

- results of a study of 1,320 children in Germany.* *Pediatr Res.* 2007;62:209-214.
26. Bertino E, Coscia A, Boni L, Rossi C, Martano C, Giuliani F, Fabris C, Spada E, Zolin A, Milani S. *Weight growth velocity of very low birth weight infants: role of gender, gestational age and major morbidities.* *Early Hum Dev.* 2009;85:339-347.
 27. Baschat AA. *Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction.* *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37:501-514.
 28. Ehrenkranz RA. *Extrauterine growth restriction: is it preventable?.* *J Pediatr (Rio J).* 2014;90:1-3.
 29. Sakurai M, Itabashi K, Sato Y, Hibino S, Mizuno K. *Extrauterine growth restriction in preterm infants of gestational age < or =32 weeks.* *Pediatr Int.* 2008;50:70-5.
 30. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, Hale EC, Newman NS, Schibler K, Carlo WA, Kennedy KA, Poindexter BB, Finer NN, Ehrenkranz RA, Duara S, Sánchez PJ, O'Shea TM, Goldberg RN, Van Meurs KP, Faix RG, Phelps DL, Frantz ID 3rd, Watterberg KL, Saha S, Das A, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network.* *Pediatrics.* 2010;126:443-56.
 31. Euser AM, de Wit CC, Finken MJ, Rijken M, Wit JM. *Growth of preterm born children.* *Horm Res.* 2008;70:319-28.
 32. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. *Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants.* *Pediatrics.* 2006;117:1253-61.
 33. Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Sullivan T, Collins CT, McPhee AJ, Ryan P, Kleinman KP, Gillman MW, Gibson RA, Makrides M. *Infant growth before and after term: effects on neurodevelopment in preterm infants.* *Pediatrics.* 2011;128:e899-906.
 34. Knops NB, Sneeuw KC, Brand R, Hille ET, den Ouden AL, Wit JM, Verloove-Vanhorick SP. *Catch-up growth up to ten years of age in children born very preterm or with very low birth weight.* *BMC Pediatr.* 2005;5:26.
 35. Latal-Hajnal B, von Siebenthal K, Kovari H, Bucher HU, Largo RH. *Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome.* *J Pediatr.* 2003;143:163-70.
 36. Lapillonne A, Griffin IJ. *Feeding preterm infants today for later metabolic and cardiovascular outcomes.* *J Pediatr.* 2013;162:S7-16.
 37. Cooke RJ. *Postnatal growth and development in the preterm and small for gestational age infant.* *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program.* 2010;65:85-95.

VOLTI ANTICHI E NUOVI DEI DISTURBI PSICHIATRICI

Filippo Bogetto¹, Paola Bozzatello², Silvio Bellino³

¹ Professore Emerito di Psichiatria, Università degli Studi di Torino

² Dottore di Ricerca in Neuroscienze

³ Professore Associato di Psichiatria, Centro per i disturbi di personalità, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Torino, Via Cherasco 11, 10125 Torino

Mail: filippo.bogetto@unito.it

Parole chiave: *DSM*
Disturbi bipolari
Schizofrenia
Disturbo ossessivo compulsivo
Disturbi di personalità

Key words: *DSM*
Bipolar disorders
Schizophrenia
Obsessive-compulsive disorder
Personality disorders

Riassunto

Le origini della psichiatria affondano le radici in tempi molto antichi. Il concetto di malattia mentale e della sua cura subì molteplici cambiamenti attraverso le diverse epoche storiche. Negli ultimi decenni i diversi modelli teorici e operativi della psicopatologia e della clinica psichiatrica sono andati incontro ad una progressiva integrazione che, prendendo in considerazione la complessa interazione di fattori medico-biologici, dinamico-personologici e socio-relazionali nella genesi dei disturbi mentali, ha consentito di superare la lunga contrapposizione tra scuole diverse di pensiero e soprattutto ha promosso lo sviluppo di sistemi nosografici e diagnostici condivisi, quali il DSM e l'ICD. Questa dissertazione ha come obiettivo quello di fornire una panoramica storico-culturale sull'evoluzione della patologia mentale e di mettere in rilievo quali sono le linee di ricerca più recenti e innovative su alcuni disturbi psichiatrici principali, quali i disturbi dell'umore, il disturbo

ossessivo-compulsivo, la schizofrenia e i disturbi gravi della personalità. La letteratura scientifica nell'ambito dei disturbi bipolari (DB) nell'ultimo decennio si è focalizzata sulla valutazione delle condizioni mediche generali, delle disfunzioni metaboliche correlate al disturbo e dell'influenza dei trattamenti sul rischio metabolico. Per quanto concerne il disturbo ossessivo-compulsivo (DOC), il DSM-5 ha apportato una modifica sostanziale alle precedenti classificazioni attribuendogli il ruolo di entità nosografica autonoma. Negli ultimi anni una linea di ricerca interessante in questo campo si è occupata di individuare le differenze tra il disturbo ossessivo-compulsivo e le manifestazioni fenomenologiche dell'hoarding disorder, un disturbo in precedenza considerato un sottotipo di DOC, che con il DSM-5 ha acquisito un ruolo autonomo. Nell'ambito della schizofrenia, la letteratura scientifica ha mostrato un interesse crescente per l'individuazione di fattori che possono influenzare l'esordio e il decorso della patologia, per lo studio della fase prodromica e degli interventi precoci al fine di ridurre il periodo di malattia non trattata e per l'identificazione di fattori che predicono il funzionamento nel real-world dei pazienti. Nel campo del disturbo borderline di personalità (DBP), un complesso e grave disturbo di personalità, le evidenze di letteratura hanno suggerito che la terapia combinata con la farmacoterapia e la psicoterapia rappresenta il trattamento di prima scelta in questo disturbo. Pertanto gli studi clinici recenti si sono proposti di indagare l'efficacia di diverse classi di farmaci e di diversi modelli psicoterapeutici, i fattori che predicono la risposta alla terapia combinata e l'effetto dei trattamenti a lungo termine.

Abstract

The origins of psychiatry are rooted in very ancient times. The concept of mental disease and its treatment was subject to significant variations across the historical periods. In the last decades, the different theoretical and operational models of psychopathology and psychiatric clinic have become increasingly integrated, considering the fact that the onset of mental disorder results from a complex interaction of medical-biological; dynamical-personological, and socio-relational factors. This progressive integration has allowed to overcome the long-standing opposition between the different schools of thought and it has promoted the development of common nosographic and diagnostic systems, such as DSM and ICD. The present dissertation is aimed to provide an historical-cultural overview about the evolution of mental pathology across the time and to discuss the more recent and advanced research acquisitions about the main psychiatric disorders, including mood disorders, obsessive-compulsive disorder, schizophrenia, and severe personality disorders. In the last decade, in the field of bipolar disorders (BP) scientific literature was focused on the evaluation of general medical condition and

metabolic dysfunctions related to bipolar disorder and on the influence of the treatments on the metabolic risk. Concerning obsessive-compulsive disorder (OCD), the DSM-5 contrary to the previous classification, attributes to OCD the role of independent nosographic entity. An interesting research activity on this topic was particularly oriented to identify the main differences between OCD and clinical manifestations of hoarding disorder, a disturbance that was previously considered as a subtype of OCD and in the DSM-5 has acquired an independent role. As regards schizophrenia, investigators have shown a growing interest in the study of factors that influence the onset and the course of disturbance, in the evaluation of prodromal phase and early interventions to reduce the duration of untreated disease period, and in the identification of predictors of real-world functioning. In the field of borderline personality disorder (BPD), a complex and severe personality disorder, the main evidences suggested that the combined treatment with pharmacotherapy and psychotherapy is the first-choice treatment. Recent clinical trials have investigated the efficacy of different class of drugs and several models of psychotherapies, predictors of response to combined therapy and long-term efficacy of treatments.

La malattia mentale affonda le sue radici in tempi molto antichi e ha assunto diverse concettualizzazioni nell'arco dei secoli fino ad approdare alle moderne categorizzazioni psicopatologiche e classificazioni. Anche se la nostra conoscenza del modo di concepire la malattia mentale nelle epoche primitive è frammentaria, alcune testimonianze riportano che il primo approccio ai disturbi mentali fu di tipo animistico: colui che era affetto da malattia fisica o mentale veniva invaso da un'entità negativa, che doveva essere allontanata per ottenere la guarigione. Le forze esterne che assediavano il soggetto e ne determinavano l'agire venivano epurate attraverso alcuni riti praticati da figure sciamaniche. Nell'antichità greca, ed in particolare tra il settimo e il quinto secolo a.C., si riteneva che la follia fosse cagionata dal volere delle divinità e avesse pertanto un'origine sovranaturale. Nell'ambito di questa concezione mistico-religiosa, accadeva frequentemente che i malati mentali ricercassero la guarigione attraverso i rituali dei sacerdoti seguaci di Asclepio, dio della medicina. E' Ippocrate di Cos, nel quinto secolo a.C. a dare avvio alla scienza medica in un'ottica razionalistica e naturalistica. Egli sosteneva che la condizione di patologia si sviluppasse in seguito all'alterazione dell'equilibrio dei quattro umori presenti nell'uomo: bile nera, bile gialla, flegma e sangue. Con Ippocrate l'approccio alla patologia, sia essa fisica o mentale, divenne proto-scientifico, depurato da interpretazioni religiose, magie e rituali di purificazione e basato sulla cura naturale dell'alterazione organica.

L'impostazione ippocratica, che prevedeva lo studio dello sviluppo, del decorso, delle fasi e delle crisi della patologia venne seguita e condivisa anche nei secoli successivi. In particolare, Galeno, nel secondo secolo d.C., nel tentativo di reperire le cause organiche alla base della malattia psichica, introdusse la nozione di "pneuma psichico", ossia una sostanza gassosa presente nei ventricoli cerebrali e costituente l'organo dell'anima.

Nel Medioevo e nel periodo rinascimentale e controriformista, si osservò una battuta d'arresto ai progressi apportati dal mondo greco-romano alla nozione di malattia mentale. In particolare, l'approccio alla follia tornò ad essere di tipo mistico-religioso e la cura dei malati mentali divenne nuovamente prerogativa di sacerdoti e inquisitori. In questo contesto culturale fu elaborato il *Malleus Maleficarum*, raccolta organizzata di credenze e di nozioni sul fenomeno della stregoneria. In questo periodo il malato mentale veniva considerato come un individuo posseduto dal demonio e indotto ad agire il male e praticare la magia. L'unico trattamento contemplato era pertanto di tipo punitivo-espiativo. Nel Seicento si assistette ad un ridimensionamento della visione demonologica del malato di mente che, tuttavia, mantenne un'accezione negativa e continuò a essere isolato dal

resto della società. In Francia, in strutture come Bicetre e Salpêtrière, vennero confinati non solo gli indigenti, ma anche i malati mentali, che erano un numero così elevato da dover rendere necessaria la creazione di reparti speciali in cui poterli custodire. Soltanto con l'avvento dell'illuminismo nel Settecento e della cultura positivista nel secolo successivo si passò da una concezione custodialistica a una prospettiva terapeutica nei confronti del malato psichico. In particolare, figure significative della psichiatria di ispirazione illuministica come Esquirol e Pinel, in linea con una concezione razionalista-filantropica, sostennero l'esigenza di porre fine all'alienazione ed all'esclusione del malato mentale dalla società, "liberandolo dalle catene". Le radici degli odierni sistemi di cura quindi affondano nel XVIII secolo, quando furono concepiti i primi asili per gli alienati o frenocomi. In tali ambienti l'elevata concentrazione di pazienti favoriva l'osservazione e la classificazione delle malattie da parte degli psichiatri (o alienisti). Dalla seconda metà dell'Ottocento si costituirono la psichiatria clinica e la psicopatologia, con esponenti insigni quali Griesinger, Kraepelin, Bleuler e Schneider, che adottarono un metodo sistematico di osservazione e classificazione della patologie mentali.

Un ulteriore contributo molto significativo è venuto nello stesso periodo, sebbene in maniera del tutto autonoma, dall'opera di Sigmund Freud (1856-1939). Freud, basandosi sugli studi effettuati inizialmente insieme a Charcot e Breuer e sulle nuove idee riguardanti l'inconscio, sviluppò il modello psicoanalitico per interpretare l'origine dei sintomi psichici e proporre un modello di cura. La psicoanalisi rimase il modello predominante per il trattamento dei disturbi mentali fino alla metà del XX secolo, quando lo sviluppo delle cure basate sugli psicofarmaci riproposero l'importanza di un modello medico-biologico della patologia psichiatrica.

Nel corso degli anni sessanta e settanta del Novecento si affermò inoltre una visione dei disturbi mentali che li interpretava come il prodotto di distorsioni nei rapporti familiari e sociali. Questo movimento, che nelle sue posizioni più radicali si manifestò come antipsichiatria, contribuì al definitivo superamento di una visione custodialistica dell'assistenza psichiatrica, con la chiusura dei manicomi e l'organizzazione territoriale delle cure psichiatriche.

Negli ultimi decenni i diversi modelli teorici e operativi della psicopatologia e della clinica psichiatrica sono andati incontro ad una progressiva integrazione che, prendendo in considerazione la complessa interazione circolare di fattori medico-biologici, dinamico-personologici e socio-relazionali nella genesi dei disturbi mentali, ha consentito di procedere oltre la lunga contrapposizione e rivalità tra scuole diverse di pensiero e

soprattutto ha promosso lo sviluppo di sistemi nosografici e diagnostici condivisi (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM e International Classification of Diseases - ICD).

I principali effetti di questo processo di integrazione sono consistiti in una più ampia diffusione e condivisione dei risultati della ricerca e nella combinazione di strumenti terapeutici, psicofarmacologici e psicoterapici, con sensibile vantaggio per la cura dei pazienti. Attraverso le varie edizioni del DSM, l'approccio al disturbo mentale si è progressivamente modificato. In particolare, a partire dalla terza edizione (1980), i redattori del DSM hanno dichiarato di voler identificare le classi diagnostiche soltanto sulla base di dati clinici accessibili alla descrizione. Di conseguenza, hanno cercato di evitare qualsiasi riferimento a teorie eziologiche e a modelli patogenetici. Per questo motivo, il concetto di reazione (presente nel DSM-I) e la dicotomia psicosi-nevrosi (presente ancora nel DSM-II) sono scomparsi dalle edizioni successive.

Nelle ultime edizioni del Manuale, il DSM-IV e IV-TR, ma soprattutto il DSM-V, si è maggiormente focalizzata l'attenzione sul livello di funzionamento sociale, lavorativo e relazionale dei pazienti. Tale approccio è in linea con le recenti acquisizioni della ricerca scientifica, volte a valutare nei principali disturbi psichiatrici i livelli di funzionamento nel "real-world" e i fattori che predicono il funzionamento di un individuo affetto da patologia mentale.

Ove possibile, i capitoli del DSM-V sono stati organizzati tenendo in considerazione la prospettiva evolutiva nel ciclo di vita. La classificazione spazia dai disturbi del neuro-sviluppo che compaiono nei primi anni di vita (per esempio l'autismo), ai disturbi neurocognitivi che insorgono in età tardiva (per esempio le demenze). Nei capitoli intermedi vengono trattate patologie che si manifestano nella preadolescenza, nell'adolescenza e nella età adulta emergente. Sono inoltre state inserite alcune categorie diagnostiche assenti in precedenza, quali la disforia di genere, il capitolo unitario dei disturbi da comportamento dirompente, del controllo degli impulsi e della condotta e quello che riunisce i disturbi correlati all'uso di sostanze e i disturbi da addiction.

La definizione operativa di disturbo mentale del DSM-V sottolinea in modo particolare l'importanza del funzionamento nella comprensione e nel trattamento della patologia. Il disturbo mentale viene definito come "una sindrome caratterizzata da un'alterazione clinicamente significativa della sfera cognitiva, della regolazione delle emozioni o del comportamento di un individuo, che riflette una disfunzione nei processi psicologici, biologici o evolutivi che sottendono il funzionamento mentale. I disturbi mentali sono

generalmente associati a un livello significativo di disagio o disabilità in ambito sociale, lavorativo, o in altre aree importanti della vita⁽¹⁾.

Negli ultimi decenni la psichiatria è stata terreno fertile per l'acquisizione di nuove evidenze scientifiche che hanno permesso di comprendere in modo più approfondito gli aspetti psicopatologici e le basi biologiche dei disturbi e di mettere in atto interventi terapeutici sempre più adeguati e specifici.

Qual è dunque lo stato dell'arte della psichiatria attualmente? Quali sono le linee di ricerca in cui si muovono clinici e ricercatori per migliorare la conoscenza di patologie mentali, quali i disturbi dell'umore, il disturbo ossessivo-compulsivo, la schizofrenia e i disturbi gravi di personalità?

Come descritto in precedenza i disturbi psichici che gli psichiatri osservano, classificano e tentano di curare oggi hanno una storia molto antica, che va considerata per una più completa comprensione psicopatologica.

Per esempio la storia del disturbo bipolare ha inizio nella Grecia classica. Areteo di Cappadocia, nel I secolo a.C., è stato il primo a descrivere la mania e la melanconia come due aspetti della medesima patologia. Areteo sosteneva che la melanconia e la mania fossero accomunate da un'eziologia comune, ovvero fossero l'espressione di disturbi funzionali a livello cerebrale. La mania, secondo Areteo rappresentava un peggioramento della melanconia e ne era la controparte fenomenologica.

Questo concetto venne ripreso nei secoli successivi, anche dallo stesso Freud che nella sua opera "Lutto e melanconia"⁽²⁾ scriveva che la caratteristica più singolare della melanconia è la sua tendenza a convertirsi in mania, stato ad essa opposto dal punto di vista dei sintomi. È altrettanto degno di nota che Areteo abbia tracciato una distinzione tra la melanconia (che ha cause biologiche, in accordo con la teoria ippocratica) e gli stati depressivi (causati da influenze ambientali, attualmente conosciute come depressioni reattive). Tale distinzione viene sostanzialmente recuperata e messa in evidenza dal DSM-5 con l'abolizione della categoria diagnostica unica dei disturbi dell'umore che viene scorporata in due categorie: disturbi bipolari e disturbi depressivi. La separazione tra disturbi bipolari e unipolari è sostenuta anche dal diverso approccio terapeutico a queste patologie.

La letteratura scientifica nell'ambito dei disturbi bipolari (DB) si è progressivamente ampliata, soprattutto nell'ultimo decennio, includendo linee di ricerca innovative concernenti le condizioni mediche generali e le disfunzioni metaboliche correlate al disturbo e l'influenza dei trattamenti sul rischio metabolico.

Per esempio, in uno studio condotto all'Università di Torino⁽³⁾, gli autori hanno identificato in pazienti con DB una relazione significativa tra il

disturbo e un'elevata prevalenza di patologie mediche generali, in particolare della patologia ipertensiva e della sindrome metabolica. Inoltre, un periodo protratto di assenza di trattamenti specifici è associato alla presenza di patologie mediche. Questo risultato è verosimilmente dovuto all'adozione di stili di vita sregolati e malsani da parte di questa tipologia di pazienti in assenza di trattamenti farmacologici e psicoeducazionali specifici.

La sindrome metabolica nei pazienti affetti da DB, secondo studi europei e italiani, ha una prevalenza che si colloca tra il 21% e il 25%. Pertanto, in pazienti con disturbo bipolare è indicato monitorare regolarmente alcuni parametri che possono essere indicatori dello sviluppo della sindrome metabolica, quali il peso corporeo, la circonferenza addominale, i livelli ematici dei lipidi e di glucosio.

A questo proposito alcuni ricercatori hanno focalizzato i loro trial clinici randomizzati e controllati sull'individuazione di alterazioni a carico di alcuni markers correlati alle disfunzioni metaboliche ed hanno concluso che le anomalie nei livelli ematici di glucagone, glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), glucagon-like peptide-1 (GLP-1) e grelina possono essere coinvolte nella patogenesi del disturbo bipolare e possono rappresentare dei biomarkers utili per lo sviluppo di terapie preventive individualizzate per questo disturbo⁽⁴⁾.

Va inoltre considerato l'impatto che alcuni farmaci possono avere su un disturbo che di per sé presenta un maggiore rischio per lo sviluppo di alterazioni metaboliche prendendo in considerazione il profilo farmacodinamico delle molecole utilizzate. Per esempio si è osservato che gli antidepressivi con elevata affinità per il recettore dell'istamina H-1 sono associati ad un incremento di prevalenza di sindrome metabolica in soggetti con disturbo bipolare.

Il monitoraggio degli indicatori biometabolici, unito a programmi specifici di educazione nutrizionale, ad un corretto stile di vita e ad un approccio farmacologico ragionato possono ridurre il rischio di sindrome metabolica e di conseguenze cardiovascolari che da essa possono derivare in questa popolazione di pazienti psichiatrici.

Per quanto concerne il disturbo ossessivo-compulsivo (DOC), il DSM-V ha apportato una modifica sostanziale alle precedenti classificazioni attribuendogli il ruolo di entità nosografica autonoma, distinta dai disturbi d'ansia, tra i quali era in precedenza allocato. La scelta di considerare il DOC e i disturbi correlati, in cui sono inclusi il disturbo da accumulo, il disturbo da escoriazione, la tricotillomania e il disturbo di dismorfismo corporeo, in un capitolo distinto deriva dalle sostanziali differenze psicopatologiche e di approccio terapeutico esistenti tra queste entità

diagnostiche e i disturbi d'ansia. In particolare, i disturbi d'ansia sono caratterizzati da manifestazioni di allarme o malessere di tipo psichico (paura, ansia) o somatico (correlati viscerali del panico, sintomi fisici), mentre il DOC è connotato da ossessioni e compulsioni (nucleo psicopatologico) e da sintomi ansiosi secondari, derivati dalla pressione psichica delle ossessioni.

Un'importante ulteriore innovazione apportata dall'ultima versione del DSM è stata quella di incorporare il disturbo da accumulo (hoarding disorder) dal DOC. Il disturbo da accumulo è caratterizzato dalla persistente difficoltà ad eliminare o separarsi dai propri beni, a prescindere dal loro reale valore. Tale difficoltà è dovuta ad un forte bisogno di conservare oggetti e al disagio associato alla loro eliminazione. I sintomi risultano nell'accumulo di un gran numero di oggetti che progressivamente ingombrano zone della casa o del posto di lavoro fino al punto in cui la loro destinazione d'uso non è più possibile.

Tradizionalmente le manifestazioni di hoarding venivano considerate come un sintomo o un sottotipo di disturbo ossessivo compulsivo. Le evidenze emerse negli ultimi 10 anni dalla ricerca hanno sottolineato le principali differenze tra il disturbo ossessivo-compulsivo e le manifestazioni fenomenologiche del hoarding disorder. In particolare, è stato messo in evidenza che la maggior parte dei pazienti che manifestano un disturbo di accumulo non soddisfano i criteri per il disturbo ossessivo-compulsivo; il comportamento di hoarding non ha le caratteristiche di intrusività e ripetitività tipiche di altri sintomi del DOC, l'accumulo è vissuto in modo egosintonico, l'ansia deriva dall'ingombro degli spazi vitali e il disagio compare solo quando l'individuo deve disfarsi degli oggetti accumulati; le condotte di hoarding sono associate a sentimenti di piacere e il soggetto attribuisce un significato emotivo oppure un valore pratico intrinseco agli oggetti accumulati.

Per quanto concerne la schizofrenia, la letteratura scientifica più recente ha mostrato un interesse crescente per l'individuazione di fattori che possono influenzare l'esordio e il decorso della patologia, per lo studio della fase prodromica e degli interventi precoci al fine di ridurre il periodo di malattia non trattata e per l'identificazione di fattori che predicano il funzionamento nel real-world dei pazienti. Le revisioni sistematiche della letteratura⁽⁵⁾ hanno messo in rilievo l'esigenza di integrare le diverse ipotesi eziopatogenetiche (ipotesi dopaminergica, ipotesi del neurosviluppo, ipotesi socio-relazionale) della schizofrenia.

La maggior parte dei ricercatori attualmente sostiene che è la sinergia di molteplici fattori a determinare l'insorgenza di questa patologia psichiatrica.

Alcune varianti geniche in associazione ad alterazioni cerebrali che incorrono durante il neurosviluppo e a esperienze infantili negative/traumatiche possono procurare una sensibilizzazione del sistema dopaminergico con un conseguente aumento di sintesi e rilascio di dopamina a livello pre-sinaptico.

Inoltre, le avversità socio-relazionali pregiudicano ed intaccano gli schemi cognitivi che l'individuo adotta per interpretare le esperienze determinando delle distorsioni interpretative. Lo stress conseguente provoca un'erronea attribuzione di significato agli stimoli esterni ed interni con la comparsa dei sintomi positivi.

L'identificazione precoce dei sintomi prodromici della schizofrenia, ovvero della fase cosiddetta "ad alto rischio di sviluppare psicosi", è univocamente riconosciuta dalla comunità scientifica come indispensabile per migliorare la prognosi dei pazienti. La fase prodromica include sintomi psicotici attenuati e transitori ed un iniziale deterioramento nel funzionamento globale. Dati recenti riportano un tasso di conversione in franca psicosi nei primi due anni compreso tra il 25 e il 40%. Tuttavia, quando la malattia viene identificata in una fase più tardiva, la compromissione del funzionamento dell'individuo è già molto pronunciata⁽⁶⁾ e le possibilità di recupero ridotte. Per questa ragione è essenziale riconoscere i primi sintomi della malattia ed inserire i pazienti in adeguati percorsi di monitoraggio e di trattamento.

Sebbene la maggior parte dei primi episodi psicotici vada incontro a remissione con scomparsa dei sintomi positivi in seguito al trattamento con antipsicotici, il rischio di ricadute nella prima fase di malattia è molto elevato^(7,8) e ogni nuovo episodio psicotico aumenta significativamente il rischio di cronicità.

Le revisioni sistematiche e le metanalisi⁽⁹⁾ su campioni molto ampi di pazienti affetti da psicosi suggeriscono che i fattori di rischio che più frequentemente si associano alle ricadute nella prima fase di malattia sono la mancata aderenza alla farmacoterapia, il costante uso di sostanze, la presenza di commenti critici da parte dei caregivers e un funzionamento premorbo più compromesso. Ogni ricaduta in questa popolazione di pazienti determina la perdita di autostima (legata allo stigma), la perdita di acquisizioni funzionali, un potenziale pericolo per sé e per gli altri, l'incremento del carico familiare e della estraniamento, l'incremento della resistenza ai trattamenti, la difficoltà ad ottenere i risultati precedentemente acquisiti e potenziali sequele neurologiche⁽¹⁰⁾.

Il trattamento precoce con antipsicotici durante il primo episodio psicotico, oltre a favorire la remissione dei sintomi positivi, produce un

significativo miglioramento cognitivo per almeno due anni. La terapia antipsicotica si è inoltre mostrata efficace nel ridurre il rischio di ricadute anche in pazienti con una più lunga storia di malattia⁽¹¹⁾.

La schizofrenia è una delle patologie psichiatriche che provoca una maggiore disabilità negli individui affetti. Infatti, almeno due terzi dei pazienti non è in grado di mantenere una relazione stabile, di svolgere un'attività lavorativa competitiva a tempo pieno e di vivere autonomamente e la maggior parte di questi deficit sono ubiquitari nelle popolazioni di diversi paesi. Il Network Italiano di Ricerca sulla Psicosi ha individuato specifici predittori legati alla patologia, all'individuo e al contesto che influenzano il funzionamento dei pazienti con schizofrenia nella quotidianità (real world). Tali fattori includono le condizioni psicopatologiche, il funzionamento neurocognitivo, il grado di coinvolgimento e aderenza del paziente ai percorsi di cura, le opportunità che l'individuo ha per sperimentarsi (residenza, lavoro, relazioni), le abilità individuali e il livello di stigma.

Nell'ambito dei disturbi di personalità il DSM 5, pur conservando la preesistente classificazione ufficiale, ha inserito nella terza sezione del manuale un modello alternativo per i disturbi di personalità con l'intento di orientare la diagnosi più in senso dimensionale (domini e tratti abnormi) che categoriale.

Le linee di ricerca degli ultimi decenni si sono incentrate in particolar modo sul disturbo borderline di personalità (DBP), una patologia psichiatrica grave e complessa che presenta notevoli difficoltà di trattamento. Le evidenze di letteratura indicano che la terapia combinata con farmacoterapia e psicoterapia rappresenta il trattamento di prima scelta in questo disturbo.

Tra i farmaci quelli che hanno ottenuto maggiori evidenze di efficacia sono: gli stabilizzatori dell'umore (acido valproico, topiramato e lamotrigina), gli antipsicotici di seconda generazione (olanzapina e aripiprazolo) e nuovi agenti terapeutici, quali gli acidi grassi omega-3^(12,13).

Tra gli interventi psicoterapici i più studiati sono la terapia dialettico-comportamentale e la terapia basata sulla mentalizzazione⁽¹⁴⁾. Recentemente, anche la psicoterapia interpersonale adattata al DBP (IPT-BPD) è stata oggetto di studio e ha ottenuto risultati promettenti in questa popolazione clinica^(15,16,17).

In particolare, gli studi condotti all'Università di Torino, presso il Centro per i Disturbi di Personalità hanno suggerito che la terapia combinata con fluoxetina e IPT-BPD è superiore alla farmacoterapia singola nel miglioramento della percezione soggettiva della qualità di vita, dei sintomi ansiosi e di alcuni sintomi nucleari del DBP, quali le relazioni interpersonali,

l'impulsività e l'instabilità affettiva⁽¹⁵⁾. La maggior parte di questi significativi vantaggi della terapia combinata vengono mantenuti alla fine del trattamento dopo due anni di follow-up⁽¹⁶⁾.

Il miglioramento clinico non dipende dalla gravità dei sintomi generali, ma è specificamente in relazione con la psicopatologia borderline. Infatti, i pazienti con sintomi BPD più gravi e con un più alto grado di paure abbandoniche, di instabilità affettiva e di disturbo dell'identità presentano una risposta elettiva alla terapia combinata con fluoxetina e IPT-BPD⁽¹⁷⁾.

Il progresso nelle tecniche di visualizzazione cerebrale (neuroimaging) ha creato nuove opportunità nello studio dei disturbi psichiatrici. Il desiderio di comprendere i correlati neuroanatomici dei disturbi mentali ha spinto i ricercatori a utilizzare diversi metodi per esaminare la struttura e l'attività del cervello nelle diverse patologie mentali. Gli studi di neuroimaging sono iniziati in psichiatria negli anni settanta con l'introduzione della tomografia computerizzata che ha permesso di ottenere informazioni sulla struttura del cervello. Tuttavia, le informazioni di maggiore interesse sono derivate dalle metodiche di neuroimaging funzionale (risonanza magnetica funzionale - fMRI, tomografia ad emissione di positroni-PET e tomografia ad emissione di singolo fotone - SPECT) che hanno permesso di individuare le differenze dell'attività cerebrale in pazienti con disturbi psichiatrici rispetto ai controlli⁽¹⁸⁾. In particolare, studi di fMRI e PET hanno rilevato significative differenze di attivazione in specifiche aree cerebrali in pazienti con diagnosi di schizofrenia, di disturbo depressivo maggiore, di disturbo bipolare, di fobia sociale o specifica, di disturbo ossessivo-compulsivo e di disturbo borderline di personalità.

A questo proposito è stato recentemente condotto uno studio di risonanza magnetica funzionale con un task riguardante le memorie autobiografiche⁽¹⁹⁾, che ha suggerito la presenza di differenze significative a livello del funzionamento cerebrale di pazienti con DBP e disturbo dell'identità personale in confronto ad un gruppo di individui sani.

Queste linee di ricerca che si avvalgono di strumenti estremamente innovativi offriranno l'opportunità, quando arriveranno ad includere campioni più consistenti di pazienti e si avvarranno di metodologie perfezionate di analisi dei dati, di acquisire una conoscenza più approfondita e di delineare un quadro più completo delle disfunzioni che sottendono i principali processi psicopatologici.

BIBLIOGRAFIA

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition*. American Psychiatric Publishing, 2013, Washington, DC.
2. Freud S. *Lutto e Melanconia*. In “*La teoria psicoanalitica. Raccolta di scritti*”, 1911-1938, Trad.it. Torino, Universale Scientifica Boringhieri, 1979.
3. Maina G, Bechon E, Rigardetto S, Salvi V. *General medical conditions are associated with delay to treatment in patients with bipolar disorder*. *Psychosomatics*. 2013;4(5):437-442.
4. Rosso G, Cattaneo A, Zanardini R, Gennarelli M, Maina G, Bocchio-Chiavetto L. *Glucose metabolism alterations in patients with bipolar disorder*. *J Affect Disord*. 2015;184:293-298.
5. Howes OD, Murray RM. *Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model*. *Lancet*. 2014;383(9929): 1677-1687.
6. Keshavan MS, DeLisi LE, Seidman LJ. *Early and broadly defined psychosis risk mental states*. *Schizophr Res*. 2011;126(1-3):1-10.
7. Wiersma D, Nienhuis F, Slooff CJ, Giel R. *Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort*. *Schizophr Bull*. 1998;24(1):75-85.
8. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, Koreen A, Sheitman B, Chakos M, Mayerhoff D, Lieberman JA. *Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder*. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(3):241-247.
9. Alvarez-Jimenez M, Priede A, Hetrick SE, Bendall S, Killackey E, Parker AG, McGorry PD, Gleeson JF. *Risk factors for relapse following treatment for first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies*. *Schizophr Res*. 2012;139(1-3):116-128.
10. Kane JM. *Treatment strategies to prevent relapse and encourage remission*. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(14):27-30.
11. Karson C, Duffy RA, Eramo A, Nylander AG, Offord SJ. *Long-term outcomes of antipsychotic treatment in patients with first-episode schizophrenia: a systematic review*. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;6(12):57-67.
12. Stoffers J, Völlm BA, Rucker G, Timmer A, Huband N, Lieb K. *Pharmacological interventions for borderline personality disorder*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;16(6):CD005653.
13. Stoffers JM, Lieb K. *Pharmacotherapy for borderline personality disorder-current evidence and recent trends*. *Curr Psychiatry Rep*. 2015;17(1):534.
14. Stoffers JM, Völlm BA, Rucker G, Timmer A, Huband N, Lieb K. *Psychological therapies for people with borderline personality disorder*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;15(8):CD005652.
15. Bellino S, Rinaldi C, Bogetto F. *Adaptation of interpersonal psychotherapy to borderline personality disorder: a comparison of combined therapy and single pharmacotherapy*. *Can J Psychiatry*. 2010;55(2):74-81.

16. Bozzatello P, Bellino S. *Combined therapy with interpersonal psychotherapy adapted for borderline personality disorder: A two-years follow-up*. *Psychiatry Res.* 2016;240:151-156.
17. Bellino S, Bozzatello P, Bogetto F. *Combined treatment of borderline personality disorder with interpersonal psychotherapy and pharmacotherapy: predictors of response*. *Psychiatry Res.* 2015;226(1):284-288.
18. Rocca P, Bogetto F. *Fotografare il cervello. Neuroimaging e malattie mentali*. Bollati Boringhieri, 2010, Torino.
19. Bozzatello P, Morese R, Valentini C, Bosco F, Bellino S. *Autobiographical memories, identity disturbance and brain functioning in patients with borderline personality disorder: an fMRI study*. *Scientific Reports.* 2017: submitted.

LA PSICHIATRIA: STATO DELL'ARTE E PROSPETTIVA, LA TERAPIA PSICHIATRICA TRA STIGMA E INNOVAZIONE

Vincenzo Villari, Giulio Barzega

SC Psichiatria SPDC, Dipartimento di Neuroscienze e Salute Mentale, Azienda
Ospedaliero-Universitaria, Città della Salute e della Scienza di Torino,
Corso Bramante 88, 10126 Torino
e-mail: vvillari@cittadellasalute.to.it

Parole chiave: *Stigma*
Sofferenza dell'individuo
Funzionamento sociale
Terapie integrate
Innovazione

Key words: *Stigma*
Patient's sufferance
Social functioning
Integrated therapy
Innovations

Riassunto

Qualsiasi riflessione circa la terapia psichiatrica non può prescindere da una serie di considerazioni relative all'ambiente e al contesto socio-culturale all'interno del quale i trattamenti vengono pensati e messi in atto. La psichiatria nasce storicamente con una duplice identità: 1. è una branca della medicina che si occupa di curare le malattie mentali; 2. è uno strumento della società che ha il compito di controllare i comportamenti devianti. Negli anni gli psichiatri hanno cercato di comprimere questo secondo aspetto, tendendo sempre più a privilegiare l'attitudine terapeutica. Negli ultimi decenni abbiamo assistito a due novità di rilievo nell'ambito dei trattamenti in psichiatria. 1. L'introduzione di nuovi farmaci con pari efficacia e migliore tollerabilità, in particolare gli

antidepressivi serotoninergici e i nuovi antipsicotici che, a causa delle minori collateralità motorie, cognitive e sulla sfera emotiva, consentono una migliore aderenza al trattamento. 2. La progressiva disponibilità di studi di efficacia degli interventi non biologici (psicoterapie e riabilitazione), con migliore accettazione nella loro natura terapeutica dal paziente e dalla società, nonché finanziabili dal Servizio Sanitario Nazionale. La sofferenza mentale dell'uomo è unica e indivisibile ed è il risultato dell'azione sull'individuo degli elementi genetici e costituzionali, della sua storia personale, della famiglia in cui è nato e vive, della sua situazione socioeconomica individuale e politica. Solo in sede di studio teorico è lecito considerare questi aspetti separatamente, essi sono un tutt'uno, operante sempre in modo simultaneo e indivisibile. La sofferenza psichica assume quindi delle forme individuali specifiche e uniche che vanno oltre l'uniformità delle categorie diagnostiche, pertanto nessun approccio clinico e terapeutico può prescindere dalla centralità dell'individuo e della sua sofferenza. In un tentativo di estrema sintesi, il clinico può alla fine del suo lavoro di analisi, focalizzarsi su due aspetti sostanziali: la sofferenza dell'individuo e il suo funzionamento sociale

Abstract

Every reflection concerning psychiatric therapies can't avoid some considerations about the socio-cultural context in which treatment are applied. Historically psychiatry has a double identity: on one hand is a branch of medicine that takes care of mental disorders, on the other hand is a social instrument for the control of anomalous behaviours. During the years psychiatrists have tried to privilege the therapeutic attitude instead of social control dimension. In the last decades some innovation are occurred concerning psychiatric treatments. New drugs with less side effects have been available, particularly serotonergic antidepressant and second generation antipsychotics. The progressive availability of studies concerning the efficacy of non biological treatments (psychotherapies and rehabilitation) made these treatments more accessible for the patients. The mental suffering is always the result of a biological component, a psychological component and a social component connected together and differently mixed in every single person. An effective clinical approach and treatment has to consider each one of these components keeping in mind that every patient is an unique entity. So the clinician has to focus on the assessment and the therapeutic intervention on patient's suffering and his social functioning.

Introduzione

Premessa necessaria all'argomento che ci proponiamo di svolgere è la consapevolezza che qualsiasi riflessione circa la psichiatria non può prescindere da una serie di considerazioni relative all'ambiente e al contesto socio-culturale all'interno del quale i disturbi si manifestano e i trattamenti vengono pensati e messi in atto.

La psichiatria nasce storicamente con una duplice identità:

- è una branca della medicina che si occupa di curare le malattie mentali;

- è uno strumento della società che ha il compito di controllare i comportamenti devianti.

Negli anni gli psichiatri hanno cercato di comprimere questo secondo aspetto, tendendo sempre più a privilegiare l'attitudine terapeutica. In Francia Pinel alla fine del Settecento, in nome dell'umanitarismo medico, tolse le catene a molti malati di mente e passò alla storia come l'ideatore del trattamento morale in psichiatria. In seguito, soprattutto in Francia e in Inghilterra, nacquero i primi tentativi di aprire le porte degli ospedali psichiatrici e di applicare il principio della non reclusione fisica.

Nonostante la lunga strada percorsa negli ultimi due secoli, un certo pregiudizio e ambivalenza persistono nei confronti della psichiatria e dichiarare di essere affetti da un disturbo mentale e in cura da uno psichiatra suscita ancora oggi sensibili resistenze e paure. Tutto ciò viene comunemente indicato con il termine "stigma" legato alla malattia mentale e ai trattamenti correlati, legati da un rapporto di natura bidirezionale.

In un verso, le terapie incidono sullo stigma, sia in positivo, sia in negativo. In positivo in quanto, determinando un miglioramento dei sintomi, consentono una maggiore inclusione sociale (basti pensare alla deistituzionalizzazione dei pazienti ricoverati nei manicomi, cui ha contribuito significativamente la disponibilità di efficaci terapie) e attenuano le manifestazioni esteriori (il comportamento) e interiori (sofferenza soggettiva) della malattia. Intervengono pertanto su alcuni degli aspetti che sono più forieri di timori e preoccupazione sociale e, in conseguenza, di stigma. In negativo poiché portano con sé collateralità che possono accentuare il divario del paziente rispetto all'esperienza comune.

Nell'altra direzione, lo stigma si riflette sui trattamenti perché riveste un ruolo importante nel limitare sia l'accesso alle cure che l'adesione al trattamento. Inoltre, influisce negativamente sulla rete sociale, scoraggiandone il coinvolgimento nell'assistenza e ostacolando le relazioni del soggetto con il suo ambiente.

Negli ultimi decenni, abbiamo assistito a due novità di rilievo nell'ambito dei trattamenti in psichiatria: l'introduzione di nuovi farmaci con pari efficacia e minori collateralità, in particolare gli antidepressivi serotoninergici e i nuovi antipsicotici; la progressiva disponibilità di studi di efficacia degli interventi non biologici (psicoterapie e riabilitazione).

La situazione attuale e le prospettive future

Nella psichiatria di oggi convivono aspetti tradizionali, alcuni di antica data, con aspetti nuovi correlati ai mutamenti sociali e culturali che stiamo vivendo. Recentemente si è molto dibattuto sulla possibilità che le grandi rivoluzioni sociali e tecnologiche abbiano di fatto modificato la presentazione clinica dei disturbi mentali ⁽¹⁻³⁾. L'avvento di internet ha determinato un profondo cambiamento nelle relazioni sociali tra le persone, facilitando la comunicazione e permettendo un rapido accesso a qualsiasi forma di informazione a costo bassissimo o nullo ⁽⁴⁾; la globalizzazione ha determinato un contatto tra differenti culture; i cambiamenti nella struttura della società, tra cui la progressiva urbanizzazione ⁽⁵⁾, la trasformazione della famiglia e la riduzione del livello di sicurezza sociale ^(6,7), le grandi migrazioni di massa ⁽⁸⁾ hanno trasformato il senso di appartenenza e la cultura dei popoli; l'aumento degli attacchi terroristici e del senso di insicurezza nelle grandi metropoli hanno avuto un profondo impatto sugli stili di vita della popolazione. In questo contesto non stupisce che possano emergere nuove forme di disagio mentale, mentre alcune manifestazioni psicopatologiche classiche rappresentano oramai entità nosografiche presenti solo nella letteratura. Le attuali classificazioni dei disturbi mentali, nonostante una serie di innovazioni, non sembrano in grado di cogliere appieno questi mutamenti ⁽⁹⁾. Accanto alle patologie tradizionali si colloca infatti una psicopatologia meno facilmente inquadrabile, dai confini più sfumati.

Nuove proposte di studio sono quelle dei Research Domain Criteria (RDoC) che vogliono andare al di là delle classificazioni tradizionali. Il Research Domain Criteria project, promosso dal National Institute of

Mental Health americano si è posto l'obiettivo di “sviluppare, ai fini di ricerca, una nuova classificazione dei disturbi mentali basata sulle dimensioni psicopatologiche dei comportamenti e su valutazioni neurobiologiche”⁽¹⁰⁾. L'RDoC è basata sull'identificazione di cinque domini, ciascuno caratterizzato da dimensioni comportamentali associate a una specifica alterazione di una data area cerebrale o a un circuito neuronale noto⁽¹¹⁾. Secondo alcuni autori questo progetto potrebbe rappresentare un punto di partenza per la pianificazione e la conduzione di studi che possano valutare gli aspetti psicopatologici più profondi del paziente tenendo conto dei traguardi raggiunti nel campo delle neuroscienze⁽¹²⁾. Secondo altri, sebbene l'approccio generale del programma sia molto innovativo, poca attenzione è data alla vita intrapsichica dei pazienti a scapito di una maggiore focalizzazione sui circuiti neuronali⁽¹³⁾. Per tale motivo l'applicabilità del RDoC nella pratica clinica ordinaria appare ancora limitata^(14,15) e al momento può essere considerato sostanzialmente come un tentativo di evidenziare marker neurobiologici che possano essere associati alle diagnosi psichiatriche, utile per identificare i sottotipi clinici delle entità diagnostiche attualmente esistenti, ma non sostituibile agli attuali sistemi diagnostici disponibili⁽¹⁶⁾. La diagnosi rimane innegabilmente una tappa essenziale di ciascun atto medico, rappresentando il punto di partenza per il riconoscimento e la gestione dei sintomi e dei segni presentati dal paziente. La psichiatria, pur seguendo gli stessi principi delle altre branche della medicina nel percorso diagnostico e terapeutico, presenta da sempre alcune peculiarità legate alla scarsa oggettivazione delle diagnosi attraverso l'utilizzo di esami strumentali e di laboratorio⁽¹⁷⁾, rendendo, così, il criticismo nei confronti delle diagnosi psichiatriche uno degli elementi che da sempre ha contraddistinto questa disciplina⁽¹⁸⁾. Un fenomeno che discende da tale peculiarità è infatti il costante processo di aggiornamento dei principali sistemi diagnostici e statistici per i disturbi mentali messo in atto sia dalla World Health Organization (WHO) con l'International Classification of Diseases (ICD) sia dall'American Psychiatric Association (APA) con il Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)^(19,20) nelle loro successive edizioni.

Appare importante, pertanto, evidenziare che la sofferenza mentale dell'uomo è unica e indivisibile e che, a fronte della grande complessità dei fattori coinvolti, il disagio psichico assume delle forme individuali

specifiche e uniche che vanno oltre l'uniformità delle categorie diagnostiche.

D'altra parte, in un tentativo di estrema sintesi, il clinico può alla fine del suo lavoro di analisi, focalizzarsi su due aspetti sostanziali: la sofferenza dell'individuo e il suo funzionamento sociale.

Le terapie

Negli ultimi decenni, abbiamo assistito a due novità di rilievo nell'ambito dei trattamenti in psichiatria.

- L'introduzione di nuovi farmaci con pari efficacia e minori effetti collaterali; in particolare gli antidepressivi serotoninergici e i nuovi antipsicotici che, a causa delle minori collateralità motorie, cognitive e sulla sfera emotiva, consentono una migliore aderenza al trattamento e incidono meno sulla genesi di stigma rispetto a farmaci meno recenti.

- La progressiva disponibilità di studi di efficacia degli interventi non biologici (psicoterapie e riabilitazione) ha reso gli stessi più facilmente accettati e compresi nella loro natura terapeutica dal paziente e dalla società, nonché finanziabili dal Servizio Sanitario Nazionale.

I farmaci attualmente utilizzati nella pratica clinica sono essenzialmente rappresentati dalle categorie qui riassunte ⁽²¹⁾.

Le benzodiazepine (ansiolitici o tranquillanti minori) sono farmaci che agiscono a livello del metabolismo del GABA ed hanno un'azione specifica di tipo ansiolitico, ipnotico, anticonvulsivante e miorilassante. In seguito al potenziamento della trasmissione gabaergica determinato da queste molecole si ottiene una successiva inibizione a livello di altri neurotrasmettitori (noradrenalina, dopamina, acetilcolina, serotonina, glicina). L'effetto finale di questi farmaci è pertanto un rallentamento generale della neurotrasmissione a livello di alcune aree cerebrali, in particolare a livello mesolimbico e mesocorticale.

Gli antipsicotici (o tranquillanti maggiori) sono suddivisi in vecchi antipsicotici (neurolettici o antipsicotici di prima generazione) che hanno efficacia sui sintomi produttivi delle psicosi (deliri e allucinazioni) e che agiscono come antagonisti del recettore D2 della dopamina (clorpromazina, aloperidolo, flufenazina, tioridazina, perfenazina,

trifluoperazina) e nuovi antipsicotici (antipsicotici di seconda generazione o atipici) che mostrano efficacia oltre che sulla sintomatologia produttiva anche su quella negativa e cognitiva delle psicosi (chiusura, ritiro sociale, impoverimento della vita psichica) e agiscono sia a livello dopaminergico, sia serotoninergico. Le molecole attualmente più utilizzate sono: la clozapina, il risperidone, l'olanzapina, la quetiapina, l'aripiprazolo e il paliperidone.

Gli antidepressivi sono utilizzati nella cura dei disturbi depressivi e dei disturbi d'ansia. Nel corso degli anni ne sono state sintetizzate varie famiglie.

Nel 1952 gli inibitori delle MAO (isoniazide e iproniazide, farmaco quest'ultimo usato come antitubercolare di cui si notarono casualmente gli effetti sull'umore), molecole attualmente non più utilizzate e dotate di pesante collateralità e controindicazioni.

Nel 1958 gli antidepressivi triciclici (ad esempio imipramina, clorimipramina, amitriptilina), farmaci tuttora insuperati come efficacia antidepressiva, ma dotati di una significativa collateralità.

Dal 1974 gli SSRI o inibitori selettivi del re-uptake della serotonina, farmaci di efficacia pari a quella dei triciclici ma con minori collateralità (fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram, escitalopram).

Nel 1982 i NASSA o antagonisti dei recettori alfa 2 adrenergici rappresentati dalla mirtazapina.

Dal 1986 i SNRI o inibitori del re-uptake di serotonina e noradrenalina (venlafaxina e duloxetina).

Nel 1991 i NARI o inibitori selettivi del re-uptake della noradrenalina rappresentati dalla reboxetina.

Vi sono inoltre altre molecole non inquadrare in queste categorie quali il trazodone, il bupropione, le benzamidi sostituite (amisulpride e levosulpiride) e composti naturali quali l'estratto di iperico, da usare con cautela perché ricco di interazioni metaboliche.

Per quanto concerne le psicoterapie ⁽²²⁾ storicamente vengono descritte le terapie analitiche, derivate pur con varie differenze dalle teorie sviluppate da Sigmund Freud che individuano nei sintomi una forma di compenso (anche se disfunzionale) che protegge l'individuo da conflitti

profondi e da angosce distruttive. Tali terapie si basano sul metodo delle libere associazioni e sull'analisi del rapporto tra paziente e analista (transfert e controtransfert) e hanno durata indefinita e generalmente piuttosto lunga (anche di anni). Più recentemente sono nate le psicoterapie psicodinamiche brevi che operano sulla base del modello teorico psicoanalitico, con un campo di intervento più ristretto (focus) e con una durata minore definita da un preciso limite temporale (10-25 sedute). Nel rapporto terapeutico il terapeuta assume un ruolo di partecipazione più attiva rispetto alle terapie di durata maggiore utilizzando quale strumento principale la chiarificazione.

Le terapie comportamentali pongono al centro dell'intervento clinico il comportamento osservabile del paziente in relazione al suo ambiente, si basano sui principi delle teorie dell'apprendimento elaborate da Pavlov e Skinner (condizionamento classico, condizionamento operante).

Le terapie cognitive, di più recente teorizzazione (grossomodo intorno agli anni '80) pongono al centro dell'attenzione il tipo di coscienza che il paziente ha di sé, degli altri e della realtà esterna in generale, per facilitare la revisione dei modelli conoscitivi correlati alla sofferenza emozionale e ai comportamenti disadattativi. Hanno come principale indicazione i disturbi depressivi e d'ansia intendendo il nucleo fondamentale di tali disturbi costituito da disfunzioni cognitive con conseguenti modificazioni affettive e fisiche.

Altro ambito terapeutico è costituito dalle terapie sociali e riabilitative. Per riabilitazione si intende il reinserimento del paziente nella vita sociale e lavorativa con il recupero della possibilità di interagire costruttivamente con gli altri. Vi sono interventi specifici (mirati sull'individuo) volti a migliorare le capacità operative, relazionali, sociali, lavorative, comportamentali e adattive del paziente per ottenere maggiori strumenti di integrazione e di difesa da eventi stressanti. Parallelamente a questi si descrivono interventi più generali (politica della salute e dei servizi psichiatrici) focalizzati sull'ambiente (miglioramento della sensibilità e dell'accoglienza e incremento della comprensione della malattia) anche con il supporto di programmi del Servizio socio-sanitario dedicati (sviluppo di programmi graduali di inserimento lavorativo, sociale ed economico proporzionali alle effettive potenzialità della persona). Le tecniche utilizzate sono generalmente mediate dalle terapie cognitivo-

comportamentali (skills training, social skills training), da metodi derivati dai principi dell'apprendimento sociale, del training per lo sviluppo delle risorse umane e della riabilitazione al lavoro e da programmi psicoeducazionali, in particolare delle famiglie.

Conclusioni

Chi si accosta alla psichiatria può restare disorientato dal numero di teorie e terapie esistenti. Appare importante, pertanto, evidenziare che la sofferenza mentale dell'uomo è unica e indivisibile ed è globalmente il risultato dell'azione sull'individuo degli elementi genetici e costituzionali, della sua storia personale, della famiglia in cui è nato e vive, della sua situazione socioeconomica individuale e politica in generale. Solo in sede di studio teorico è lecito considerare questi aspetti separatamente, in realtà essi sono un tutt'unico, operante sempre in modo simultaneo e indivisibile. Rispetto a questa ricchezza e complessità di elementi la sofferenza psichica assume delle forme individuali specifiche e uniche che vanno oltre l'uniformità delle categorie diagnostiche, pertanto nessun approccio clinico e terapeutico può prescindere dalla complessità propria di questa materia e dalla centralità dell'individuo e della sua sofferenza. D'altra parte, in un tentativo di estrema sintesi, il clinico può, alla fine del suo lavoro di analisi, focalizzarsi su due aspetti sostanziali: la sofferenza dell'individuo ed il suo funzionamento sociale.

BIBLIOGRAFIA

1. Ventriglio A, Ayonrinde O, Bhugra D. *Relevance of culture-bound syndromes in the 21st Century Psychiatry*. Psychiatry Clin Neurosci. 2016; 70: 3-6.
2. Bolton D. *What is a mental disorder? An essay in philosophy, science and values*. Oxford University Press, 2008, Oxford.
3. Fiorillo A, Del Vecchio V, Luciano M et al. *This is why there is hope for psychiatry*. World Psychiatry 2014; 13: 3-6.
4. Starcevic V, Aboujaoude E,. *Cybercondria, cyberbullying, cybersuicide, cybersex: "new" psychopathologies for the 21st century?* World Psychiatry 2015; 14: 97-100.
5. Chan KY, Zaho FF, Meng S, et al. *Urbanization and the prevalence of schizophrenia in China between 1900 and 2010*. World Psychiatry 2015; 14: 97-100.
6. Luciano M, De Rosa C, Del Vecchio V, et al. *Perceived insecurity, mental health and urbanization: result for a multicentric study*. In J Soc Psychiatry 2016; 62: 252-261.
7. Luciano M, Sampogna G, Del Vecchio V, et al. *The family in Italy: cultural changes and implications for treatment*. Int Rev Psychiatry 2012; 24: 149-156.
8. Tarricone I, Braca M, Allegri F, et al. *First-episode psychosis and migration in Italy (PEP-Ita migration): a study in the Italian mental health services*. BMC Psychiatry 2014; 14: 186.
9. Luciano M, Sampogna G, Del Vecchio V, et al. *Critiche e prospettive degli attuali sistemi di classificazione in psichiatria: il caso del DSM-5*. Riv Psichiatr 2016, 51: 116-121.
10. Cuthbert BN. *The Rdoc framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopatology*. World Psychiatry 2014, 13: 28-35.
11. Cuthbert BN, NIHMH RDoC Workgroup. *The RDoC framework: continuing commentary*. World Psychiatry 2014; 13: 196-197.
12. Jablensky A, Waters F. *RdoC: a roadmap to pathogenesis?* World Psychiatry 2014; 13: 43-44.
13. Parnas J. *RdoC program: psychiatry without psyche?* World Psychiatry 2014; 13: 46-47.
14. Sartorius N. *The only one or one of many? A comment of the RdoC project*. World Psychiatry 2014; 13: 50-51.
15. Frances A. *RdoC is necessary, but very oversold*. World Psychiatry 2014; 13: 47-79.
16. Maj M. *Keeping an attitude toward the RdoC project*. World Psychiatry 2014; 13: 1-3.
17. Carroll BJ. *Biomarkers in DSM-5: lost in translation*. Aust N Z J Psychiatry 2013; 47: 676-681.
18. McGorry P, Keshavan M, Goldstone S, et al. *Biomarkers and clinical staging in psychiatry*. World Psychiatry 2014; 13: 211-223.
19. Luciano M. *The ICD-11 beta draft is available on line*. World Psychiatry 2015; 14: 375-376.

20. Del Vecchio V. *Following the development of ICD-11 through World Psychiatry (and other sources)*. *World Psychiatry* 2014; 13: 102-104.
21. Stahl S. *Essential Psychopharmacology*. Cambridge University Press, 2013, Cambridge.
22. Gabbard GO. *Textbook of Psychotherapeutic Treatments*. American Psychiatric Publishing, 2009, Washington DC and London.

L'INFARTO MIOCARDICO ACUTO: I PROGRESSI DEGLI ULTIMI DECENNI E LE QUESTIONI ANCORA APERTE

Patrizia Presbitero

Cardiologia Interventistica, Humanitas Research Hospital Milano-Torino
Mail: patrizia.presbitero@humanitas.it

Parole chiave: *Infarto miocardico acuto (IMA)*
Angioplastica primaria
Stent
Rivascolarizzazione coronarica multivasale.

Key words: *Acute myocardial infarction (AMI)*
Primary angioplasty
Stent
Multivessel coronary revascularization

Riassunto

I risultati dell'angioplastica primaria sono oggi ulteriormente migliorati dall'arrivo precoce dei pazienti, dall'utilizzo di potenti antiaggreganti piastrinici e dall'uso di stent medicati scarsamente trombogeni. La trombo aspirazione così come l'uso degli inibitori Iib-IIIa sono relegati a casi particolari. Ci si orienta sempre di più a rivascolarizzare in fase molto precoce oltre al vaso responsabile dell'infarto anche i vasi coronarici stenotici presenti da un quarto ad un terzo di questi malati.

Abstract

The primary PTCA results are improving due to earlier patient's presentation, more potent platelets inhibitors and less thrombogenic drug eluting stents. Thromboaspiration and Iib-IIIa inhibitors are used now only in particular situations. More and more the revascularization of coronary stenotic vessels, in addition to the vessel responsible of the AMI, is performed during the Hospital stay.

Il trattamento dell'Infarto Miocardico Acuto (IMA) con L'Angioplastica Primaria si è affermato già alla fine del secolo scorso come il trattamento più efficace pur rimanendo l'infarto ancora oggi responsabile del 12,85% di tutte le morti del mondo. Siamo passati da una mortalità ospedaliera degli anni 70 del 30% a quella attuale del 3-5%. I problemi ancora aperti o sui quali possiamo e dobbiamo fare passi avanti:

E' noto che per tutte le terapie ripercussive sia trombolitiche che con catetere la mortalità e i risultati sono strettamente dipendenti dal tempo che intercorre tra l'occlusione e la riapertura della coronaria. Tutte quelle iniziative (ambulanze attrezzate con possibilità di trasmissione ECG, ingresso diretto in sala di emodinamica senza la sosta in PS) rimangono il principale obiettivo per miglioramento dei risultati. Non ci si deve impressionare dal fatto che i dati degli ultimi anni mostrano una stabilità nella mortalità a fronte di una diminuzione del tempo di attesa "door to balloon". Questa apparente contraddizione è semplicemente dovuta al cambiamento della popolazione con IMA che si rivolge al primo soccorso che è diventata più vecchia, più diabetica, con più insufficienza renale. Dal 2005 al 2011 la PTCA per IMA con ST sopra è aumentata dal 40 all'80% mentre l'incidenza di IMA è andata diminuendo a dimostrazione che oggi raggiunge il laboratorio di emodinamica una popolazione che un tempo non l'avrebbe mai raggiunto. ⁽¹⁾

Proprio l'arrivo precoce, insieme al più precoce utilizzo di più potenti antiaggreganti piastrinici ha ridimensionato molto l'uso degli strumenti tesi a diminuire quel fenomeno della scarsa perfusione miocardica distale legata al formarsi di trombi consolidati difficili da sciogliere, la cui frantumazione provocava l'occlusione dei piccoli vasi. Oggi la protezione con filtri non si usa più se non in vasi molto grossi come i by-pass venosi occlusi con una grossa componente trombotica. Negli ultimi due anni anche la trombo aspirazione manuale con un apposito catetere posizionato dove è presente il trombo è stata molto ridimensionata dopo che due studi il TASTE e il TOTAL (Figura 1) che hanno randomizzato rispettivamente 7244 e 10732 pazienti (pti) ad angioplastica primaria con o senza aspirazione, pur avendo osservato una riduzione del sopralivellamento dell'ST maggiore nei pazienti che ricevevano trombo aspirazione, non hanno osservato nessuna differenza nella mortalità a 30 giorni e a un anno dall'IMA.⁽²⁻³⁾ La metanalisi di Elgandy ⁽⁴⁾ che ha messo insieme 17 studi con più di 20000 pazienti ha trovato una incidenza complessiva di MACE (morte, infarto, stroke, nuove rivascolarizzazioni) del 6% nei pazienti con trombectomia + PCI e del 6,6% nel gruppo con la sola PCI. Per questo nel 2015 la Società Europea di Cardiologia nelle sue linee guida relega la trombectomia a livello di

raccomandazione IIB e l'American College of Cardiology nel 2015 attribuisce alla trombectomia di routine un livello di raccomandazione III B cioè controindicata. In realtà i motivi per cui la trombectomia funziona così poco pur in presenza di una importante componente trombotica sono molti: il lume molto piccolo dei cateteri oggi a disposizione, che preclude un loro posizionamento adeguato e la rimozione di grossi trombi, la loro manipolazione meccanica può rompere ulteriormente la placca creando dissezioni localizzate, ma soprattutto l'uso di antiaggreganti più potenti può avere ridimensionato il ruolo della trombectomia. Un piccolo studio, a differenza dei due studi maggiori, ha dimostrato che l'uso concomitante degli inibitori glicoproteici IIB/IIIA poteva avere un effetto sinergistico con la trombo aspirazione e benefico a 30 giorni.

Gli STENT: i DES (Drug Eluting Stent) particolarmente quelli con farmaci antiproliferativi della famiglia "Limus" sono la regola nel trattamento della maggior parte delle lesioni coronariche. I DES di prima generazione avevano suscitato perplessità sul possibile loro uso in un ambiente trombogeno come quello dell'IMA per la riportata incidenza di trombosi tardiva maggiore rispetto agli stent metallici. I DES di seconda generazione che hanno migliorato il farmaco (eliminato il taxolo), migliorato il polimero che veicola il farmaco (molti sono addirittura senza polimero) e ridotto moltissimo lo spessore delle maglie dello stent (da 150 a 50 micron) sono stati confrontati con i BMS Stent metallici senza farmaco) in due trial con più di 1000 pti l'uno (Figura 2) EXAMINATION e CONFORTABLE AMI ⁽⁵⁻⁶⁾ Questi hanno dimostrato una superiorità dei DES non solo sul miglioramento di tutti gli eventi combinati (morte, reinfarto, ristenosi) ma anche nella minore trombosi su stent per cui le linee guida della ECS (European Cardiac Society) del 2014 raccomandano l'uso dei DES nel trattamento dell'IMA. Infine vi sono in sperimentazione nuovi tipi di stent tesi a risolvere problemi ancora aperti: stent che catturano le cellule progenitrici endoteliali per permettere una endotelizzazione del metallo il più rapida possibile; stent ricoperti da una reticella in modo da impedire la frammentazione del trombo attraverso le maglie dello stent e quindi l'embolizzazione distale dei trombi; stent auto-espandibili che avrebbero il vantaggio di continuare l'apposizione alla parete del vaso anche quando il trombo si è completamente risolto permettendo una adesione stretta all'endotelio. Infine abbiamo oggi gli stent riassorbibili (BVS= Biorassorbibile Vessel Scaffold) che si sono dimostrati avere il vantaggio dopo il loro riassorbimento di ripristinare la parete vasale con la sua mobilità e l'accesso ai rami laterali. Lo studio BVS -EXAMINATION ha randomizzato quasi 600 pti con STEMI a BVS o DES di seconda

generazione non ha dimostrato differenze significative nei vari endpoint, ma ha registrato un'incidenza di trombosi tardiva nei pazienti trattati con BVS doppia rispetto al DES XCience anche se, per l'esiguità del campione non veniva raggiunta la significatività statistica. E' chiaro che vi è bisogno di nuovi studi randomizzati con campioni più numerosi, ma è facile pensare che in una situazione come l'infarto dove è difficile una precisa misura delle dimensioni del vaso per la presenza di trombo e spasmo, la preparazione della lesione da trattare non sia ottimale con una possibile sottoespansione dello stent, cosa che è stata dimostrata favorire la trombosi tardiva. Lo studio TROPHY II⁽⁷⁾ ha randomizzato 191 pazienti a BVS Absorb o DES xcience rivisti con l'OCT (Optical Frequency Tomography) a sei mesi e ha mostrato: lo stenting della lesione culprit con l'Absorb mostrava una quasi completa endotelizzazione dello Stent come nei DES e la frequenza di maglie dello stent mal apposte o non coperte era più bassa nell'Absorb. L'impiego dei BVS ha avuto nel 2017 una battuta d'arresto legata al riscontro di maggiore incidenza di trombosi tardiva (tre anni) rispetto ai DES e quindi si attende la comparsa di nuovi materiali (maglie più sottili), riassorbimento più rapido e completo dello stent per reintrodurlo anche nell'IMA.

Trattamento della malattia multivasale nell' IMA: è noto che dal 30 al 50% dei pazienti che si presentano con STEMI sono presenti stenosi significative di una o più coronarie non responsabili della lesione infartuale. Sappiamo inoltre che la presenza di malattia coronarica influenza negativamente non solo gli eventi avversi in generale, ma la sopravvivenza sia a 30 giorni che tardiva dopo un infarto. Precedenti studi osservazionali, non randomizzati o sottostudi di trials che non avevano questo obiettivo primario come l'Horizon-AMI⁽⁸⁾ avevano suggerito che una rivascolarizzazione delle arterie non responsabili dell'infarto nella stessa procedura non portava vantaggi e poteva essere potenzialmente pericolosa tanto che le linee guida americane ACC/AHA/SCAI del 2013 mettevano la rivascolarizzazione completa in classe IIIc e quelle dell'ESC del 2012 in classe IIb cioè in sostanza raccomandavano di non eseguire la PTCA degli altri vasi durante la PTCA primaria.

Ma negli ultimi tre anni c'è stato un ripensamento importante di questa posizione. Sono stati pubblicati due studi nel 2013 e nel 2015 PRAMI (Preventive Angioplasty in AMI) e CvLPRIT (Complete versus Lesion-only Primary PCI Trial)⁽⁹⁻¹⁰⁾, Figura 3 che hanno randomizzato rispettivamente 465 e 296 pazienti multi vasali a Rivascolarizzazione Completa durante il trattamento della lesione culprit o comunque entro il ricovero ospedaliero prima delle dimissioni oppure a trattamento della sola lesione infartuale. I risultati di ambedue gli studi mostrarono un'incidenza di endpoint combinati

(morte, infarto non fatale ed angina refrattaria) del 21% nel PRAMI dove il follow up era a due anni e del 10% nel CvLPRIT dove il follow up era ad un anno nei pazienti che avevano avuto una rivascolarizzazione completa mentre era del 53% e del 21% in quelli in cui era stata trattata la sola arteria culprit. Nello studio CvLPRIT che valutava lo scompenso cardiaco vi era una importante riduzione anche degli episodi di scompenso cardiaco a distanza.

Tali risultati venivano raggiunti senza un aumento delle complicanze dell'angioplastica come stroke, sanguinamenti maggiori o nefropatia da contrasto in quelli che ricevevano la rivascolarizzazione di tutte le coronarie nella stessa seduta. Un'altra caratteristica di entrambi gli studi è la separazione precoce delle due curve che suggerirebbe (Figura 3) una superiorità del trattamento ospedaliero rispetto ad una strategia di trattamento differito.

Lo studio DANAMI 3 PRIMULTI⁽¹¹⁾ ha poi indagato se i dati migliorerebbero trattando solo le lesioni coronariche emodinamicamente critiche (misurazione di FFR=Fractional Flow Reserve) e non solo angiograficamente ristrette: 627 pazienti con IMA sono stati randomizzati a trattamento del solo vaso infartuato o a trattamento anche del vaso non culprit, FFR guidato eseguito due giorni dopo la PTCA primaria. A due anni di distanza si è riscontrata una riduzione importante di eventi nel gruppo che aveva ricevuto una rivascolarizzazione completa interamente guidata da una riduzione nel ricorso a nuove rivascolarizzazioni.

Una recente metanalisi (2016) di sette trials randomizzati comprendenti questi due studi ed altri studi minori ha mostrato una superiorità della rivascolarizzazione completa durante o nella settimana successiva alla PCI primaria ben riuscita rispetto al solo trattamento del vaso culprit nel ridurre la mortalità cardiovascolare ed il ricorso a successive rivascolarizzazioni (Figura 4a-4b)⁽¹²⁾.

I dati sono quasi tutti a favore di una rivascolarizzazione programmata durante l'ospedalizzazione confinando la rivascolarizzazione nella stessa seduta della PCI primaria o a casi con lesioni semplici in cui l'angioplastica del vaso culprit sia stata veloce ed efficace, o a casi di pazienti in shock in cui il solo trattamento della lesione culprit non abbia saputo far uscire il paziente da uno stato estremamente grave.

Quali sono i passi avanti fatti nell'individuare i meccanismi che, in un particolare momento, provocano la rottura della placca aterosclerotica che è il primo passo per la formazione poi del trombo occludente il vaso coronarico provocando l'infarto? E' noto che cellule infiammatorie si riscontrano in gran numero nelle placche rotte. E' probabile che i macrofagi

e i mediatori che loro producono, le metallo proteinasi, rompano il collagene della placca inibendone la sintesi e aumentandone la degradazione, mettendo in pericolo l'integrità del cappuccio fibroso. Inoltre i macrofagi producono il fattore tissutale, potente pro coagulante che triggera la generazione di trombina e l'attivazione e aggregazione piastrinica. Quindi lo stesso segnale pro infiammatorio regola contemporaneamente la sintesi e la rottura del collagene e aumenta il potenziale trombo genico della placca aterosclerotica.

Inoltre è noto che l'infarto produce a sua volta una risposta infiammatoria sistemica che può aggravare in altri distretti l'instabilizzazione di placche e questo spiega come mai possono verificarsi anche altri eventi trombotici (ad esempio nel distretto cerebrale) in corso di IMA. La rivascolarizzazione molto precoce limitando l'insulto miocardico e quindi l'infiammazione sistemica può ridurre il rischio di ricorrenza dopo un IMA.

Lo studio CANTOS che impiega un potente antiinfiammatorio nei pazienti post IMA che hanno una PCR >2 ci darà qualche risposta.

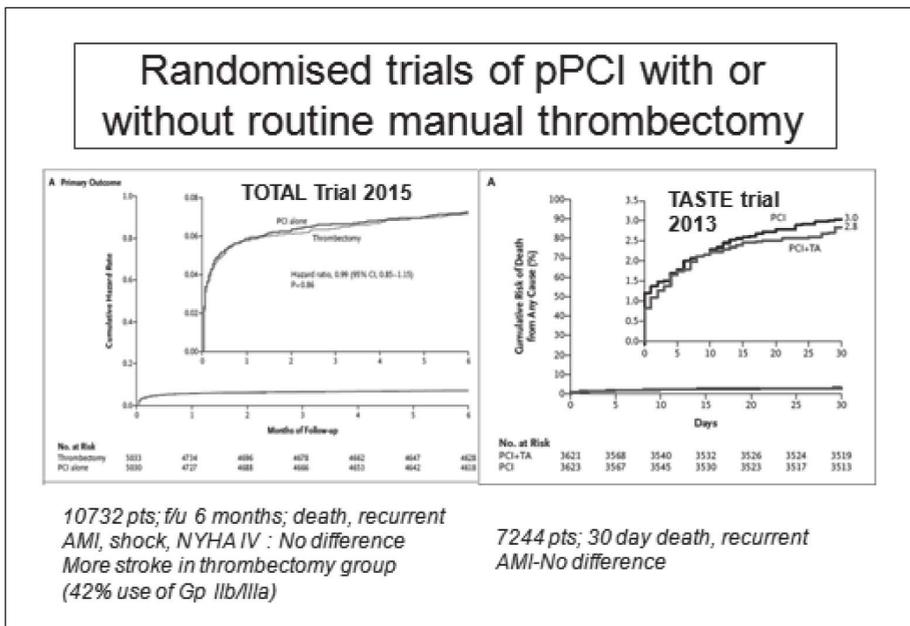


Figura 1. I due studi randomizzati che non hanno mostrato alcuna differenza nella mortalità a 30gg e a 1 anno dopo infarto nei pazienti sottoposti a PCI + trombo aspirazione rispetto a quelli sottoposti a sola PCI.

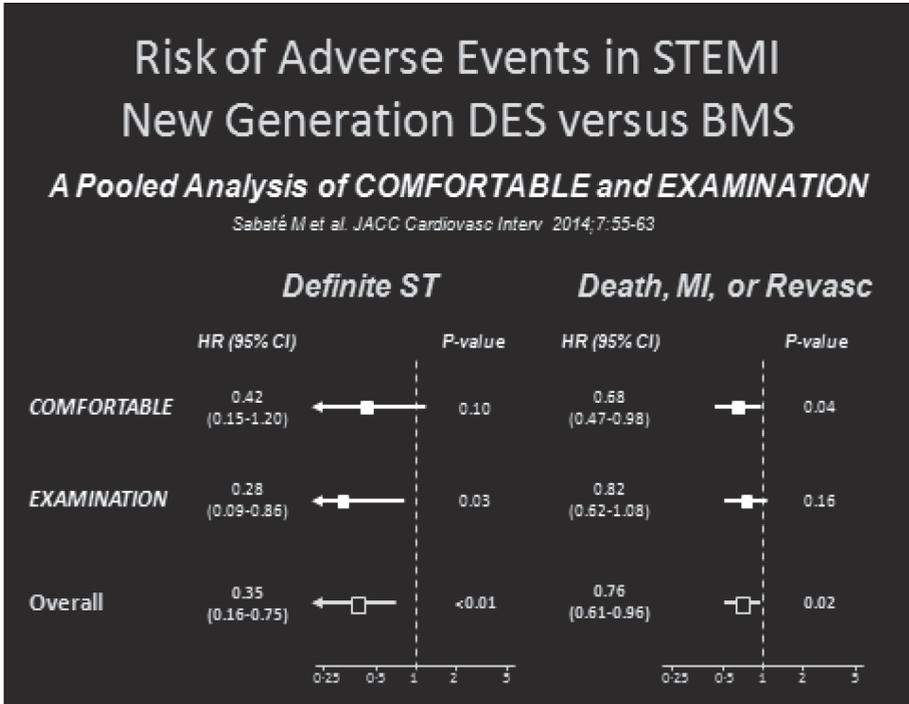


Figura 2. Risultati dei trials Comfortable e Examination singolarmente e combinati: i DES si sono rivelati migliori dei BMS sia per gli eventi combinati (morte, reinfarto, ristenosi) che per una minore trombosi su stent.

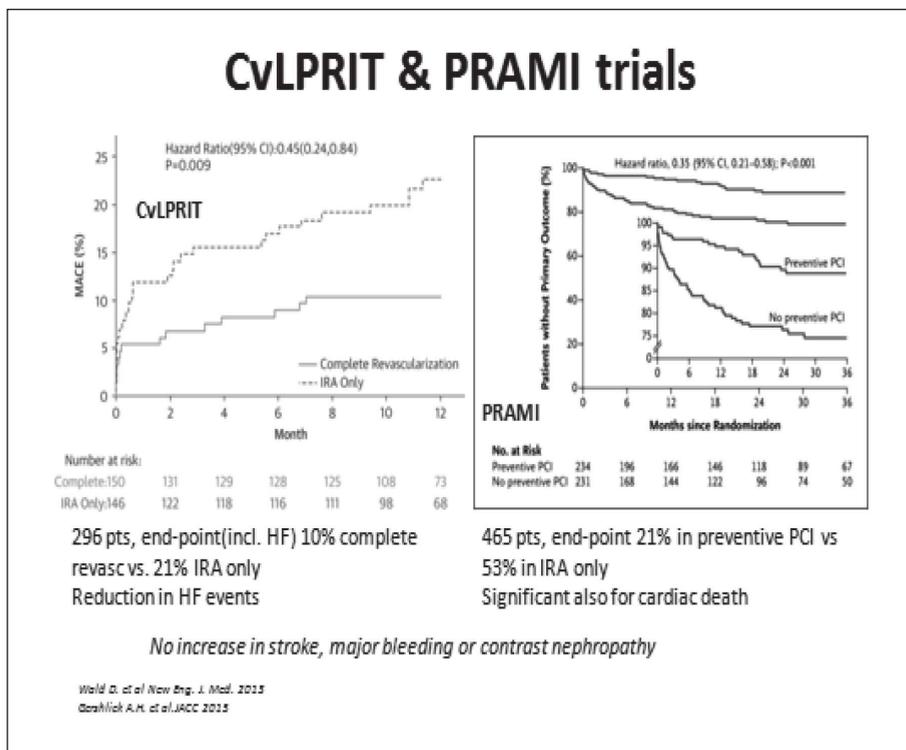


Figura 3. Risultati a un anno dello studio CuLPRIT e a due anni dello studio PRAMI che hanno randomizzato 465 e 296 pazienti multi vasali a rivascolarizzazione completa o a trattamento della sola lesione del vaso infartuale: gli endpoint combinati sono nettamente inferiori nei pazienti che hanno avuto una rivascolarizzazione completa.

Meta-Analysis of randomised trials of culprit lesion only vs. multivessel PCI in STEMI

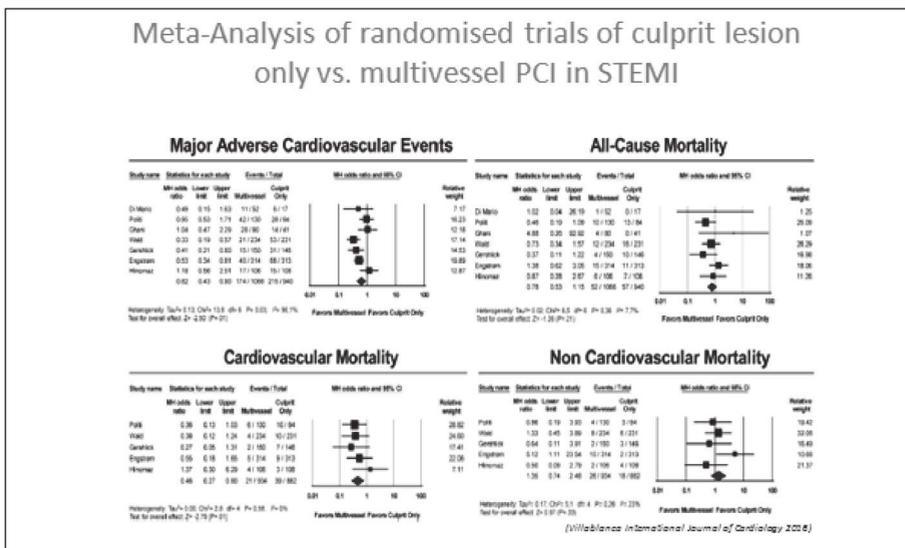
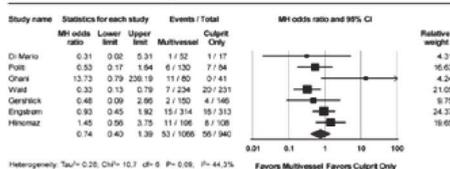


Figura 4a. Metanalisi di 7 trials randomizzati di rivascolarizzazione completa verso rivascolarizzazione del solo vaso infartuale: la strategia della rivascolarizzazione completa è superiore nel ridurre la mortalità cardiovascolare.

Meta-Analysis of randomised trials of culprit lesion only vs. multivessel PCI in STEMI

Myocardial Infarction



Repeat Revascularization

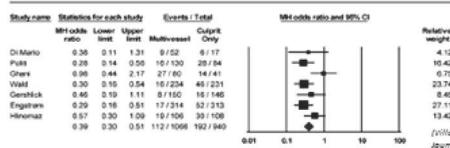


Figura 4b. Metanalisi di 7 trials randomizzati di rivascolarizzazione completa verso rivascolarizzazione del solo vaso infartuale: la strategia della rivascolarizzazione completa è superiore per un minore ricorso a successive rivascolarizzazioni.

BIBLIOGRAFIA

1. Nallamothu BK, Normand SL, Wang Y, Hofer TP, Brush JE Jr, Messenger JC, Bradley EH, Rumsfeld JS, Krumholz HM. *Relation between door-to balloon times and mortality after primary percutaneous coronary intervention over time: a retrospective study*. The Lancet. 2015;385:1114-1122.
2. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, Meeks B, Pogue J, Rokoss MJ, Kedev S, Thabane L, Stankovic G, Moreno R, Gershlick A, Chowdhary S, Lavi S, Niemelä K, Steg PG, Bernat I, Xu Y, Cantor WJ, Overgaard CB, Naber CK, Cheema AN, Welsh RC, Bertrand OF, Avezum A, Bhindi R, Pancholy S, Rao SV, Natarajan MK, ten Berg JM, Shestakovska O, Gao P, Widimsky P, Džavík V; *TOTAL Investigators. Randomized Trial of Primary PCI with or without Routine Manual Thrombectomy*. N Engl J Med 2015;372:1389-1398.
3. Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, Omerovic E, Gudnason T, Maeng M, Aasa M, Angerås O, Calais F, Danielewicz M, Erlinge D, Hellsten L, Jensen U, Johansson AC, Käregren A, Nilsson J, Robertson L, Sandhall L, Sjögren I, Ostlund O, Harnek J, James SK; *TASTE Trial. Thrombus Aspiration during ST-Segment Elevation Myocardial Infarction*. N Engl J Med 2013;369:1587-1598.
4. Elgendy IY, Huo T, Bhatt DL, Bavry AA. *Is aspiration Thrombectomy beneficial in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention? Meta analysis of randomized trials*. Ci Ilrc Cardiovasc Interv. 2015;8:1-8.
5. Sabaté M, Brugaletta S, Cequier A, Iñiguez A, Serra A, Hernández-Antolín R, Mainar V, Valgimigli M, Tsepili M, den Heijer P, Bethencourt A, Vázquez N, Backx B, Serruys PW. *The EXAMINATION trial (everolimus-eluting stents vs. bare metal stents in ST-segmentelevation myocardial infarction): 2-year results from a multicenter randomizedcontrolled trial*. JACC Cardiovasc Interv. 2014;7:64-71.
6. Sabaté M, Räber L, Heg D, Brugaletta S, Kelbaek H, Cequier A, Ostojic M, Iñiguez A, Tüller D, Serra A, Baumbach A, von Birgelen C, Hernandez-Antolin R, Roffi M, Mainar V, Valgimigli M, Serruys PW, Jüni P, Windecker S. *Comparison of newer-generation drug-eluting with bare-metal stents in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: a pooled analysis of the EXAMINATION (clinical Evaluation of the Xience-V stent in Acute Myocardial InfARction) and COMFORTABLE-AMI (Comparison of Biolimus Eluted From an Erodible Stent Coating With Bare Metal Stents in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction) trial*. Cardiovasc Interv. 2014;7:53-63.
7. Sabaté M, Windecker S, Iñiguez A, Okkels-Jensen L, Cequier A, Brugaletta S, Hofma SH, Räber L, Christiansen EH, Suttorp M, Pilgrim T, Anne van Es G, Sotomi Y, García-García HM, Onuma Y, Serruys PW. *Everolimus eluting bioresorbable stent vs. durable polymer everolimus-eluting metallic stent in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: results of the randomized ABSORB ST-segment elevation myocardial infarction-TROFI II trial*. Eur Heart J. 2016;37:229-240.
8. Kornowski R, Mehran R, Dangas G, Nikolsky E, Assali A, Claessen BE, Gersh BJ, Wong C. *Prognostic Impact of Staged Versus "One Time" Multivessel Percutaneous Intervention in Acute Myocardial Infarction*. J Am Coll Cardiol. 2011;7:704-711.
9. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, Chase AJ, Edwards RJ, Hughes LO, Berry C, Oldroyd

- KG, for the PRAMI Investigators. *Randomized Trial of Preventive Angioplasty in Myocardial Infarction*. N Engl J Med. 2013;369:1115-23.
10. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, Greenwood JP, Sasikaran T, Curzen N, Blackman DJ, Dalby M, Fairbrother KL, Banya W, Wang D, Flather M, Hetherington SL, Kelion AD, Talwar S, Gunning M, Hall R, Swanton H, McCann GP. *Randomised trial of complete versus lesion-only revascularisation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and Multivessel disease. The CvLPRIT Trial*. J Am Coll Cardiol. 2015; 65: 963-972.
 11. Engstrøm T, Kelbæk H, Helqvist S, Høfsten DE, Kløvgaard L, Holmvang L, Jørgensen E, Pedersen F, Saunamäki K, Clemmensen P, De Backer O, Ravkilde J, Tilsted HH, Villadsen AB, Aarøe J, Jensen SE, Raungaard B, Køber L; DANAMI-3—PRIMULTI Investigators. *Complete revascularization versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomized controlled trial*. The Lancet. 2015; 386: 665-671.
 12. Villablanca PA, Briceno DF, Massera D, Hlinomaz O, Lombardo M, Bortnic NE, Menegus MA, Pyo RT, Garcia MJ, Mookadam F, Ramakrishna H, Wiley J, Faggioni M, Dangas GD, et al. *Culprit-lesion only versus complete Multivessel percutaneous Intervention in ST-elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized trials*. Int J Cardiol. 2016; 220: 251-259.

PROBLEMATICHE DI FINE VITA NELL'ANZIANO

Mario Bo, Enrico Brunetti

Geriatrics e Malattie Metaboliche dell'Osso, Città della Salute e della Scienza,
Presidio Molinette, Corso Bramante 88, 10126 Torino
Mail: mario.bo@unito.it

Parole chiave: *Anziano*
Fine vita

Key words: *Elderly*
End of life

Riassunto

Sebbene le problematiche di fine vita siano comuni nell'anziano, raramente esse sollecitano l'interesse generale, più frequentemente rivolto ai rari casi eclatanti che interessano persone più giovani con gravi ed irreversibili malattie invalidanti. Tuttavia, non per questo si deve ritenere in qualche modo "normale" il tribolato percorso di fine vita che affligge alcuni malati solo perché avviene in tarda età, né tanto meno che gli anziani non soffrano le difficoltà complessive legate all'inasprirsi delle malattie croniche e alla perdita di autosufficienza. Vi è infatti una documentata relazione tra carico e severità delle malattie e tentativi suicidari (o omicidi-suicidi) negli anziani, verosimilmente precipitati da stati di isolamento e abbandono socio-assistenziale. Sebbene il codice deontologico preveda ampi margini per la palliazione nel fine vita, la declinazione pratica di questi interventi spesso è resa farraginoso da difficoltà organizzative, obiettive carenze assistenziali territoriali e residenziali, e dall'assenza di una continuità terapeutica, quanto mai cruciale in queste fasi delicate. In questo contesto, il combinato di una grave e invalidante malattia ed il senso di isolamento e abbandono sono alla base, molto spesso, dei gesti disperati di cui si legge sulla stampa laica. La risposta prioritaria a queste problematiche del fine vita nell'anziano dovrebbe basarsi sull'effettiva disponibilità di percorsi di cura individualizzati che contemplino un'integrazione completa tra fase territoriale-domiciliare e fase residenziale, nell'ambito di una continuità

delle cure che rappresenta il presupposto indispensabile non solo per un'efficace individualizzazione della cura, ma anche per fornire al malato ed al suo convivente prestatore di assistenza la confortante sensazione di non essere abbandonati al proprio destino.

Abstract

Although end of life problems are common among the elderly, they rarely elicit the general interest, more eagerly addressed to less frequent but resounding situations involving younger persons with long-lasting invalidating diseases. However, this does not mean neither that end of life troubles in patients with advanced and terminal diseases should be considered "normal" because they involve older persons, nor that older patients do not suffer from the progressive loss of autonomy and increasing dependence due to chronic progressive diseases. Indeed, there is a well-documented association of the individual burden and severity of disease with suicide attempted by older persons, as well as with the homicide-suicide episodes frequently reported, but among older patients this situation is reasonably exacerbated by sense of isolation and abandonment. Medical ethics provide wide borders for physicians' involvement at the very end of life, describing an effective continuum of care aimed to relief patients' sufferance and struggle, but the practical actuation of these measures is frequently hindered by organizational difficulties, structural deficiencies and the absence of a well-defined continuum of care, which is crucial for the patients' well-being at the very end of life. Therefore, the combination of sickness, old age and isolation still heavily contributes to a poor end of life quality in too many people. The answer to these increasingly common situations should not be pursued primarily in one of the several physician-assisted death options currently available in many countries, but rather through a wider and easier access to well-organized integrated palliative care services, including consultations, home-based services and assistance as well as hospice or nursing home admission, according to the evolving patient's requests of wellbeing across the disease's natural history, thereby ensuring dignity and quality of life to the patients and, at the same time, support to the familiar caregiver involved in the daily assistance.

In tutto il mondo, ed in particolare nei paesi occidentali, gli anziani costituiscono la parte di popolazione in costante e progressiva crescita numerica, sia in termini relativi che assoluti. Questa situazione ha determinato nel corso degli ultimi decenni uno scenario completamente nuovo nel mondo della medicina. La crescita costante degli anziani nella popolazione si è infatti tradotta in un aumento dei soggetti affetti da malattie croniche, spesso plurime (polipatologia), soggette ad episodiche riacutizzazioni, in cura con un numero sempre crescente di farmaci (politerapia), destinati grazie al progresso delle cure a raggiungere età ragguardevoli, ma spesso in condizioni di precaria autonomia funzionale. In particolare, alcune malattie di lunga durata, come la demenza ad esempio, comportano un impatto devastante sulla vita del paziente e dei familiari coinvolti nell'assistenza, con crescenti costi sociali ed assistenziali. D'altra parte, molte malattie croniche, neoplastiche e non (insufficienza cardiaca, respiratoria, epatica e renale in fase avanzata, ad esempio), determinano nelle fasi avanzate del loro percorso una progressiva perdita di autonomia e crescenti esigenze di sorveglianza clinica ed assistenziale, che peggiorano drammaticamente la qualità di vita dei malati e dei loro conviventi.

Nel caso degli anziani, tali patologie sono inoltre spesso acute da condizioni sociali che ne accentuano l'impatto sulla qualità di vita. Molti anziani, soprattutto donne, sono vedovi ed affrontano la malattia da soli. In molti altri casi invece, all'interno di coppie con diversi problemi di salute il soggetto meno compromesso è sistematicamente coinvolto in prima persona in una diuturna e logorante prestazione di assistenza nei confronti del convivente più severamente malato. Isolamento sociale, precarie condizioni economiche e difficile accesso alle cure rendono questa situazione frequentemente drammatica e umanamente non sostenibile, innescando talora gesti di disperazione come il suicidio o i sempre più comuni "drammi della disperazione" nei quali uno dei due coniugi "sopprime" quello più gravemente malato e successivamente si toglie la vita.

In effetti, la letteratura ha ben documentato l'esistenza di una stretta associazione tra numero e severità delle malattie e tentativi suicidari negli anziani ⁽¹⁾ (Figura 1). Malattie neuro-psichiatriche, degenerative e progressive, malattie associate ad importante ed incontrollabile sintomatologia dolorosa, e malattie oncologiche sono ovviamente più fortemente associate al rischio di suicidio in questa fascia di età (Tabella 1). È peraltro interessante notare come, mentre tra i soggetti giovani-adulti solo un tentativo di suicidio su duecento circa venga portato a termine, tra gli anziani la percentuale di riuscita salga ad uno su quattro. Questi dati indicano al di là di ogni dubbio come nei soggetti più giovani il tentativo di suicidio sia molto spesso espressione di un disagio ed un tentativo disperato di richiamare l'attenzione, mentre negli anziani esso rappresenti l'effettiva volontà di mettere in pratica la decisione finale di un percorso di sofferenza personale o familiare, nonché l'unica forma di "eutanasia" nota e praticabile per persone con una formazione etica e culturale che ha le proprie radici nella prima metà del secolo scorso.

Nel loro insieme, questi dati dimostrano come vi siano probabilmente delle carenze nell'efficacia con cui vengono dispiegati gli interventi socio-sanitari per molti pazienti anziani con malattie invalidanti ed avanzate, soprattutto in precarie condizioni socio-ambientali. Infatti, nonostante un costante aumento del numero di soggetti con necessità di un supporto più o meno strutturato di palliazione, anche nelle nazioni ad elevato reddito pro capite si assiste ad una disponibilità di servizi palliativi insufficiente e non uniforme, con una percentuale stimata di soggetti in grado di ricevere l'assistenza palliativistica richiesta attorno al 14%⁽²⁾. Inoltre, secondo alcune stime basate sull'andamento della prevalenza di tali patologie che necessitano di cure palliative in Inghilterra e Galles, entro il 2040 si avrà un aumento del 25-47% delle richieste di accompagnamento lungo la fase

terminale di tali patologie⁽²⁾. In particolare, si stima che la domanda raddoppierà nella popolazione ultraottantacinquenne, che andrà pertanto a rappresentare più del 50% di tutta la popolazione necessitante cure palliative⁽²⁾ (Figura 2).

Per quanto riguarda la componente prettamente “medica” dell’intervento, attualmente il curante dovrebbe essere in grado, nel rispetto ed in accordo con le raccomandazioni del codice deontologico, di svolgere un ruolo primario nel percorso assistenziale di fine vita del paziente anziano, discutendo e definendo gli obiettivi assistenziali (domiciliari o territoriali), pianificando il percorso terapeutico per le fasi più critiche della malattia, supportando ed educando i familiari ed i caregivers all’assistenza del malato, modulando gli interventi terapeutici nell’ottica della qualità di vita e del sollievo delle sofferenze del malato, fino alla prescrizione di trattamenti analgesici e sedativi e alla desistenza dagli interventi di supporto medico nelle fasi preterminali.

Le evidenze scientifiche sono concordi nel definire alcuni interventi di supporto al paziente, quali ad esempio la nutrizione enterale, come interventi medici a tutti gli effetti e, come tali, rifiutabili dal paziente o da chi ne esprime legalmente le volontà. Vi sono peraltro consistenti incertezze sul bilancio rischio-beneficio di questi interventi di supporto nutrizionale nel paziente anziano con demenza avanzata, non solo in termini di prolungamento della vita, quanto soprattutto in termini di impatto sulla qualità della vita^(3, 4).

Il nostro codice deontologico delimita inoltre gli spazi entro i quali il medico può operare nei confronti del paziente con malattia avanzata o in fase terminale. In particolare, gli articoli 16, 18 e 39 (Figura 3) forniscono precise raccomandazioni sulla base delle quali improntare l’intervento terapeutico, finalizzate all’astensione da interventi diagnostico-terapeutici futili, o inappropriati, o eticamente non proporzionati, dai quali non ci si possa attendere un concreto beneficio clinico per il paziente, al controllo adeguato del dolore fisico o psichico, anche laddove questo intervento presupponga una riduzione dell’integrità psico-fisica o dello stato di coscienza del paziente, e alla tutela delle volontà, della dignità e della qualità di vita del paziente, in accordo alle sue volontà.

Questi prioritari obiettivi sono purtroppo spesso vanificati dalla frammentazione del percorso assistenziale, dalle frequenti transizioni attraverso diversi setting di cure e, più in generale, dalla mancanza di un coordinatore o di una figura professionale di riferimento per il paziente, che sia in grado di garantirne la continuità delle cure anche attraverso i diversi ambiti assistenziali. Sebbene quindi nelle discussioni sul fine vita quasi mai i

vecchi siano attivamente coinvolti o portatori in prima persona di istanze, questo non significa che la fatica del vivere la malattia ed il problema di decidere il proprio fine vita non siano sentiti dagli anziani. In presenza di una grave malattia è possibile che fattori sociali (solitudine, povertà, isolamento), il difficile accesso ad una rete di cure idonee e la mancanza di figure mediche di riferimento possano amplificare il disagio soggettivo fino ai gesti più estremi o, in generale ad un senso di abbandono e marginalizzazione.

È evidente che la risposta a queste problematiche non sono e non possono essere in prima battuta, soprattutto per gli anziani, la morte o il suicidio assistiti, sebbene queste opzioni siano teoricamente condivise e supportate da un crescente numero di persone nella maggior parte dei Paesi Occidentali (Figura 4) e, in linea di principio, debbano poter rientrare nella disponibilità decisionale dei pazienti che intendono determinarsi autonomamente in relazione al fine vita.

Attualmente, l'eutanasia o il suicidio assistito sono legalmente riconosciuti e possono essere praticati in Olanda, Belgio, Lussemburgo, Colombia e Canada. Il suicidio assistito dal medico, ma non l'eutanasia, sono inoltre legali in cinque Stati americani (Oregon, Washington, Montana, Vermont, California) ed in Svizzera. Nei Paesi dove queste procedure sono legalmente riconosciute si stima che contribuiscano allo 0,3-4,6% delle morti, per lo più in pazienti affetti da neoplasie in fase avanzata. Complessivamente, comunque, anche in questi Paesi, si tratta al momento di interventi ancora rari ed infrequenti⁽⁵⁾.

Vi sono, di contro, chiare e robuste evidenze che le cure palliative, nelle loro varie declinazioni pratiche (consulenze, prese in carico domiciliari o residenziali, a seconda delle esigenze del paziente e della fase della malattia) rappresentino un intervento efficace, economicamente vantaggioso e, soprattutto, molto gradito dal paziente e dai familiari⁽⁶⁾.

Complessivamente, queste esperienze suggeriscono che l'approccio olistico proprio delle cure palliative possa rappresentare un intervento efficace sulla complessa sintomatologia fisica e sulle problematiche psicosociali intimamente connesse a queste malattie. Inoltre, la consulenza da parte di unità di palliazione può ridurre il numero dei ricoveri ospedalieri inappropriati e le inutili e dolorose transizioni tra diversi setting di cura per pazienti residenti all'interno delle nursing-home⁽⁷⁾ e, analogamente, ridurre le ospedalizzazioni inutili nei pazienti seguiti al domicilio, rappresentando quindi in entrambi i contesti un intervento costo-efficace⁽⁸⁾.

La consulenza palliativistica del paziente al proprio domicilio comprende una serie di interventi che comprendono la discussione e condivisione di

diagnosi e prognosi della malattia secondo le esigenze del paziente, la registrazione delle eventuali direttive anticipate e di astensione da interventi di rianimazione da parte del paziente, la valutazione ed il supporto psicologico, anche farmacologico se opportuno, per il paziente e l'osservazione del livello di stress psicologico e fisico cui sono sottoposti familiari e caregivers, il supporto dei presidi e degli ausili indispensabili in relazione alle diverse fasi della malattia, l'ottimizzazione della gestione terapeutica ed una supervisione negli snodi decisionali che prevedono il trasferimento in ospedale o in hospice, anche con carattere di urgenza.

È tuttora controverso se l'approccio palliativistico richieda una specifica specializzazione o possa basarsi semplicemente su di un'adeguata professionalità. È ben documentato come la gestione degli hospice da parte di equipe specialistiche produca eccellenti risultati e che, di conseguenza, a questo livello la gestione debba essere di competenza specialistica. Tuttavia, anche alla luce delle prospettive future di un aumento notevole della richiesta di cure palliative⁽²⁾ e delle limitate disponibilità numeriche e organizzative delle reti palliativistiche attuali, appare evidente come a livello del territorio sarà necessario che medici generalisti e di molte altre specialità (geriatria, neurologia, cardiologia, pneumologia, nefrologia) si facciano carico del supporto di pazienti affetti da patologie croniche progressive, anche nelle loro fasi terminali, al di là del supporto specialistico necessario in caso di pazienti con problematiche particolari e durante momenti di passaggio particolarmente delicati nella storia naturale della malattia⁽²⁾.

Pertanto, dovrebbe essere implementata e potenziata una specifica formazione professionale e culturale all'approccio palliativistico, nonché la realizzazione di interventi di supporto a livello territoriale per l'assistenza di malati nelle fasi più avanzate e debilitanti delle rispettive malattie. Purtroppo, esperienze interessanti e positive nella gestione di pazienti anziani terminali e complessi come quella dell'Ospedalizzazione a Domicilio, in attività da più di un ventennio presso la Geriatria della Città della Salute e della Scienza delle Molinette di Torino, non sono mai state replicate in altre strutture, nonostante i risultati favorevoli in termini di soddisfazione dei pazienti e dei loro familiari, e della favorevole gestione economica⁽⁹⁾.

In effetti, l'ambito dell'intervento palliativistico non dovrebbe più essere circoscritto ai soli hospice, in quanto, soprattutto nel nostro Paese, questa allocazione si realizza solo per un numero limitato di pazienti e per lo più nelle fasi più avanzate e immediatamente pre-terminali della malattia, precludendo quindi a molti pazienti un dignitoso e soddisfacente percorso di fine vita. In effetti, è stato osservato che il ricovero in regime di hospice

negli ultimi sei mesi di vita si associa ad una miglior esperienza per il paziente sia dal punto di vista della qualità complessiva di vita che del controllo del dolore, unitamente a più appropriati percorsi assistenziali con ridotta mortalità all'interno di ospedali o unità intensive⁽⁶⁾. A conferma di ciò, vi sono studi osservazionali che dimostrano che, laddove le cure palliative territoriali e domiciliari sono ampiamente disponibili e funzionanti, vi è una minor richiesta di interventi “attivi” nel fine vita.

A fronte di queste potenzialità, vi sono e rimangono molte problematiche aperte, soprattutto nel nostro Paese. La disponibilità dei posti negli hospice non è adeguata alle esigenze della popolazione e ciò determina inevitabilmente esclusioni e ricoveri in fasi di malattia troppo avanzate per poter recare un reale conforto al paziente e ai suoi familiari. Inoltre, tuttora l'assistenza nell'hospice è stata declinata e proposta pressoché esclusivamente per i malati oncologici, negando quindi i benefici dell'intervento a tutti quei pazienti con forme terminali di malattie non neoplastiche ma altrettanto devastanti dal punto di vista somatico, psichico e funzionale. In questo ambito rientrano di diritto i pazienti affetti da gravi malattie neuro-degenerative, quelli con insufficienza d'organo (cardiaca, renale, epatica o respiratoria) terminale, che tra l'altro necessitano molto spesso di assistenze strumentali e di competenze integrate polispecialistiche.

Questo aspetto è particolarmente importante, in quanto si stima che nei prossimi 35 anni l'aumento più consistente dei casi di fine vita necessitanti un approccio palliativistico non sarà determinato tanto dalle patologie tumorali, quanto dalle fasi avanzate e preterminali delle diverse forme di deterioramento cognitivo, la cui storia di malattia può essere decisamente più prolungata e dall'andamento imprevedibile⁽²⁾ (Figura 5).

Tale criticità è ulteriormente amplificata dalla preoccupante carenza di forme organizzate e sistematiche di assistenza palliativa domiciliare, se si escludono alcune organizzazioni no-profit operanti da tempo e con riconosciuto successo nell'assistenza domiciliare dei pazienti oncologici, e dalla non sempre efficace e rapida risposta dei servizi sociali alle multiformi e complesse esigenze di questi malati. Ne consegue che, purtroppo, tuttora il dispiegamento di efficaci interventi palliativistici per il fine vita rimane per lo più un'esperienza circoscritta ai soli malati oncologici e, anche per questi pazienti, l'intervento è spesso tardivo in relazione alle esigenze dei familiari e al carico di stress imposto ai familiari che assistono un anziano con malattia terminale.

Quest'ultimo punto, diffusamente studiato soprattutto nel caso dei familiari che si prendono cura per molti anni dei malati anziani con demenza, è certamente al momento sotto stimato, sebbene vi siano numerose

evidenze di come i familiari che prestano assistenza in modo pressoché continuativo a pazienti dementi abbiano maggior rischio di depressione e suicidi, vadano incontro ad un progressivo isolamento ed impoverimento sociale e con maggior frequenza ad un declassamento sociale^(10, 11).

Quindi, in sintesi, una lunga e debilitante malattia di un familiare, in un contesto di carenze assistenziali socio-sanitarie efficaci e disponibili, comporta un rischio di salute e di impoverimento sociale per il familiare caregiver.

In conclusione, in generale, vi è tuttora una non ottimale qualità della fase terminale della vita nei pazienti anziani con malattie croniche irreversibili, comprendenti la demenza, le insufficienze terminali d'organo, e le neoplasie. L'attitudine del sistema alla cura della malattia più che del malato (soprattutto se terminale) e perduranti carenze di idonee strutture extra-ospedaliere e domiciliari limitano l'accesso ad un adeguato livello di cura nella fase più delicata per il paziente ed i suoi familiari, e contribuiscono ad un eccessivo ricorso all'ospedale, che non è più strutturato, oggi, per le cure di fine vita.

La riflessione più urgente al momento per gli anziani dovrebbe quindi riguardare la possibilità di un rapido accesso ad un'adeguata assistenza medico-assistenziale territoriale o domiciliare nella fasi terminali della vita, che eviti al paziente il protrarsi di inutili accanimenti terapeutici e assicurati nel contempo un adeguato controllo delle sofferenze psico-fisiche. Per quanto riguarda le decisioni "attive" del fine vita, queste al momento non sono una problematica comune nella pratica clinica quotidiana con gli anziani. In prospettiva, tuttavia, la loro applicazione richiederà necessariamente di considerare alcuni aspetti specifici e peculiari quali l'effettiva momentanea capacità di intendere e decidere e l'assenza di condizionamenti ambientali.

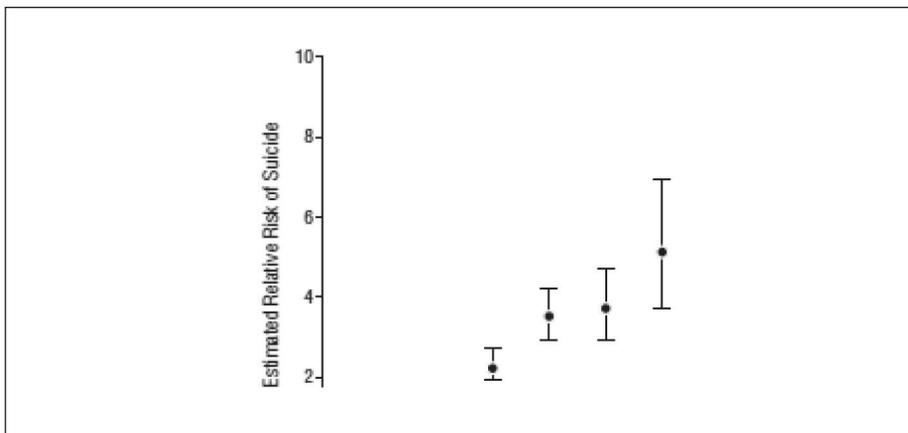


Figura 1. Relazione tra numero di malattie e rischio di suicidio tra gli anziani⁽¹⁾.

Association between illnesses and suicide	
Chronic Illness	Multivariate analysis
Ischemic heart disease	NI
Congestive heart failure	1.36 (1.00-1.85)
Chronic lung disease	1.30 (1.06-1.58)
Hyperacidity syndromes	0.81 (0.68-0.97)
Seizure disorder	2.41 (1.42-4.07)
Parkinson disease	1.11 (0.65-1.90)
Diabetes mellitus	NI
Rheumatoid arthritis	NI
Urinary incontinence	1.11 (0.65-1.89)
Psychoses and agitation	2.60 (1.93-2.50)
Depression	3.94 (3.27-4.75)
Anxiety and sleep disorders	3.22 (3.27-4.75)
Bipolar disorder	3.58 (1.57-8.18)
Breast cancer	NI
Prostate cancer	NI
Moderate pain	1.24 (1.04-1.47)
Severe pain	4.07 (2.51-6.59)
Control illnesses	
Dyslipidemia	0.44 (0.32-0.60)
Hypothyroidism (treated)	NI
Glaucoma	NI
Gout	NI

Tabella 1. Associazione fra singole malattie e rischio di suicidio nell'anziano⁽¹⁾. NI, not included.

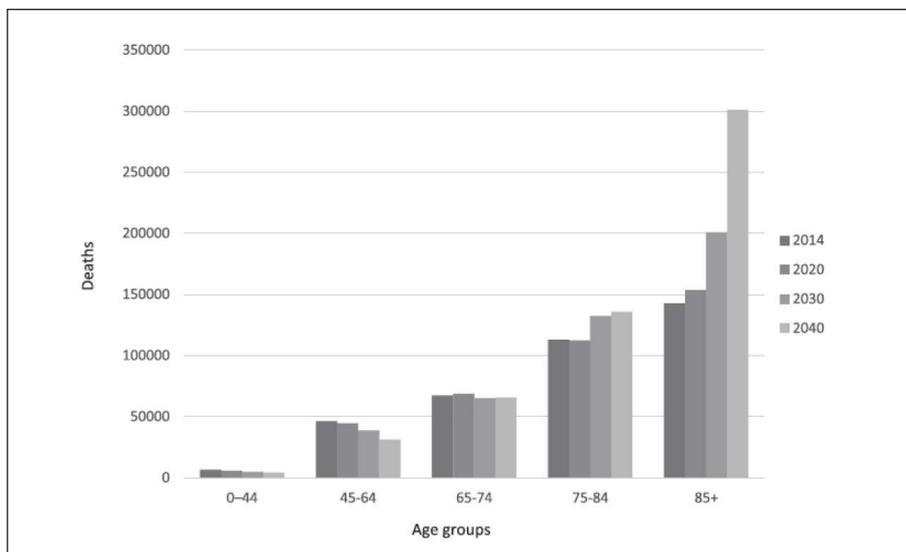


Figura 2. Stima del numero di persone che necessiteranno di cure palliative entro il 2040, suddivise per fasce di età⁽²⁾.

<p>Art. 16 Procedure diagnostiche e interventi terapeutici non proporzionati Il medico, tenendo conto delle volontà espresse dal paziente o dal suo rappresentante legale e dei principi di efficacia e di appropriatezza delle cure, non intraprende né insiste in procedure diagnostiche e interventi terapeutici clinicamente inappropriati ed eticamente non proporzionati, dai quali non ci si possa fondatamente attendere un effettivo beneficio per la salute e/o un miglioramento della qualità della vita. Il controllo efficace del dolore si configura, in ogni condizione clinica, come trattamento appropriato e proporzionato. Il medico che si astiene da trattamenti non proporzionati non pone in essere in alcun caso un comportamento finalizzato a provocare la morte.</p>
<p>Art. 18 Trattamenti che incidono sull'integrità psico-fisica I trattamenti che incidono sull'integrità psico-fisica sono attuati al fine esclusivo di procurare un concreto beneficio clinico alla persona.</p>
<p>Art. 39 Assistenza al paziente con prognosi infausta o con definitiva compromissione dello stato di coscienza Il medico non abbandona il paziente con prognosi infausta o con definitiva compromissione dello stato di coscienza, ma continua ad assisterlo e se in condizioni terminali impronta la propria opera alla sedazione del dolore e al sollievo dalle sofferenze tutelando la volontà, la dignità e la qualità della vita. Il medico, in caso di definitiva compromissione dello stato di coscienza del paziente, prosegue nella terapia del dolore e nelle cure palliative, attuando trattamenti di sostegno delle funzioni vitali finché ritenuti proporzionati, tenendo conto delle dichiarazioni anticipate di trattamento.</p>

Figura 3. Codice deontologico e gestione del fine vita.

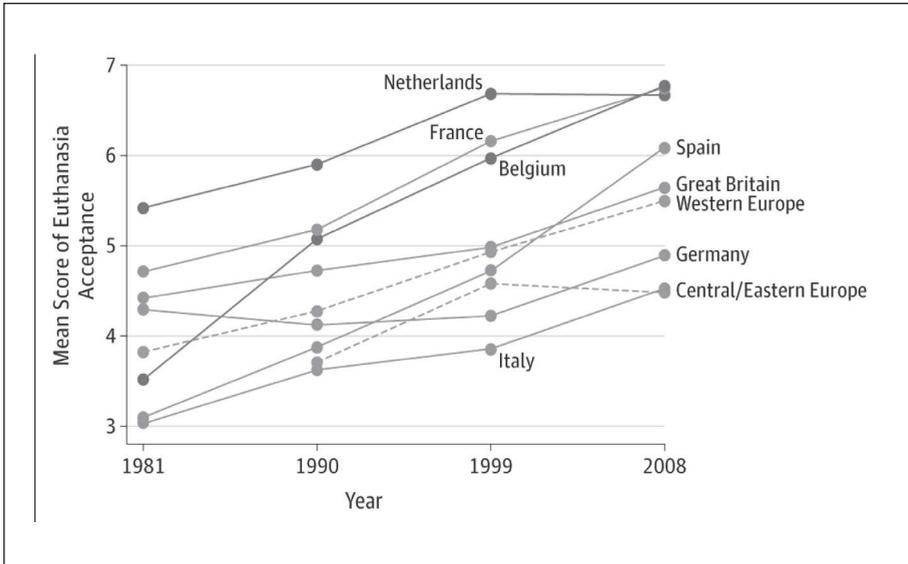


Figura 4. Supporto pubblico all'eutanasia in Europa, 1981-2008.

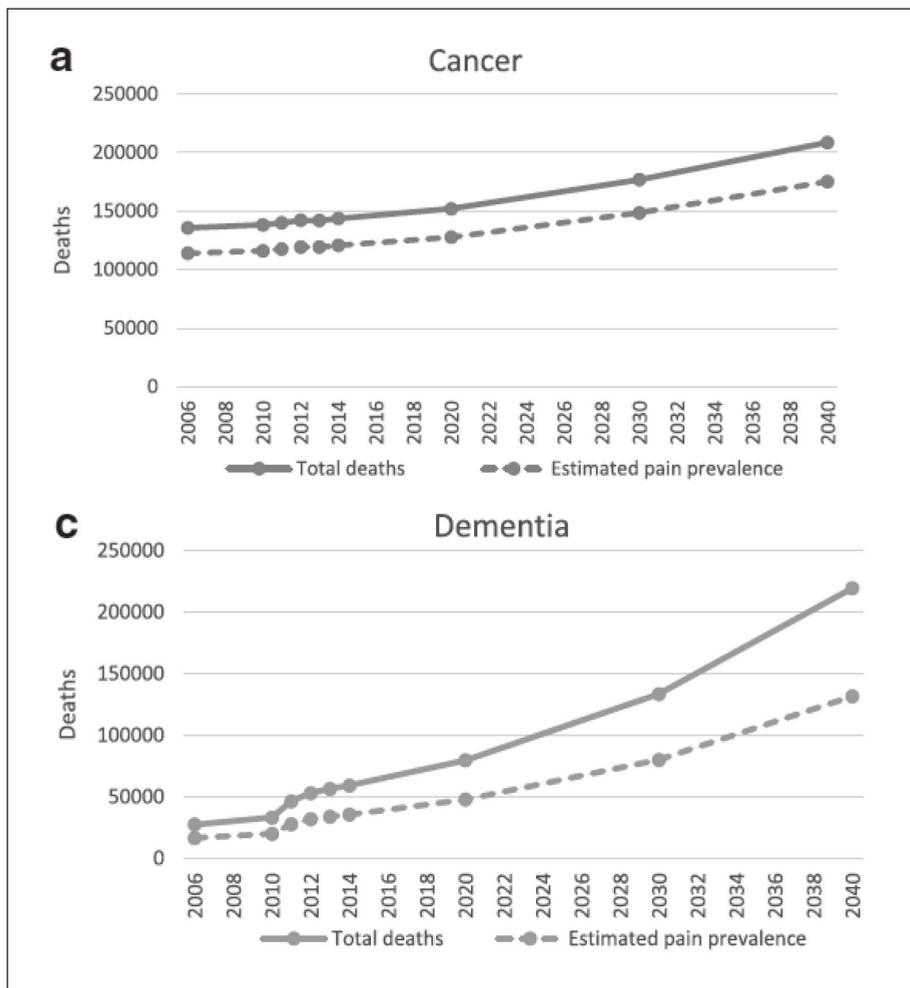


Figura 5. Stima del numero di persone che necessiteranno di interventi palliativistici dal 2006 al 2040 affette da patologie neoplastiche (a) o demenza (b)⁽²⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Juurlink DN, Herrmann N, Szalai JP, Kopp A, Redelmeier DA. *Medical illness and the risk of suicide in the elderly*. Arch Intern Med. 2004 Jun 14; 164:1179–1184.
2. Etkind SN, Bone AE, Gomes B, Lovell N, Evans CJ, Higginson IJ, Murtagh FEM. *How many people will need palliative care in 2040? Past trends, future projections and implications for services*. BMC Med. 2017;15:102.
3. Mitchell SL, Kiely DK, Lipsitz LA. *Does artificial enteral nutrition prolong the survival of institutionalized elders with chewing and swallowing problems?* J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1998;53: M207-M213.
4. Volicer L. *Goals of care in advanced dementia: quality of life, dignity and comfort*. J Nutr Health Aging. 2007;11:481.
5. Emanuel EJ, Onwuteaka-Philipsen BD, Urwin JW, Cohen J. *Attitudes and Practices of Euthanasia and Physician-Assisted Suicide in the United States, Canada, and Europe*. JAMA. 2016;316:79–90.
6. Kleinpell R, Vasilevskis EE, Fogg L, Ely EW. *Exploring the association of hospice care on patient experience and outcomes of care*. BMJ Support Palliat Care. 2016.
7. Miller SC, Lima JC, Intrator O, Martin E, Bull J, Hanson LC. *Palliative Care Consultations in Nursing Homes and Reductions in Acute Care Use and Potentially Burdensome End-of-Life Transitions*. J Am Geriatr Soc. 2016;64:2280–2287.
8. Lustbader D, Mudra M, Romano C, Lukoski E, Chang A, Mittelberger J, Scherr T, Cooper D. *The Impact of a Home-Based Palliative Care Program in an Accountable Care Organization*. J Palliat Med. 2017;20:23–28.
9. Isaia G, Tibaldi V, Astengo M, Ladetto M, Marinello R, Bo M, Michelis G, Ruatta F, Aimonino Riccauda N. *Home management of hematological patients requiring hospital admission*. Arch Gerontol Geriatr. 2010;51:309–311.
10. Bellelli G, Trabucchi M. *I costi individuali e sociali della demenza*. G. Gerontol. 2003;51:333-343.
11. Stolz P, Uden G, Wilmann A. *Support for family carers who care for an elderly person at home – a systematic literature review*. Scand J Caring Sci. 2004;18:111-119.

**THE GOLDEN HOUR: DALLE TRINCEE DEL CARSO AI
MODERNI TEATRI DI GUERRA
I GRUPPI CHIRURGICI AVANZATI DI ANDREA MARRO SUL
CARSO: EVOLUZIONE DELLA OPERATIVITÀ CHIRURGICA IN
GUERRA**

Alessandro Bargoni

Docente di Storia della Medicina, Università degli Studi, Torino
Città della Salute e della Scienza di Torino, Via Genova 3, 10134 Torino
Mail: alessandro.bargoni@unito.it

Parole chiave: *Medicina militare*
Chirurgia di guerra
Prima guerra mondiale
Golden Hour
Storia della Medicina
Andrea Marro

Key words: *Military Medicine*
War Surgery
First World War
Golden Hour
History of Medicine
Andrea Marro

Riassunto

Nel corso dell'ultimo decennio del XIX secolo e di primi anni del XX la chirurgia affronta le lesioni cavitari dell'organismo, grazie alla conquista dell'asepsi, al controllo del dolore e alla strumentazione per il controllo del sanguinamento nel campo operatorio. Alla metà del primo decennio del nuovo secolo la comprensione dei meccanismi fisiopatologici della lesioni intestinali e della loro riparazione era ormai avviata. L'operatività chirurgica incominciava ad interessare, attraverso le prime esperienze la cavità cranica. Solo la cavità toracica rimaneva al di fuori della portata del chirurgo. Le esperienze militari di traumi cavitari, e in particolare di quelli addominali,

erano ancora legate ad atteggiamenti attendistici e di disponibilità di locali ospedalieri di retrovia per il loro trattamento. Marro, in linea con la pratica della Clinica Chirurgica di Antonio Carle, pioniere in Italia della chirurgia addominale in cui si era formato, intuisce la necessità di intervento per queste patologia il più rapido possibile. Di conseguenza per le condizioni di operatività del tempo unica soluzione possibile è l'avvicinamento estremo del luogo di intervento terapeutico il più vicino possibile al fronte. L'organizzazione di una prima Unità Chirurgica, rapidamente triplicata, è coronata da risultati molto incoraggianti dal punto di vista clinico. Parallelamente altre esperienze vengono fatte secondo questo orientamento e in particolare viene ricordata quella del chirurgo francese Henry Barnsby sul fronte franco-tedesco. Il nuovo atteggiamento chirurgico nei confronti dei tramatismi di guerra sarà supportato ulteriormente dagli studi sullo shock condotti sui campi di battaglia dai medici militari anglo-americani favorendo l'introduzione del concetto di rapidità di azione nella stabilizzazioni delle condizioni di circolo e del trattamento delle lesioni anatomiche traumatiche.

Abstract

During the last decade of the nineteenth and early twentieth century, surgery came into the cavities of the body, thanks to the conquest of aseptics techniques, the pain control, and instrumentation for controlling bleeding in the operative cavity. At the middle of the first decade of the new century, was underway the understanding of the pathophysiologic mechanisms of intestinal lesions and their repair. The surgical operation also began to interest, through the first experiences, the cranial cavity. Only the thoracic cavity remained outside the reach of doctors. The military experiences of treatment of cavitary trauma, and particularly in abdominal ones, were still linked to attitudes of waiting and availability of rear hospitals for their treatment. Marro, in line with the practice of the Surgical Clinic of Antonio Carle, pioneer in abdominal surgery in Italy, was aware of the need to operate as quickly as possible. Consequently, for the applicability conditions at that time, the only viable solution was the approach as close as possible to the line of fire. The organization of a first surgical unit achieved very encouraging results from a clinical point of view. Shortly after, the Units were tripled. At that same time, other experiences were made according to this orientation, and in particular we recall the activity of the French surgeon Henry Barnsby on the Franco-German front. The new surgical approach to war traumas will be further supported by studies on the shock conducted on the battlefields by Anglo-American military physicians, promoting the introduction of the concept of a rapid action for the stabilization of circulatory conditions and the treatment of traumatic anatomical lesions.

Anche nel calendario dei lavori di quest'anno, in seguito all'impegno assunto dall'Accademia, una seduta scientifica viene dedicata al ricordo delle vicende sociali e politiche che un secolo fa condussero il nostro Paese in guerra con il pesante coinvolgimento di tutta la nazione. Abbiamo imparato come le guerre, pur nella loro tragica realtà, possono anche essere spunto di progresso e perfino di stimolo al miglioramento delle condizioni sociali. Questa crudele fonte di esperienza, nell'ambito della medicina, ha fatto scrivere un po' cinicamente a qualcuno che la storia della chirurgia e della traumatologia quanto delle guerre del passato, furono scritte più con il sangue dei soldati che con l'inchiostro dei libri⁽¹⁾. E naturalmente noi continuiamo ad imparare dai conflitti e dalle guerre che man mano si succedono. Un esempio, ignorato dalla letteratura, di esperienze avanzate di cura e assistenza ai feriti, riguarda l'opera del chirurgo torinese Andrea Marro, socio ordinario della nostra Accademia, già allievo ed aiuto di Antonio Carle, prestata nei pressi del fronte che si rivelò a conti fatti, un effettivo progresso in termini di efficienza e di positività di risultati.

Dopo la fine del conflitto, cento anni fa, finalmente si capì che la sopravvivenza dei feriti gravi era correlata direttamente alla rapidità dell'intervento per la stabilizzazione delle loro condizioni. Nozione per noi oggi quasi intuitiva ma che fu conquistata poco a poco, come fosse una vera battaglia e con tante perdite. Andrea Marro (1872-1951) giunse richiamato in territorio di operazioni belliche, con il grado di Maggiore, come riconoscimento della libera docenza in clinica chirurgica e di una carriera professionale che lo aveva portato ad essere aiuto della clinica chirurgica diretta da Antonio Carle. Inizialmente gli fu affidato l'incarico di Consulente Chirurgo della II Armata che lo portava a frequenti ispezioni nei territori del medio Isonzo in cui essa era dispiegata. Le vicende sanitarie del chirurgo torinese vennero da lui raccolte in una pubblicazione abbastanza dettagliata e ricca di documentazione clinica che vide la luce nel 1921.

Certamente l'esperienza clinica di Andrea Marro, basata sulla consapevolezza delle possibilità di successo del trattamento chirurgico delle lesioni addominali e intestinali, come da anni si praticavano alla scuola di Antonio Carle, giocarono un ruolo determinante a scardinare i superati concetti di astensionismo nell'ambito dell'operatività di guerra ancora dominanti nelle indicazioni e nei regolamenti delle Direzioni di Sanità e dello Stato Maggiore. Nel corso del primo decennio del XX secolo le basi fisiopatologiche della chirurgia moderna erano state ormai solidamente gettate. Le scuole parigine e viennesi in particolare avevano contribuito in modo significativo, nei due decenni a cavallo del secolo, a definire linee operative chirurgiche standardizzate.

Diverse le conoscenze sulla fisiopatologia dello shock, ancora limitata solo agli aspetti teorici-sperimentali prima del conflitto, che proprio nel corso dell'esperienza bellica sia per le innumerevoli osservazioni fatte sui campi di battaglia da medici e ricercatori mobilitati nei servizi sanitari militari, sia per gli studi di gruppi ad hoc, come l'«Investigation Committee of inquiries into surgical shock and allied conditions» presieduto dal fisiologo Ernest Henry Starling, si arricchirono di osservazioni cliniche che allargarono notevolmente la comprensione di questa reazione vasomotoria e metabolica⁽²⁾. La guerra, anche in questo campo, rappresentò un'opportunità primaria di osservazioni e di studi che furono condotti con metodo rigoroso e scientifico⁽³⁾.

Nei confronti dei traumatismi gravi e gravissimi che interessavano la cavità addominale alla vigilia della guerra prevalevano due orientamenti. Da un lato i chirurghi "civili" sottolineavano con forza la necessità dell'intervento chirurgico nei tempi più rapidi possibili, naturalmente praticato negli ospedali dove i feriti di questo genere erano un'eccezione⁽⁴⁾, e dall'altra i chirurghi militari, come il generale Edmond Delorme, decano dei chirurghi militari, che sconsigliavano con altrettanta fermezza la laparotomia esplorativa, soprattutto in ospedali di fortuna⁽⁵⁾. Andrea Marro era assai bene al corrente delle posizioni in merito espresse dalla letteratura militare che egli sintetizzò nelle pagine introduttive del suo libro, con il titolo "Unità chirurgiche leggere dislocate in prima linea", in cui dice: «La chirurgia internazionale si interrogava come trattare i feriti. In particolare le ferite addominali, se trattarle, quando trattarle e naturalmente anche dove trattarle.

I dati statistici delle guerre precedenti videro molti schierati contro l'intervento»⁽⁶⁾.

Marro come consulente chirurgo della II Armata, esaminando numeri e relazioni dei vari ospedali e dei gruppi dipendenti dall'armata, si rese conto che il dato contraddittorio di una scarsa presenza di ricoverati con sequele di ferite addominali, toraciche o craniche, mascherava la tragica realtà che tali feriti non giungevano neppure alle sezioni di Sanità nelle immediate retrovie. Semplicemente morivano prima.

La convinzione derivata dall'esperienza professionale nella grande chirurgia addominale che la rapidità di intervento garantiva le maggiori probabilità di successo, lo indussero ad agire sull'unico punto della catena di trattamento dei feriti in guerra passibile di un sostanziale miglioramento. Portare la camera operatoria in prima linea e non esporre così il ferito, in stato di grave shock, ad un penoso viaggio di trasferimento spesso della durata di molte ore.

Nella costruzione del suo piano d'azione Andrea Marro trovò un valido aiuto nel delegato della II Armata della Croce Rossa (ingegner Boccardo) che agevolò la raccolta del materiale dai magazzini dell'Ente per realizzare un gruppo chirurgico mobile dotato di tutta l'attrezzatura necessaria per eseguire numerosi interventi chirurgici complessi in sequenza, in grado di essere indipendente e di poter operare in luoghi di fortuna nei pressi del fronte. Fu necessario anche l'aiuto di benefattori privati, industriali biellesi e torinesi, e la famiglia Erba in particolare, per finanziare completamente la realizzazione dell'iniziativa. Vale la pena citare a titolo di nota, i frequenti contributi elargiti per l'assistenza ai soldati al fronte di industriali e famiglie facoltose, spesso legate da vincoli d'affari con l'Esercito per forniture e commesse. La ditta farmaceutica Carlo Erba, sostenitrice dell'impresa di Marro, era dal 1906 di proprietà di Anna Brivio vedova di Carlo Erba e le figlie Carla, sposata al conte Giuseppe Visconti di Modrone e Lina sposata al conte Castelbarco. Insieme al consistente finanziamento per i suoi gruppi chirurgici avanzati, Andrea Marro, ottenne nell'organico del suo Gruppo l'assegnazione del giovane Capitano di Commissariato Giuseppe Visconti di Modrone, marito di Carla, che vi rimarrà in forza per tutto il periodo di operatività del Gruppo. Questa prima unità chirurgica avanzata operò dal 18 maggio 1917 al 24 giugno nei pressi della cittadina di Plava, nei baraccamenti di Zagora a soli trecento metri dal fronte. Con lo spostamento del fronte anche l'unità chirurgica mutava la collocazione. Nel testo pubblicato da Marro nel 1921 sono elencate con esattezza le varie sistemazioni logistiche dell'ospedaletto da campo, le caratteristiche dei luoghi, i dettagli dell'organizzazione per garantirne il funzionamento, le soluzioni adottate ad esempio per rendere igienicamente più sicura la camera operatoria di fortuna, o altri dettagli tecnici circa la preparazione del materiale. E naturalmente pagine e pagine di dati, di statistiche che mostrarono risultati clinici molto incoraggianti, sebbene del tutto attesi dal chirurgo torinese. Nell'ottobre del '17 il ripiegamento dopo Caporetto segna un periodo di crisi anche per il Gruppo di Marro. Vennero persi quasi tutta la strumentazione, il materiale sanitario nonché tutti i documenti clinici relativi a quel periodo. Rapidamente Marro, con il sostegno della famiglia Erba, riuscì a coinvolgere l'Associazione Laniera Italiana, l'Associazione Serica e facoltosi privati cittadini di Torino e Milano che consentirono di acquistare per 15.000 lire una intera camera operatoria, l'arredo per una camera di preparazione all'intervento, un'infermeria, una cucinetta e dormitori. Con i residui di queste donazioni Marro fece fronte alle spese non contemplate dai regolamenti di dotazione delle unità sanitarie per 14 mesi.

Nel frattempo il successo operativo dell'Unità Chirurgica Avanzata, riconosciuto dalla Direzione di Sanità della II Armata, suscitò l'interesse della Direzione di Sanità della IV Armata dislocata sulle Dolomiti del fronte orientale, che era carente di strutture per l'assistenza sanitaria. Il "Gruppo" di Marro venne affidato al nuovo Comando con l'impegno di implementarlo con altre tre unità dipendenti dal "Gruppo", definite "Posti Chirurgici Avanzati". Sanità e genio militare misero a disposizione il materiale logistico per le tre unità dipendenti, mentre il materiale sanitario venne acquistato ancora una volta con i fondi degli Industriali. Venne inoltre donato dalla città di Torino un apparecchio radiologico mobile del tipo Cavalerleone. Dopo una sosta forzata dovuta al drammatico ripiegamento dopo Caporetto, il primo impiego operativo del Gruppo Chirurgico Avanzato, completo delle sue tre Unità, avvenne sulle pendici del monte Selišče, acquartierato in una galleria scavata nella roccia. I tre "Posti chirurgici avanzati" furono sistemati a quota più alta, a 1186, sul monte Mrzly, anch'essi riparati in grotte. Naturalmente venne rinforzato l'organico medico e degli altri dipendenti dell'intero Gruppo. Senza entrare nei dettagli dei numerosi trasferimenti del Gruppo chirurgico, questo nel suo complesso, seguendo l'andamento del fronte, l'intensità dei combattimenti e delle controffensive ebbe sei dislocazioni.

I risultati clinici del Gruppo avanzato furono così interessanti che presto le statistiche compilate dal Comandante Marro furono conosciute al di fuori delle Direzioni di Sanità dell'Armata, e catturarono l'attenzione di molte personalità, come l'ispettore medico principale della Croce Rossa, Paolo Postempsky, professore di clinica chirurgica a Roma, o il colonnello medico Davidson capo dei servizi sanitari americani alleati. Essi vollero conoscere dal vivo l'iniziativa di Marro e giunsero in tempi diversi fino al fronte per osservare il nuovo modo di organizzare il soccorso ai feriti messo in opera dal Maggiore Marro. L'ufficiale americano fu così interessato dai risultati esposti dal chirurgo italiano che in via ufficiale, attraverso l'Intendenza Generale italiana, richiese una dettagliata relazione scritta a Marro del suo operato. Certamente i tempi, allo scoppio del conflitto, erano maturi per indurre nuovi comportamenti e innovative indicazioni chirurgiche nei confronti dei feriti "cavitari" (e non solo addominali) e abbandonare definitivamente l'atteggiamento attendistico gravato da una mortalità spropositata. Ciò che distinse l'opera di Marro rispetto ad altre situazioni fu il suo carattere organico, pianificato e con caratteristiche operative "militari" ben precise. Non si trattò solo di mettere in opera le indicazioni di tecnica che ormai circolavano negli ambienti chirurgici avanzati non militari prima dello scoppio della guerra, come avveniva ad esempio nella clinica

chirurgica di Torino di cui Marro era uno degli aiuti, ma la definitiva presa di coscienza che il tempo entro cui avveniva l'intervento era di per se elemento determinante nel decorso del malato. Il Maggiore Andrea Marro e i suoi ricevettero encomi ufficiali; egli fu decorato con medaglia d'argento al V.M. e promosso sul campo tenente colonnello. È interessante notare che le altre esperienze, su altri fronti di guerra, orientate nella stessa direzione non seppero tradurre le nuove idee interventistiche sui traumi cavitari in termini organizzativi e operativi così efficaci. Sono stati pubblicati recentemente i manoscritti delle esperienze chirurgiche che fece sul fronte franco-tedesco il Maggiore Henry Barnsby, professore di clinica chirurgica a Tour, e del suo gruppo che, con numeri assai più piccoli rispetto a Marro, ripeté la stessa esperienza e ottenne gli stessi risultati⁽⁷⁾. Un'ulteriore conferma sulla necessità di rapido intervento nei traumi gravi, fu portata dal chirurgo francese Pierre Santy e dai suoi collaboratori che pubblicarono nel 1918 uno studio statistico sulla sopravvivenza dei feriti sul campo di battaglia con lesioni cavitari. La mortalità variava dal 10%, nel caso di intervento eseguito nella prima ora, ad un drammatico 75% nei feriti trattati dopo le dieci ore.

Entra così definitivamente nell'esperienza traumatologica generale, in guerra e non, la necessità di fare presto e stabilizzare appena possibile il ferito⁽⁸⁾. Tuttavia la teorizzazione di queste esperienze avvenne molto tempo dopo, nel 1970, ad opera del chirurgo ortopedico americano R Adams Cowley⁽⁹⁾, anche lui con un passato sui campi di battaglia come chirurgo militare nella guerra di Corea, che coniò, per questo fugace intervallo di tempo utile ad ottenere i migliori risultati di sopravvivenza un'espressione molto efficace: *Golden Hour*; uno spazio labile tra la vita e la morte⁽¹⁰⁾. Questo concetto fu successivamente modificato nel corso del tempo in *Platinum half-an-Hour*, o addirittura *Platinum ten*, per indicare la stretta correlazione tra il tempo e gli effetti dello shock. Tuttavia le radici concettuali e le basi storiche della "Golden Hour" sono saldamente radicate sulle pendici delle Montagne della Grande Guerra, ad opera del "Gruppo Chirurgico Avanzato Andrea Marro".

BIBLIOGRAFIA

1. Schupfer F. *Conquiste ed aspirazioni della medicina di guerra: discorso inaugurale letto nella sala di Luca Giordano, nel palazzo mediceo Riccardi il 5 novembre 1917*. Ediz. Annuario 1917-18 del R. Ist. di studi superiori in Firenze, 1917, Firenze.
2. Cannon, W.B. *The course of events in secondary wound Shock.*. JAMA, 1919;70:611-618.
3. Fraser J, Cowell E M. *Clinical study of blood pressure in wound conditions*. JAMA, 1918;70:520-621.
4. Laurent O. *Clinique chirurgicale: anatomie, diagnostic, traitement, opérations*. Masson, 1909, Paris.
5. Delorme E. *Précis de chirurgie de guerre*. Masson, 1917, Paris.
6. Marro A. *Unità chirurgiche leggere dislocate in prima linea. Campagne 1916-17-18*. SAE, 1921, Torino.
7. Barnsby H. *Note sur 28 plaies pénétrantes viscérales de l'abdomen, traitées par la laparotomie immédiate (15 guérisons)*. In "Upsala University Library, the Waller Manuscript Collection". 2015. <http://waller.ub.uu.se/13345.html>.
8. Santy P, Moulinier M, Marquis D. *Du shock tramatique dans les blessures de guerre: analysis d'observations*. Bull Mem Soc Chir Paris, 1918;44:205.
9. Scalea M T. *R Adams Cowley*. Trauma, 2015;17: 7-78.
10. Bledsoe B E. *The Golden Hour: fact or fiction?*. Emerg Med Serv, 2002;31:105-111.

**THE GOLDEN HOUR: DALLE TRINCEE DEL CARSO AI
MODERNI TEATRI DI GUERRA. “MANAGEMENT OF MASS
INCIDENT IN WAR ZONE”**

B. Gen. Marco Liccardo MD

Head of Emergency and Surgery Department . Italian Army Hospital of Rome
"Celio", Piazza Celimontana 50, 00184 Roma
Mail: marco.liccardo@esercito.difesa.it

Parole chiave: *Golden Hour*
Incidente di massa
Zona di guerra
Esercito italiano

Key words: *Golden Hour*
Mass incident
War zone
Italian army

Riassunto

L'organizzazione delle risorse sanitarie in “war zone” deve tenere conto delle specificità legate al teatro operativo e delle acquisizioni più recenti della medicina in modo da garantire il massimo livello di assistenza al personale impegnato in operazioni militari. Questo dato, in analogia a quanto occorso in occasione degli eventi bellici del secolo scorso ed in particolare nella prima guerra mondiale, ha determinato anche adeguamenti delle strutture e delle metodiche della sanità militare in prima linea, ora come allora, nella assistenza al personale militare e, ove occorra, alla popolazione civile. Nella gestione delle emergenze in questo delicato settore, a differenza della normale organizzazione in ambito civile, è necessario condividere problemi e soluzioni, sia in tempi che in luoghi diversi, con colleghi di diversa nazionalità oltre che di diversa specializzazione. Ciò determina la necessità che l'approccio al paziente sia realmente multidisciplinare. In tale contesto anche il concetto

di "Golden Hour" è stato rivisitato ed attualizzato dalla dottrina pubblicata.

Abstract

The organization of medical facilities in the "war zone" must consider all the particular factors associated with the operating environment while at the same time providing a level of personal military assistance involved in military operations appropriate to modern medical acquisitions. In the past, for example during the World War (1915-1918), changes in weapons have led to the upgrading of the organization and management of healthcare facilities, in particular the event of the highest victims, but also in terms of treatment of wounds. Managing this type of incident needs a different approach comparing to is usually happening in civilian organization. These differences are clear considering the necessity to cooperate with colleagues coming from different nations and often with different specializations. In this case, the concept of "Golden Hour" has been developed in a substantial update. The Italian Military Health Service, as result of its renewed involvement in multinational military operations, is concerned with finding new solutions from the point of view of management, clinic and surgical techniques in this kind of casualties.

La Sanità Militare dell'Esercito Italiano, in linea con la evoluzione dell'impegno delle FF.AA. al servizio del Paese in ambito internazionale, ha riscoperto la propria vocazione nella cultura della emergenza sviluppando così, oltre alla ben nota componente in territorio nazionale, anche la capacità di esprimere "assetti campali" impiegabili nelle varie ipotesi operative.

L'assistenza nella cosiddetta "war zone", oltre alle consolidate procedure sanitarie, deve necessariamente tenere conto delle fondamentali caratteristiche della chirurgia di guerra. Massa Ambiente Essenzialità costituiscono gli elementi ed al tempo stesso le linee guida dell'intervento in zona di operazioni.

Introduzione

La storia della medicina assegna alla chirurgia di guerra un posto di assoluto rilievo.

Ippocrate nel 400 a.C. affermava: "chi vuol essere chirurgo deve prima andare in guerra". Molte delle innovazioni tecnologiche, dall'uso del torniquet alla introduzione del "triage" quale metodica di inquadramento e selezione dei pazienti ormai adottata nei D.E.A. di tutto il mondo, nascono infatti da idee e necessità dei chirurghi militari. Nomi illustri della moderna chirurgia ortopedica (da Kuntscher a Hoffman) hanno ideato dispositivi divenuti di uso corrente nella pratica clinica, per esigenze legate alla traumatologia bellica.

Persino la "Mayo clinic" prestigiosa istituzione della medicina nota in tutto il mondo, nasce dall'impegno di una famiglia americana (W.W.Mayo padre ed i suoi 2 figli fondatori della prima) nel settore dell'assistenza in campo bellico nella seconda metà del 1800.

Il rinnovato e stabile impegno dell'Italia in missioni internazionali di *peace enforcement*, di *peace keeping* e di soccorso in caso catastrofi naturali, ad esempio il terremoto ad Haiti, è sempre stato caratterizzato da una forte impronta umanitaria.

L'esercito italiano ha pertanto impiegato oltre ai consueti assetti tattici, costantemente, assetti della sanità militare che si è trovata conseguentemente ad operare in condizioni ambientali logistiche nuove e ad affrontare nuove patologie in relazione alle nuove modalità di offesa.

Occorre premettere che il management del trauma in zona di operazioni è influenzato da caratteri fondamentali che raramente si riscontrano nella normale pratica clinica.

Massa ambiente ed essenzialità sono i fattori che influenzano in maniera determinante e non modificabile il nostro agire. Tali fattori sono comuni, in parte, solo alla medicina delle catastrofi con la quale il confronto ed il concorso in operazioni di soccorso è stato e resta fondamentale. Ecco dunque la necessità di individuare i settori suscettibili di modifica al fine di intervenire laddove la possibilità di migliorare il risultato finale è davvero concreta.

Circa cento anni fa durante la Grande Guerra (la prima guerra mondiale), l'impiego delle artiglierie fece emergere per la prima volta in maniera evidente la prevalenza e la rilevanza delle ferite da esplosione rispetto alle ferite da arma da fuoco fino ad allora dominanti. Oggi come allora nuovi mezzi di offesa, i cosiddetti IED (Improvised Explosive Devices), hanno determinato la prevalenza di lesioni da essi causate.

Nei fatti altri cambiamenti hanno cambiato l'approccio complessivo alla traumatologia nella cosiddetta "war zone". Possiamo infatti osservare come, oltre alla tipologia delle lesioni, negli ultimi decenni siano profondamente cambiati altri fattori fondamentali come la logistica, l'approccio clinico ed anche, infine, il "timing" nel trattamento delle lesioni.

Tipologia delle Lesioni

Il già ricordato esordio degli I.E.D. ha modificato la prevalenza delle lesioni riportate nei diversi teatri operativi. Le lesioni da arma da fuoco sono andate diminuendo così come è utile ricordare che nel passato si sono ridotte fino a scomparire le lesioni da punta e taglio.

Le lesioni da I.E.D. interessano prevalentemente gli arti inferiori. In relazione alle tempestive modifiche delle protezioni sia individuali che di reparto come anche dei mezzi di trasporto, abbiamo assistito alla riduzione di lesioni che avevano come esito frequente l'amputazione. Patologie emergenti sono invece lesioni dell'arto inferiore, come le fratture bilaterali di calcagno, che un tempo erano appannaggio della patologia da precipitazione dall'alto.

Logistica

Il diversificato impegno sui molteplici scenari internazionali, dall'estremo oriente (Timor Est) fino al centro America (Haiti in occasione del terremoto) ha reso obbligatorio l'adeguamento della logistica, anche per il comparto sanitario, a nuove situazioni nelle quali i sistemi di recupero e trasporto del ferito potessero avvalersi dello spazio aereo con l'uso di vettori prevalentemente ad ala rotante. Tali adeguamenti hanno reso possibile lo sviluppo della Medical evacuation (cosiddetta Medevac) tra i vari livelli dei presidi sanitari (i cosiddetti Role) fino a configurare assetti predisposti per il soccorso avanzato (Forward Medevac) per il trasporto all'interno del teatro operativo tra un livello e l'altro (Tactical Medevac) o il rimpatrio verso la struttura principale in patria, per l'Italia il Policlinico militare di Roma, (Stratevac).

Approccio clinico

Nel corso dell'ultimo ventennio del XX secolo si è affermata la dottrina della cosiddetta Golden Hour.

Come molti autori hanno sostenuto, più che un termine "cronometrico", tale dottrina ha avuto l'indiscusso merito di focalizzare l'attenzione degli operatori sulla necessità di portare il più presto possibile le cure al paziente traumatizzato partendo dall'analisi dei caduti nei vari teatri operativi. Indagini successive, più analitiche, hanno evidenziato come molti dei decessi fossero da imputare ad emorragia massiva.

Pertanto dal concetto rigido di Golden Hour si è rimodulata la linea dei soccorsi secondo la regola del cosiddetto "10 - 1 - 2" dove 10 rappresenta l'obiettivo di controllare l'emorragia ed il circolo utilizzando figure non necessariamente sanitarie entro i primi 10 minuti (i cosiddetti ten platinum minutes); 1 l'obiettivo di fornire uno sgombero assistito da sanitari entro 1 ora dall'evento ed infine 2 le ore entro le quali praticare la chirurgia nella struttura sanitaria adeguata.

Pertanto dalla rigida regola della Golden (1 one) Hour si sta concettualmente evolvendo attraverso la regola del "10 - 1 - 2" fino al futuro dove presumibilmente si affermerà il concetto di "Early Appropriate Care" (E.A.C.) dove resta ferma la centralità nella rapidità

del soccorso ma si focalizza anche l'attenzione sulla qualità ed appropriatezza delle cure stesse.

Timing

L'approccio al trauma grave si riconduce sempre più estesamente alla "filosofia" del "Damage control". Infatti molto più che una serie di procedure chirurgiche il termine "Damage control" rappresenta a pieno una metodologia di approccio al traumatizzato.

L'origine del termine (le procedure previste nella marina militare e nella marina mercantile per la messa in sicurezza di una imbarcazione a rischio di naufragio) lo testimonia nella maniera più chiara.

Il concetto o forse meglio la filosofia di un approccio al paziente che abbia come obiettivo quello di sostenerlo per poterlo condurre in sicurezza in un "porto" che è geografico ma anche temporale (la struttura sanitaria adeguata con le condizioni cliniche migliori) ove poter effettuare i trattamenti definitivi.

In questa ottica, che risponde adeguatamente anche alle problematiche sopra descritte (ambiente, massa, essenzialità, logistica), i trattamenti tenderanno ad essere rapidi ed essenziali ma, ovviamente, spesso provvisori ed avranno come obiettivo principale il salvataggio della vita, il salvataggio della funzione e la preparazione al trattamento definitivo differito.

E' quindi ben comprensibile in questa visione che una frattura, ad esempio, possa essere trattata in più tempi, prima con la fissazione esterna provvisoria e poi a distanza con il trattamento definitivo sia di inchiodamento che di O.R.I.F. (oper reduction internal fixation). Questo potrebbe essere oggetto di critica se attuato in territorio nazionale apparendo come una inutile "dilazione" del trattamento definitivo ma diventa un provvedimento salva vita e salva funzione che mira alla maggior tutela del paziente in relazione alle diverse condizioni già a lungo esposte.

Conclusioni

Alla luce dei cambiamenti occorsi negli ultimi decenni, del rinnovato e diversificato impiego delle FF.AA. italiane in missioni in territorio nazionale ma soprattutto al di fuori di esso, la Sanità Militare ha

riscoperto la propria vocazione originaria alla cultura dell'emergenza. I nuovi scenari di impiego ed i nuovi mezzi di offesa hanno portato alla necessità di discutere le procedure ed i protocolli consolidati confermando, che in questo, come in tutti i campi del sapere scientifico, la discussione delle certezze, il confronto con la comunità scientifica e l'apertura alle realtà che operano nel settore, sono l'indiscutibile e non negoziabile metodo per migliorare ed aggiornare le capacità di assistenza in tutti i settori anche in uno, delicatissimo, come questo.

La Sanità Militare Italiana è conscia del ruolo che è chiamata a svolgere a fianco ed a supporto delle FF.AA. ed è pronta a dare il suo contributo in termini di uomini ma anche di pensiero a questa evoluzione.

Dalla "Golden hour" nella sua originaria formulazione alla odierna schematizzazione del "10-1-2" fino al futuribile concetto di E.A.C. (Early Appropriate Care) la sfida della migliore assistenza, improntata alla filosofia del "Damage control", passa anche attraverso la valorizzazione e la collaborazione della Sanità militare con tutti gli altri protagonisti della Medicina dell'emergenza.

REGOLAZIONE DELLA METILAZIONE DEL DNA DURANTE IL DIFFERENZIAMENTO CELLULARE E LA TRASFORMAZIONE TUMORALE

Salvatore Oliviero

Professore Ordinario, Dipartimento Scienze della Vita e Biologia dei Sistemi,
Università degli Studi di Torino, Via Accademia Albertina 13, 10123 Torino
Mail: salvatore.oliviero@unito.it

Parole chiave: *Metilazione del DNA*
Cellule staminali

Key words: *DNA methylation*
Stem Cells

Riassunto

L'identità di ciascuna cellula ed il corretto programma di differenziamento sono definiti dal particolare insieme dei geni espressi in ciascuna cellula. L'organizzazione della cromatina determinata dalle modificazioni epigenetiche è fondamentale per fare in modo che in ciascuna cellula il genoma sia attivato correttamente. La metilazione del DNA, che avviene quasi esclusivamente sulle citosine che precedono delle guanine, regola l'espressione genica. Nel nostro laboratorio combiniamo tecniche di biologia molecolare e di genomica funzionale per analizzare l'epigenoma e le sue dinamiche e mediante tecniche di *gene editing* riproduciamo danni genetici per generare modelli di patologie. Le cellule staminali embrionali e la loro differenziazione in tipi di cellule definiti rappresentano un ottimo modello per comprendere il flusso di informazioni che determina il corretto differenziamento e studiare le deregolazioni che sono coinvolte in malattie umane incluso il cancro. I tumori sono caratterizzati da ipermetilazione di promotori di antioncogeni determinandone lo spegnimento e l'ipometilazione del corpo dei geni che al contrario è associata a instabilità cromosomica e correla con alta espressione genica. La metilazione del DNA è considerata una modificazione epigenetica piuttosto stabile sebbene recentemente siano stati identificati gli enzimi in grado di rimuovere le citosine metilate dal DNA. Il nostro laboratorio ha recentemente messo a

punto nuovi metodi *high-throughput* che consentono di mappare sul genoma la metilazione del DNA, i prodotti intermedi della demetilazione del DNA e misurare la regolazione della trascrizione risultante da queste modificazioni. Grazie a queste metodiche abbiamo potuto osservare, per la prima volta, che la metilazione del DNA è una caratteristica epigenetica dinamica e studiare le implicazioni di questa regolazione. Per mezzo di analisi genomiche in cellule di carcinoma del colon abbiamo potuto dimostrare che mediante alterazione del turnover della metilazione del DNA è possibile inibire la crescita di xenotrapianti tumorali anche in fase avanzata e chiarire i meccanismi molecolari responsabili di queste alterazioni.

Abstract

The identity of each cell and the proper differentiation program are defined by the particular set of genes expressed in each cell. The organization of chromatin determined by epigenetic modifications is essential to ensure that the genome is properly activated in each cell. DNA methylation, which occurs almost exclusively on cytosine that precedes guanine, regulates gene expression. In our laboratory, we combine techniques of molecular biology and functional genomics to analyze the epigenome and its dynamics and with genetic engineering techniques we reproduce genetic damages to generate patterns of pathologies. Embryonic stem cells and their differentiation in defined cell types represent an excellent model to understand the flow of information that determines the correct differentiation and study the deregulations involved in human diseases including cancer. The tumours are characterized by the hypermethylation of antioncogene promoters, resulting in their silencing and hypomethylation of the body of the genes, which on the contrary is associated with chromosomal instability and correlates with high gene expression. DNA methylation is considered to be a relatively stable epigenetic modification although recently have been identified enzymes that can remove methylated cytosine from DNA. Our laboratory has recently developed new high-throughput methods that allow DNA mapping, intermediate DNA demethylation products to map the genome and measure transcription regulation resulting from these modifications. Thanks to these methods we could observe, for the first time, that methylation of DNA is a dynamic epigenetic characteristic and to study the implications of this regulation. By genomic analysis in colon cancer cells we have been able to demonstrate that mediated DNA methylation turnover alteration is possible to inhibit the growth of tumor xenografts even in advanced stage and to clarify the molecular mechanisms responsible for these alterations.

La metilazione del DNA è la modificazione epigenetica più studiata. È costituita dall'aggiunta di un gruppo metilico alla posizione del carbonio-5 della citosina, catalizzata da metiltransferasi del DNA. Nei mammiferi si verifica prevalentemente nel contesto dei dinucleotidi CpG ed è necessaria per un corretto sviluppo. La metilazione del DNA, in particolare nelle regioni promotori ricche di CpG, silenzia l'espressione genica in maniera ereditaria. Il silenziamento trascrizionale associato a 5-metilcitosina è necessario per processi fondamentali fisiologici quali lo sviluppo embrionale, l'inattivazione del cromosoma X e l'imprinting. La mancanza di metilazione del DNA può portare a malattie genetiche, come la sindrome di ICF e modelli di metilazione aberranti si trovano nella maggior parte dei tumori umani. Nei mammiferi esistono tre principali metiltrasferasi attive del DNA, classificate in due famiglie strutturalmente e funzionalmente distinte. DNMT1 è la DNA metilasi di mantenimento, introduce un metile sul DNA emimetilato durante la replicazione e la riparazione del cromosoma. La famiglia DNMT3 comprende due membri cataliticamente attivi DNMT3a e DNMT3b, ed un membro cataliticamente inattivo chiamato DNMT3-Like (DNMT3L).

Nelle cellule staminali embrionali (ESC), la repressione della trascrizione dei geni coinvolti nello sviluppo è mediata dal complesso Polycomb. La repressione mediata da Polycomb è considerata meno permanente in quanto mantiene la possibilità di attivare rapidamente i geni nel differenziamento. È stato osservato che i promotori H3K27me3-positivi sono spesso metilati durante il differenziamento. Per studiare il ruolo di DNMT3L in ESC del topo, abbiamo effettuato lo spegnimento del gene mediante knockout. Dall'analisi genomica, abbiamo identificato geni differenzialmente metilati e abbiamo dimostrato che una frazione di questi influenza in differenziamento delle ESC. Abbiamo scoperto che DNMT3L ha un doppio ruolo nella metilazione del DNA, perché contribuisce alla metilazione nei corpi dei geni e mentre regola negativamente la metilazione nei siti di inizio della trascrizione di geni bivalenti. In particolare, dimostriamo che DNMT3L è necessario per il differenziamento delle ESC in cellule germinali primordiali (PGC)⁽¹⁾.

Recenti studi hanno dimostrato che la metilazione del DNA può essere attivamente rimossa attraverso molteplici reazioni ossidative consecutive, mediate dalle proteine TET. Ciò comporta l'ossidazione di 5mC a 5-idrossimetilcitosina (5hmC), che può funzionare come un nuovo marcatore epigenetico, o come un intermedio verso ulteriori stati ossidati; 5-formilcitosina (5fC) e 5-carbossilcitosina (5caC). Nelle cellule staminali la modificazione 5hmC è a livelli elevati, mentre il suo livello è drasticamente

ridotto nei tumori, specialmente nel CRC (cancro del colon-retto) dove regioni ipermetilate specifiche del DNA contribuiscono alla tumorigenesi. Numerosi studi precedenti hanno riportato che 5fC e 5caC potrebbero agire come veri e propri marcatori epigenetici. Infatti, un elevato numero di proteine nucleari sono in grado di riconoscere e specificamente legare queste modificazioni, anche se la loro abbondanza è relativamente bassa nel genoma dei mammiferi.

Da questo punto di vista, lo sviluppo di approcci snelli e sensibili per la rilevazione accurata di questi siti modificati a livello del genoma è diventata una chiave necessaria per facilitare una comprensione più profonda del loro ruolo potenziale nella regolazione della fisiologia e del comportamento delle cellule.

Il nostro laboratorio ha recentemente sviluppato un metodo (MAB-seq) per la mappatura e la quantificazione di 5fC e 5caC nel genoma⁽²⁾. Questo metodo mostra una maggiore sensibilità rispetto alle tecniche di purificazione affinità e la capacità di mappare direttamente le modificazioni 5fC e 5caC rispetto alle soluzioni basate su singole basi approcci sottrattivi. Nonostante la bassa abbondanza di 5fC e 5caC, la lettura diretta fornita da MAB-seq identifica queste modificazioni senza la necessità di esperimenti di sequenziamento ad alta copertura. Poiché gli stati ossidativi 5fC e 5caC sono catalizzati dallo stesso enzima e sono entrambi rimossi da TDG, un'unica analisi di sequenziamento di queste modificazioni consente una mappatura veloce dei siti genomici che subiscono la dimetilazione attiva del DNA.

Applicando MAB-seq a ESC, abbiamo fornito una mappa sull'intero genoma di 5fC e 5caC a risoluzione di singolo nucleotide. È interessante notare che abbiamo osservato un significativo arricchimento di 5fC e 5caC sui promotori di geni attivamente trascritti a causa della maggiore sensibilità della tecnica MAB-seq rispetto ai metodi di affinità. La presenza di residui di 5fC e 5caC sui promotori di geni altamente espressi ci ha permesso di rivelare una dinamica attiva di metilazione e di demetilazione su promotori attivi trascrizionali, che è mediata dall'interazione tra il DNA e le metiltransferasi⁽³⁾.

L'analisi dell'espressione della modulazione negativa di TET1 è un evento precoce che favorisce la proliferazione cellulare. Infatti, i nostri dati dimostrano che il silenziamento di TET1 nelle cellule epiteliali del colon facilita la progressione del ciclo cellulare e che la sua ri-espressione nelle cellule del colon trasformate blocca la crescita cellulare. Analisi su una coorte di 887 adenocarcinomi ha mostrato che l'mRNA di TET1 è regolato negativamente nei tumori già in fase I e questo è maggiormente evidente

nei tumori del colon-retto. Per crescere, le cellule tumorali debbono ridurre l'espressione TET1.

Abbiamo osservato che la funzione oncosoppressiva di TET1 è mediata dalla sua attività enzimatica, in quanto il mutante cataliticamente inattivo non è in grado di bloccare la crescita delle cellule tumorali. Dal punto di vista molecolare abbiamo evidenziato che TET1 regola promotori dei geni inibitori della via di trasduzione di WNT e, grazie alla sua attività ossidativa delle 5mC, induce la demetilazione di queste regioni promuovendone l'espressione⁽⁴⁾.

La metilazione dei promotori dei geni è associata al silenziamento genico, mentre la funzione della metilazione del DNA nel corpo dei geni non è ancora stata chiarita. Analisi del legame al DNA ci ha permesso di stabilire che DNMT3b si lega preferenzialmente ai corpi genici interagendo con la modificazione H3K36me3. Per comprendere il ruolo funzionale della metilazione del DNA intragenico dipendente da DNMT3b, abbiamo generato due linee indipendenti di cellule knockout DNMT3b da una linea di cellule staminali embrionali (ESC) di topo. Il sequenziamento di tutto il genoma mediante la tecnica del bisulfito (WGBS) in WT o DNMT3b^{-/-} ha rivelato una riduzione globale della metilazione genomica del DNA, con una significativa diminuzione del livello di 5mC sugli esoni e sugli introni dei geni espressi con una correlazione significativa con l'abbondanza di H3K36me3.

Durante la trascrizione, l'RNA polimerasi II (Pol II) recluta l'enzima SETD2 attraverso le regioni trascritte per la trimetilazione H3K36. Per esaminare il ruolo funzionale della metilazione del DNA dipendente da DNMT3b sui corpi genetici, abbiamo eseguito un'analisi totale RNA-seq in WT e DNMT3b^{-/-}. Questa analisi ha evidenziato un aumento significativo di trascritti criptici intragenici. L'attivazione di eventi di inizio della trascrizione criptica intragenica può essere una conseguenza dell'ingresso spurio di RNA Pol II sul corpo del gene. Per verificare questo, abbiamo eseguito l'analisi ChIP-seq di Pol II e H3K36me3 nelle cellule WT e DNMT3b^{-/-}. Abbiamo osservato un significativo aumento di Pol II legato alle regioni intrageniche se si comparano le cellule mutant per DNMT3b con le cellule WT.

Mediante una tecnica messa a punto in laboratorio per mappare i siti di inizio dei trascritti criptici, che abbiamo definito DECAP-seq, abbiamo evidenziato un aumento significativo dei siti di inizio della trascrizione nei corpi genici in cellule mutanti rispetto alle cellule WT soprattutto nei geni altamente espressi⁽⁵⁾. Questi dati dimostrano che la metilazione intragenica è un meccanismo di protezione cellulare per evitare la trascrizione di RNA

spuri con inizio all'interno del corpo del gene. Mediante la metilazione intragenica la cellula si garantisce che l'inizio di trascrizione avvenga a livello dei promotori e non al di fuori di questi. Questo sistema di salvaguardia è alterato nei tumori.

BIBLIOGRAFIA

1. Neri F, Krepelova A, Incarnato D, Maldotti M, Parlato C, Galvagni F, Matarese F, Stunnenberg HG, and Oliviero S. *Dnmt3L antagonizes DNA methylation at bivalent promoters and favors DNA methylation at gene bodies in ESCs*. Cell. 2013;155:121-134.
2. Neri F, Incarnato D, Krepelova A, Oliviero S. *Methylation-assisted bisulfite sequencing to simultaneously map 5fC and 5caC on a genome-wide scale for DNA demethylation analysis*. Nature Protocols. 2015;11:1191-1205.
3. Neri F, Incarnato D, Krepelova A, Rapelli S, Maldotti M, Anselmi F, Parlato C, Medana C, Dal Bello F and Oliviero S. *Single-Base Resolution Analysis of 5-Formyl and 5-Carboxyl Cytosine Reveals Promoter DNA Methylation Dynamics*. Cell Reports. 2015;10:674–683.
4. Neri F, Dettori D, Incarnato D, Krepelova A, Rapelli S, Maldotti M, Parlato C, Paliogiannis P, Oliviero S. *TET1 is a tumour suppressor that inhibits colon cancer growth by derepressing inhibitors of the WNT pathway*. Oncogene. 2015;34:4168-4176.
5. Neri F, Rapelli S, Krepelova A, Incarnato D, Parlato C, Basile G, Maldotti M, Anselmi F, Oliviero S. *Intragenic DNA methylation prevents spurious transcription initiation*. Nature. 2017;543:72-77.

EFFETTI DEL CAMBIAMENTO CLIMATICO SULLA STORIA UMANA

Giuseppe Sergi

Professore Emerito dell'Università degli Studi di Torino, Socio nazionale dell'Accademia delle Scienze di Torino, Via S. Ottavio 20, 10124 Torino
Mail: giuseppe.sergi@unito.it

Parole chiave: *Storia*
Cambiamento climatico
Fonti

Key words: *History*
Climate change
Sources

Riassunto

Il clima e la latitudine hanno ovviamente influenzato la vita degli uomini nelle diverse zone del mondo. Di altro tipo è l'incidenza dei cambiamenti climatici complessivi: in base a questi gli studiosi hanno classificato le diverse ere del passato e, al loro interno, periodi circoscritti. I cambiamenti sono dovuti o a cause naturali (variazioni dell'irradiazione solare, temperatura degli oceani, eruzioni vulcaniche, terremoti, tsunami) o a interventi umani. Gli eventi naturali possono avere effetti permanenti sul clima e sull'insediamento umano, oppure causare modifiche di breve durata. L'incidenza dell'attività umana è massima dopo la rivoluzione industriale, e in particolare dall'inizio del secolo XX si riscontra l'«effetto serra», con aumento della temperatura. Il precedente periodo caldo (o meglio tiepido) fatto tradizionalmente coincidere con il medioevo, è oggi ridimensionato dagli studi: comunque non è paragonabile con il riscaldamento odierno. Molte informazioni si ricavano dall'archeologia, ma anche dalle fonti scritte. Risulta che, per i secoli più lontani da noi, abbiamo dati contraddittori anche su periodi limitati: gli storici possono dunque documentare fasi brevi e alternate di freddo e di caldo, forniscono informazioni preziose, ma non sono in grado di individuare tendenze né di formulare previsioni.

Abstract

Climate and latitude have of course influenced the people lives in different parts of the world. Of the other type is the incidence of global climate change: according to these, the academics have classified the different eras of the past and, within them, circumscribed periods. Changes are consequence of natural reasons (changes in solar irradiation, ocean temperatures, volcanic eruptions, earthquakes, tsunamis) or human operations. Natural events can have permanent effects on climate and human settlement, or cause short-term changes. The incidence of human activity is highest after the industrial revolution, and in particular since the beginning of the 20th century, the "greenhouse effect" is experienced, with temperature increase. The previous warm (or rather tepid) period traditionally associated with the Middle Ages, is now reduced by the studies: anyway it is not comparable with today's heating. Many informations are gathered from archeology, but also from written sources. It results that, for centuries further away from us, we have contradictory data even on limited periods: historians can therefore document short and alternate phases of cold and hot, provide valuable information but are unable to identify trends or make previsions.

Dalla metà del secolo XX è diventato normale, per gli storici, tener conto della diversità più o meno stabile di clima nel ricostruire la storia delle varie regioni del mondo: una diversità di cui è ovviamente protagonista la latitudine. Il discorso è tuttavia più complesso e articolato – e storiograficamente *in fieri* - se ci si occupa di «cambiamento» climatico.

Nell'analisi dei diversi sviluppi di civiltà, in anni recenti, si è dato maggior peso ad altri fattori. Ad esempio Alfio Cortonesi e Luciano Palermo⁽¹⁾, interrogandosi sulle cause che hanno determinato il decollo economico europeo fra antichità ed età moderna, pur in presenza di grandi civiltà orientali, ne hanno individuate quattro, non dipendenti dalle modifiche del clima: la laicità delle istituzioni pubbliche; un'ideologia religiosa sostanzialmente omogenea; una concezione «alta» del diritto e della sua autonomia; il latino come «grande lingua imperiale», comune come lingua dotta e rituale e al tempo stesso pronta a frammentarsi per adattarsi a esigenze locali e a linguaggi settoriali.

A livello macrostorico - e con particolare attenzione all'ambiente - i cambiamenti climatici hanno invece ovviamente avuto un grande peso sulla storia umana. Un arco cronologico molto esteso, dalla fine del «massimo glaciale» (11.500 anni fa)⁽²⁾ a un presente inquietante (è di questi giorni la notizia giornalistica della morte in meno di un anno, per il 67%, della barriera corallina a nord-est dell'Australia), consente di riflettere su qualche elemento di periodizzazione e di formulare alcune considerazioni, scelte fra le più problematiche.

Il passaggio di maggior incidenza storica entro gli ultimi 10.000 anni, cioè entro l'era geologica definita olocene, è senza dubbio la rivoluzione industriale. Questa transizione ha indotto ad aggiungere un termine diverso per l'era geologica più vicina a noi: dalla fine del Novecento comincia a diffondersi la definizione di «antropocene», ma già dalla fine dell'Ottocento Antonio Stoppani (padre della geologia italiana e socio dell'Accademia delle Scienze torinese) sostenne che eravamo entrati nell' «era antropozoica»⁽³⁾. Questa ulteriore partizione dell'olocene si presta a obiezioni: come negare, infatti, che le attività umane erano condizionanti già negli anni precedenti, se non per il clima certo per l'ambiente?

Prendiamo atto, in ogni caso, che per la climatologia storica la nozione di antropocene si è largamente affermata. Si sottolinea che prima della rivoluzione industriale e dell'antropocene i mutamenti climatici erano dovuti soltanto a «forzanti naturali», quelli a cui ha fatto cenno, in questo convegno, Federico Spanna: la geometria orbitale, l'attività solare, i vulcani. Un «massimo astronomico di insolazione» si è avuto circa 6000 anni fa (periodo dell'*optimum* termico)⁽⁴⁾.

Il più famoso storico del clima è stato Emmanuel Le Roy Ladurie, che nel 1967⁽⁵⁾, sulla base di vari indicatori - e pur con grande attenzione per le differenze regionali - propose la seguente cronologia per l'Europa dal medioevo in poi:

- un moderato *optimum* nei secoli intorno al Mille
- una piccola età glaciale nel Due-Trecento
- una successiva risalita di temperatura
- un'altra età glaciale fra 1580 e 1850
- il riscaldamento contemporaneo.

Nei decenni successivi le ricerche sono proseguite - con incremento degli scambi interdisciplinari - e ne dà conto il climatologo Luca Mercalli, presentando come relativamente miti in Europa l'età romana e il periodo medievale⁽⁶⁾.

Mercalli non nega il carattere «tiepido» dei secoli centrali del medioevo, ma lo ridimensiona, e soprattutto nega che si possa usare in funzione tranquillizzante sul presente, come se il riscaldamento globale corrispondesse a un andamento ciclico e quindi reversibile. Sul «medioevo caldo» si erano già mostrati perplessi fin dagli anni Settanta del Novecento Malcom K. Hughes e Henry F. Diaz, che pervengono a un contributo molto noto nel 1994⁽⁷⁾, coinvolgendo poi, nelle loro conclusioni, Michael E. Mann e Raymond S. Bradley nel 1999⁽⁸⁾. Il dibattito mostra, sì, una fase di tepore (soprattutto il secolo XI) ma certo non agli stessi livelli della parte finale del secolo XX.

Gli studi specifici tendono a dare importanza a uno dei forzanti naturali: il secolo XI corrisponderebbe a una fase di variazione dell'irradiazione solare, in grado di determinare una maggiore temperatura superficiale degli oceani. Ciò anche se alcuni indicatori, se approfonditi, risultano meno significativi di quanto si pensasse un tempo: la coltivazione della vite in Inghilterra e la transitabilità dei valichi alpini, ad esempio, non sono provate soltanto per quel periodo storico. Alcune differenze regionali sono da attribuire proprio al riscaldamento degli oceani: non a caso qualche elemento a favore del medioevo caldo, o meglio tiepido, si riscontra per le zone lambite dall'Atlantico settentrionale. Per quanto riguarda l'arco alpino, invece, non si verificano peculiarità regionali: avanzamento e arretramento dei ghiacciai hanno andamenti identici a quelli dell'Islanda e dell'Alaska⁽⁹⁾.

Gli storici attingono ovviamente ad altre competenze disciplinari - come sin dalla sua fondazione auspicava la rivista «Annales» - per valutare l'azione dei forzanti naturali. Li si giudica dallo stato di salute e dalla leggibilità stratificata dei coralli (a cui ho dedicato prima un cenno); dalla dendrocronologia, che misura ampiezza e densità degli anelli di

accrescimento degli alberi; dalla tipologia dei pollini fossili. Ma un contributo fondamentale - pur se più tradizionale per la ricerca storica - lo danno le fonti scritte: è così ad esempio che apprendiamo di invasioni di cavallette per caldo e siccità nell'873 (in Germania e in Spagna) e nel 1195 (in Ungheria e in Austria)⁽¹⁰⁾. Il numero di queste informazioni scritte (ovviamente sempre da depurare dall'enfasi e dalla capacità inventiva degli autori), aumenta dalla parte centrale del medioevo in poi: quando, alle cronache che descrivono eventi climatici, si aggiungono racconti di viaggio, relazioni su danni alluvionali e carestie, documenti che richiedono sgravi fiscali in seguito a calamità.

Tornerò fra poco su alcuni risultati desumibili dalle fonti scritte. L'aumento di temperatura successivo al 1980 ha indotto piuttosto a valorizzare il raffronto fra dati dendrocronologici, con conseguenze sulla periodizzazione in uso: non è un caso che siano da collocare a cavallo della fine del Novecento e del nuovo millennio gli studi del biologo Eugene F. Störmer e del chimico Paul Crutzen che li hanno indotti a proporre e adottare in modo convinto la definizione «antropocene»⁽¹¹⁾.

Lo sguardo rivolto al passato ha il dovere di distinguere tra fasi circoscritte (anche molto circoscritte) e tendenze.

La storiografia sul clima, successiva alla sintesi di Le Roy Ladurie, è ancora in una fase pionieristica, che privilegia la raccolta delle attestazioni rispetto all'analisi di lungo periodo⁽¹²⁾. La prima è tuttavia una premessa indispensabile per procedere alla seconda, come dimostrano le oltre 1000 pagine dedicate da Emanuela Guidoboni e Alberto Comastri all'attività vulcanica e ai terremoti nei secoli XI-XV⁽¹³⁾.

In quanti casi dopo gli 'episodi' la vita di un territorio è ripresa come prima? In quanti le modifiche causate all'ambiente hanno condizionato gli sviluppi insediativi e sociali successivi? Si pensi agli *tsunami*, come ormai sono definiti i maremoti per dare peso specifico all' 'onda' di maremoto: per il medioevo ne conosciamo due sulla costa napoletana, nel 1112 e nel 1456, e due sulla costa siciliana orientale, nel 1169 e nel 1329. Ma dobbiamo ancora compiere progressi sia sulle cause che li hanno determinati (si può trattare di variazioni generali del clima) sia sulle conseguenze che hanno avuto (e qui l'incidenza è più regionale). Certamente le modifiche territoriali e ambientali hanno prodotto effetti sul clima, ma soltanto valutazioni caso per caso possono condurre a conclusioni sulla durata di quegli effetti. Per fare un esempio recente, nel 2010 l'eruzione del vulcano islandese Eyjafjallajökull ha sì sospeso per qualche giorno il traffico aereo, ma gli effetti climatici sono stati contingenti e reversibili.

Insomma, i forzanti naturali non agiscono in modi sempre confrontabili fra loro. E' piuttosto l'effetto-serra ad apparire più inesorabile, anche se non è qui mio compito esprimermi sugli orientamenti della climatologia, quando sottolinea che durante l'olocene l'oscillazione termica è stata di 2 gradi e quando, in proiezione, prevede dai 2 ai 6 gradi in più entro il 2100⁽¹⁴⁾.

Mi limito a ricordare che si riconosce una complicità, pur blanda, di cause naturali nel riscaldamento a partire dal primo Novecento: un periodo di inattività dei vulcani fra 1890 e 1950; un aumento dell'attività superficiale del sole nel periodo 1925-1960; la forte 'memoria' delle masse oceaniche⁽¹⁵⁾.

E' più consona con il mio mestiere e con il mio compito qualche considerazione sui rapporti fra clima e società e sul possibile contributo degli storici in tema di andamenti climatici: in particolare su quel medioevo che più di altri periodi è stato oggetto di discussione. Uno sguardo d'insieme sul passato deve indurre alla massima prudenza sui rapporti causa-effetto, rapporti che non si prestano a semplificazioni, neppure per la storia degli insediamenti e neppure su scala microstorica. Basti considerare che è stato detto che nel 1000 a. C. i Germani avrebbero cominciato a migrare dalle loro terre d'origine per sfuggire al grande freddo; e, al contrario, che nel 1000 d. C. gli Scandinavi si sarebbero spostati dalla loro penisola perché la mitezza del clima aveva generato sovrappopolazione⁽¹⁶⁾.

La diffidenza metodologica degli storici verso le spiegazioni monocausali trova conferma in constatazioni come queste. E trova conferma anche in una osservazione macroeconomica sull'Europa moderna: la fase climatica particolarmente fredda fra 1580 e 1850 contiene, sì, la depressione economica del Seicento, ma anche la notevole espansione del Settecento. Una schedatura sistematica di fonti scritte è stata prodotta da una ricerca sull'arco alpino condotta congiuntamente da climatologi e storici e conclusa nel 2010⁽¹⁷⁾. Fra i dati, più abbondanti del prevedibile, emergono testimonianze che, pur isolate, appaiono in contrasto con l'idea tradizionale di «medioevo caldo». Episodi di freddo estremo e di gelo sono attestati per l'anno 852 (una moria di viti è narrata dal cronista Andrea da Bergamo); per l'inverno 1076-1077 (quello dell'attesa dell'imperatore Enrico IV all'ingresso del castello di Canossa). E ancora: una nevicata estiva con gelata di vari giorni in Emilia nel 1199; l'intero inverno 1216 in cui la superficie del Po arriva a essere ghiacciata. Poi (ma siamo già fuori dal periodo tradizionalmente considerato più caldo) fra 1350 e 1400 si avvia un raffreddamento che fa ritenere che nell'anno 1800 la temperatura invernale fosse più bassa di 0,4 gradi rispetto a cinque secoli prima⁽¹⁸⁾.

Questi dati inducono a negare che siano definibili tendenze. Perché alle soglie di quel periodo di raffreddamento riscontriamo due inverni molto miti

(1265-66 e 1278-1279); il rigidissimo inverno 1305-1306, con gelo pieno ancora ad aprile, ma anche l'estate molto calda del 1333. Successivamente troviamo un inverno molto freddo nel 1364 e un'estate molto calda nel 1374. E' provata altresì un'evidente assenza di ciclicità nell'alternarsi di alluvioni e siccità: sono attestate alluvioni con 10.000 vittime nel Torinese nel 1331 e una grave siccità nel 1333; un'alluvione del 1375 e una siccità estrema nel 1380-81⁽¹⁹⁾.

Simili variazioni (a mio avviso molto significative) rilevate ogni volta nell'arco di pochi decenni, non sono prese in esame dalla cosiddetta *Big History*, che cerca di connettere storia dell'uomo e scienze della natura. Le previsioni sono promesse come possibili e agevoli da Peter Turchin, che insegna ecologia e biologia evuzionistica nell'University of Connecticut. Turchin ha iniziato la sua attività studiando la dinamica delle popolazioni, per passare poi alla storia, a cui ha applicato modelli matematici, creando così un nuovo campo di ricerca che ha battezzato cliodinamica (*cliodynamics*), a cui è dedicata una rivista, *Cliodynamics: the Journal of Theoretical and Mathematical History* a partire dal 2010. La valutazione degli andamenti climatici del passato si cristallizza in predizioni retrospettive, per le quali Turchin conia il neologismo «retrodictions»⁽²⁰⁾.

Queste predizioni retrospettive non possono trovare d'accordo gli storici: anche se la cultura statunitense solo così pensa di 'salvare' la storia, attribuendole un'«utilità» da cui invece gli storici rifuggono volentieri⁽²¹⁾. Il riscaldamento globale del presente e del futuro è tema drammatico, ma non è argomento per i professionisti della storia: gli storici, come aveva affermato il grande medievista francese Georges Duby, devono sempre rifiutare di comportarsi da futurologi⁽²²⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Cortonesi A, Palermo L. *La prima espansione economica europea. Secoli XI-XV*. Carocci, 2009, Roma, 19-21.
2. Cancian P, Cat Berro D, Cereia D, Lombardi P, Ludovici A, Mercalli L, Sergi G, Zonato A. *Speciale progetto "Archlim": ricostruzione del clima medievale da fonti documentarie in area alpino-padana*. Nimbus. 2010; 65-66: 1-64.
3. Stoppani A. *Il Bel Paese. Conversazioni sulle bellezze naturali la geologia e la geografia fisica d'Italia*. Editrice Giacomo Angelli, 1876, Milano; Id, L'Era Neozoica in Italia. Vallardi, 1881, Milano.
4. Cancian P, Cat Berro D, Cereia D, Lombardi P, Ludovici A, Mercalli L, Sergi G, Zonato A. *Speciale progetto "Archlim"* cit.
5. Le Roy Ladurie E. *Tempo di festa, tempo di carestia. Storia del clima dall'anno mille*. Trad. it. Einaudi, 1982, Torino (l'edizione originale, con il più semplice titolo *Histoire du climat depuis l'an mil*, è del 1967, Flammarion, Paris).
6. Cancian P, Cat Berro D, Cereia D, Lombardi P, Ludovici A, Mercalli L, Sergi G, Zonato A. *Speciale progetto "Archlim"* cit.
7. Hughes M K, Diaz H F. *Was there a «Medieval Warm Period», and if so, where and when?*. Climatic Change. 1994;26:109-142.
8. Mann M, Bradley R S, Hughes M K. *Northern hemisphere temperatures during the past millennium: inferences, uncertainties, limitations*. Geophysical Research Letters. 1999;26:759-762.
9. Pfister C. *I cambiamenti climatici nella storia dell'Europa. Sviluppi e potenziamento della climatologia storica*. In Bonardi L. (ed), "Che tempo faceva? Variazioni del clima e conseguenze sul popolamento umano. Fonti, metodologie e prospettive". 2003: 19-59, Franco Angeli, Milano; Le Roy Ladurie E. *Tempo di festa* cit.
10. Le Roy Ladurie E. *Tempo di festa* cit.
11. Crutzen PJ, Störmer EF. *The 'Anthropocene'*. Global Change Newsletter, 2000;41:17-18.
12. Provenzale A (ed). *Il mutamento climatico. Processi naturali e intervento umano*. Il Mulino, 2013, Bologna.
13. Guidoboni E, Comastri A. *Catalogue of earthquakes and tsunamis in the Mediterranean area from the 11th to the 15th century*. Istituto Nazionale di Geofisica e Vulcanologia –Storia Geofisica Ambiente. 2005, Roma – Bologna.
14. Cancian P, Cat Berro D, Cereia D, Lombardi P, Ludovici A, Mercalli L, Sergi G, Zonato A. *Speciale progetto "Archlim"* cit.
15. Op. cit.
16. Le Roy Ladurie E. *Tempo di festa* cit..
17. Finanziata dalla Compagnia di S. Paolo, guidata da Luca Mercalli per la parte tecnico-climatica e da me per la parte storica (ed è la ragione per cui, pur avendo approfondito di solito altri aspetti del medioevo, ho voce in questo convegno).

18. Cancian P, Cat Berro D, Cereia D, Lombardi P, Ludovici A, Mercalli L, Sergi G, Zonato A. *Speciale progetto "Archlim"* cit.
19. Op. cit.
20. Turchin P. Toward. *Clidynamics: an Analytical Predictive Science of History*. *Clidynamics: the Journal of Theoretical and Mathematical History*. 2011; 2: 167-186; più in generale: Turchin P, Nefedov S. *Secular Cycles*. Princeton University Press, 2009, Princeton.
21. Sergi G. *Soglie del medioevo. Le grandi questioni, i grandi maestri*. Donzelli, 2016, Roma, 251-260; Id. *Antidoti all'abuso della storia. Medioevo, medievisti, smentite*. Liguori, 2010, Napoli.
22. Duby G, Geremek B. *La storia e altre passioni*. Trad it. Laterza, 1993, Roma-Bari (ed. orig. Seuil, 1992, Paris).

La verità in medicina



FILOSOFIA E MEDICINA

Nel pensiero moderno



TORINO, 20-21 APRILE 2017

Accademia di Medicina

ATTI DEL CONVEGNO

LA VERITÀ PERFETTIBILE: CLINICA E METODO SPERIMENTALE IN AUGUSTO MURRI

Alessandro Bargoni

Docente di Storia della Medicina, Università degli Studi di Torino,
Città della Salute e della Scienza di Torino, Via Genova 3, 10134 Torino
Mail: alessandro.bargoni@unito.it

Parole chiave: *Augusto Murri*
Metodologia clinica
Verità scientifica

Key words: *Augusto Murri*
Clinical methodology
Scientific truth

Riassunto

Augusto Murri dedicò tutta la sua attività di speculazione teorico-pratica della clinica ad individuare e perfezionare un metodo in grado di partire dall'osservazione del fatto empirico, inteso come sintomi e i segni presentati dal paziente, e giungere nel modo più sicuro alla diagnosi. Va anche detto a sostegno di questa impostazione programmatica dell'attività di Murri, che la medicina e la sua intelaiatura scientifica, avevano raggiunto nei primi decenni del XX secolo un grado di sviluppo che ormai garantiva in molti casi la possibilità di fare diagnosi fisiopatologiche corrette. Invece la limitatezza del sostegno tecnologico a questo processo richiedeva una inversa corrispettiva capacità di analisi e di osservazione. Il ragionamento clinico, frutto di un processo induttivo e di esercizio metodico del dubbio era quindi lo strumento utile per costruire basi sicure di conoscenza. Lo sforzo in ambito teoretico di Murri fu principalmente quello di assumere nella clinica il modello sperimentale in grado di trasformare i casi clinici singoli in modelli teorici di portata generale. Il limite del pensiero di Murri fu quello di aver sostenuto il primato dell'osservazione diretta del malato e seppa collegare concettualmente i quadri clinici con i dati del laboratorio. Infatti non ritenne mai che la fondazione scientifica della Clinica potesse rientrare

nel contesto di un'indagine sperimentale da svolgersi in laboratorio, al pari delle altre indagini biochimiche.

Abstract

Augusto Murri devoted his entire theoretical-practical speculation to the clinic and to the identification, and refinement, of a method capable of starting from the observation of the empirical fact, to reach in the safest way the diagnosis. It should also be said-in support of this programmatic approach of Murri's activity- that medicine and its scientific framework had attained such a degree of development in the early decades of the 20th century, to guarantee in many cases the possibility of making correct physiopathological diagnosis. Instead, the limited technological support of this process required a reverse proportional ability of analysis and observation. Clinical reasoning -as a result of an inductive process and the methodical exercise of the doubt- was the instrument useful in building safe bases of knowledge and always available for the clinician. Murri's theoretical effort was directed mainly to assume the experimental model in the clinic that could have transformed individual clinical cases into general theoretical models. The limit of Murri's thought was that to have supported the primacy of a direct observation of the sick person and to link conceptually the clinical frameworks to the lab data. In fact, he never took into consideration that the clinical basis of the Clinic could have been fallen within the context of experimental trial to be carried out in the laboratory, as well as other biochemical investigations.

Murri ha lasciato un'eredità ricca e forte, che tuttavia ebbe breve vita nel contesto del *ragionamento* della clinica italiana. Giacinto Viola nel 1933 in occasione della commemorazione del suo predecessore alla cattedra di Clinica Medica di Bologna, di cui però non fu allievo diretto, affermò che «la produzione più alta e attraente, di Augusto Murri, fu dedicata ai *principi direttivi ed al metodo* (nella clinica)»⁽¹⁾. I principi e il metodo di Augusto Murri erano gli strumenti di conoscenza e di analisi utilizzabili in tutti i risvolti della medicina, dall'insegnamento, alle procedure per la formulazione della diagnosi e al metodo da adottare nella ricerca scientifica. L'impiego corretto degli strumenti logici di analisi erano alla base dell'insegnamento che veniva impartito nella Clinica Medica di Bologna, diretta da Murri dall'ultimo ventennio dell'Ottocento, per la formazione del medico pratico, destinato al ricambio delle fila dei condotti delle campagne o dei medici delle «ambulanze» delle città. Quindi non una metodica per un uso raffinato, riservata esclusivamente ad un'élite destinata alla carriera accademica o alla ricerca scientifica, bensì uno strumento di indagine operativa del pratico, destinato ad operare assai spesso in solitudine o in emergenza. Contestualizzando il Metodo di Murri, alle condizioni della medicina dei due decenni, prima e dopo l'avvento del XX secolo, e alla sua modesta dimensione tecnologica si potrebbe dire che quello era l'unico strumento per giungere alla diagnosi. Molto è stato scritto sia dai moderni metodologi che dai cultori della filosofia della medicina, sul “metodo” di Murri interpretandolo come l'enunciazione filosofeggiante di un programma di indagine teorico-pratico della malattia. In tempi moderni si è partiti proprio dall'empirismo logico di Murri per ridare vita, ricostruendo una precisa linea di continuità con il passato, alla storia di un pensiero filosofico-medico iscritto nel contesto epistemologico, addirittura in una nuova branca dell'epistemologia: quella medica^(2,3,4,5,6).

L'assillante preoccupazione del Murri, lungo tutta la sua carriera di insegnante, fu rimarcare il ruolo basilare dell'esame critico-razionale dei fatti clinici per giungere ad una comprensione scientifica della malattia, e l'importanza del riconoscimento dell'errore al fine di una corretta e attenta analisi. La costante puntualizzazione dei principi direttivi del metodo orientarono i suoi interessi principalmente alla didattica, ritenendo che il compito più alto dell'insegnante fosse quello di favorire la diffusione di conoscenze già note nell'insegnamento clinico con lo scopo di creare dei buoni medici pratici.

Murri evitò, proprio in funzione di questo suo disegno, di proporre nuove scoperte e di indicare la via della ricerca del nuovo, ritenendo che la «scoperta dell'ignoto» costituisse solo secondariamente lo scopo dell'insegnamento. Il ragionamento clinico era, secondo il clinico bolognese, il mezzo per creare basi sicure di conoscenza su cui poter costruire il successivo ragionamento scientifico. Tuttavia questa non era la sola necessità impellente che legava Augusto Murri alla Clinica Medica. A partire dall'ultimo ventennio del XIX secolo, forze centrifughe comparse all'interno della medicina a seguito dell'instaurarsi di nuovi paradigmi della conoscenza, avevano compromesso seriamente il ruolo tradizionale di centralità del sapere della Clinica medica.

La medicina a partire dalla fine degli anni '70, era contrassegnata da due paradigmi posti in forte antitesi tra loro, due verità scientifiche in conflitto e entrambe in lizza per conquistare l'egemonia sulle cause di malattia. Da un lato, la teoria cellulare di Virchow in cui la sede della malattia era nella struttura elementare dell'organismo, la cellula, e questa era la diretta responsabile delle alterazioni funzionali indotte nell'organismo. Dall'altro lato, la teoria batterica in cui i microbi erano ritenuti la causa della malattia che determinavano a seconda della loro specificità. Inoltre i batteri agivano sulle cellule che erano considerate elementi passivi, come autorevolmente sosteneva Klebs⁽⁷⁾, già allievo di Virchow e successivamente tramutatosi nel suo principale avversario.

Dunque due dottrine e due verità. Questo dualismo patogenetico creava incertezza e turbamenti interpretativi nel mondo medico, come ci ricorda Giacinto Viola⁽⁸⁾ nella sua commemorazione di Augusto Murri il 18 marzo 1933. Questa disputa, che vista oggi in prospettiva storica, ci appare di importanza secondaria, fu invece realmente paralizzante per la vecchia Clinica Medica, che veniva così svuotata di interesse e di operatività.

Neanche la teoria cellulare di Virchow con la reattività delle cellule e la loro partecipazione nei processi infiammatori trovava grandi seguaci. Si cessava di studiare le reattività dell'organismo verso gli attacchi degli agenti esterni, a favore dell'interesse della sola eziologia batterica. Tutte le malattie, anche quelle la cui causa non era ancora nota, erano candidate all'eziologia batterica.

Perfino l'interesse dell'igiene stessa era limitato alla lotta ai microbi, alla messa a punto di nuove tecniche di disinfezione e all'interesse per l'ambiente sotto il profilo microbiologico, senza agire sulle cause soggettive e sociali di malattia. Tra le conseguenze del disinteresse per la clinica, per dirla con le parole di Viola, fece sì che: «si vanificano gli studi per scoprire le naturali difese dell'organismo, che da quelle cellule derivano, la

individualità del malato, il suo vario modo di reagire, le sue difese organiche. Più non si comprende come, dinnanzi alle medesime cause esterne, taluni individui ammalino ed altri no»⁽⁸⁾:

La scoperta quasi quotidiana di nuovi patogeni, portata avanti per un intero decennio, aveva condotto a conoscere tanti nuovi germi responsabili di numerose specifiche malattie, e a correlarli a quadri clinici ben differenziati. Ancora Viola, nel commemorare Augusto Murri, cerca retrospettivamente di spiegare i caratteri di quella rivoluzione che prese corpo proprio nel periodo in cui Murri intraprendeva il suo programma di insegnamento: «È evidente che in quel periodo glorioso prevalse il fattore emozionale sulla ragione scientifica, e non sono bastati 50 anni per liberare interamente i medici dalla illusione mentale che i batteri creino essi l'intera malattia, determinandone la natura, e rappresentando l'essenza del male!»

In effetti si può dire che in medicina, come in nessun altro campo del sapere, è possibile trovare la coesistenza di paradigmi in così aperta competizione tra loro, o al contrario dove addirittura il loro interscambio è così comune.

Nel passato come nel presente della medicina, è possibile incontrare spesso conflitti esplicativi, tra piani diagnostici e piani terapeutici, e parallelamente riscontrare concezioni che erano state 'vere' fino a ieri, e che spesso si rivelano 'false' oggi. Forse bisogna convenire con Thomas Kuhn che la medicina, in particolare quella a partire dagli inizi del XX secolo, non è un buon esempio di 'scienza normale', infatti in essa le controversie e le anomalie sono quasi la regola. Secondo Murri paradigma cellulare e paradigma batteriologico, rappresentano due verità parziali, che sono da coniugare tra loro attraverso un processo di inferenza per giungere ad una nuova verità che come «Tutte le nostre verità -scrive Murri- sono concetti relativi allo stato attuale delle nostre cognizioni di fatto». Fin dalla pubblicazione delle due prolusioni giovanili del 1881 «*Della scienza sperimentale*» e «*Della teoria cellulare rispetto alla clinica*», Augusto Murri mostra nella sua attività scientifica di assumere una posizione di positivista critico, fermo sostenitore dell'indirizzo fisiopatologico.

Ciò che rende l'attività e il pensiero di Murri diverso rispetto alle tendenze dei suoi colleghi clinici italiani è il marcato di indirizzo metodologico-critico, che media tra le istanze empiristiche di Antonio Cardarelli e quello filosofico-scientifico di Achille De Giovanni. L'influsso dell'opera rinnovatrice di Claude Bernard, frequentato da Murri a Parigi, fin dalla metà del secolo aveva collocato la medicina indiscutibilmente tra le scienze sperimentali, tuttavia la clinica trovava ancora difficoltà ad assumere quelle

dimensioni sperimentali in grado di trasformare i casi clinici singoli, in modelli teorici di portata generale.

Questa fu proprio la sfida raccolta da Murri che ritenne di far entrare lo sperimentalismo in clinica attraverso l'adozione di un indirizzo metodologico-critico, basato sull'analisi fisiopatologica minuziosa e dettagliata delle malattie. Secondo il pensiero di Murri, la formazione di uno spirito critico acuto, coniugato all'osservazione minuziosa e attenta, conduceva alla costruzione di uno strumento che lo studente, o il medico, dovevano utilizzare per giungere alla comprensione dei fatti complessi che manifesta la malattia nell'organismo.

Questi fatti, segni e sintomi, tutti oggetto di indagine, interessano soggetti umani, e pertanto non possono essere scomposti e sottoposti a verifica sperimentale, secondo lo schema dello sperimentalismo delle scienze come la fisiologia, ma è consentita esclusivamente un'analisi mentale volta alla loro interpretazione. In altri termini la successione degli eventi fisiopatologici deve essere puntualmente ricostruita mentalmente dal medico, per mezzo dell'osservazione empirica effettuata con spirito critico, quindi elaborata attraverso un processo induttivo, per giungere in definitiva alla comprensione dell'intero processo morboso in tal modo interpretato, appunto, con lo strumento logico, mentale. Questo atteggiamento logico-critico ricalca le caratteristiche del razionalismo cartesiano e baconiano, rammodernato, un *habitus* mentale che il medico deve acquisire. Questo metodo è dunque alla base dell'analisi di ogni fenomeno morboso che deve originarsi dall'osservazione empirica e non da ipotesi teoriche. Nelle sue "Lezioni di clinica medica" del 1905, Murri illustrò con abbondanza di esempi clinici le basi concettuali del metodo, già esposte in precedenza. Egli ribadì che le ipotesi teoriche, derivate dall'osservazione dei fatti patologici, sono da considerarsi veri esperimenti mentali.

In questo modo Murri impose un'evoluzione dello stesso pensiero positivista secondo cui l'osservazione del "fatto", era l'unico momento conoscitivo vero, orientandosi verso una interpretazione meno rozza, in cui il momento logico-razionale è l'elemento in grado di discriminare le osservazioni e determinarne la validità. In sostanza Murri riteneva l'osservazione empirica o fatto, la base di partenza per la conoscenza, secondo la classica impostazione positivista, tuttavia questa priorità prevedeva la successiva elaborazione della correlazione dei fatti, attraverso l'interpretazione logica. A sostegno di queste sue posizioni Murri cita Stuart Mill: «Pochissimi fatti sanno dire la loro propria storia senza commenti che ne svelino il significato». Questo intervento teorico sui fatti, secondo Murri, consisteva nella verifica delle connessioni e delle successioni tra i vari

elementi osservati. Critica dei fatti, esercizio metodico del dubbio, sono elementi fondamentali nella costruzione di un corretto metodo di ragionamento per la ricerca clinica o per giungere a formulare diagnosi esatte. I fatti dunque vanno individuati correttamente, dice Murri: «la prima condizione per rendere efficace un lavoro della mente è che essa sia alimentata da fatti molti e buoni».

Strumenti di discernimento tra i fatti al fine di costruire la conoscenza è il ricorso all'induzione, mentre la deduzione è via più pericolosa, più incline a condurre all'errore. Dice ancora Murri: «La deduzione in Medicina serve sopra tutto per fornire delle ipotesi più o meno ragionevoli, ma di solito la certezza non poteva esser data che dall'induzione». Queste posizioni chiariscono, come ho già detto, una presa di posizione verso un "certo" modo di intendere il positivismo scientifico, contro cui Murri si trovò in posizione polemica. Egli infatti contrappose all'immagine di un positivismo primitivo una concezione più articolata di scienza illustrata da queste sue parole: «La scienza comincia bensì dall'analisi d'un fenomeno, ma poi ne raggruppa molti, fa delle inferenze e tenta di pervenire a qualche nozione generale».

Nel trarre un bilancio sommario, *in funzione della questione del nostro Seminario sulla ricerca della "verità" nel contesto della costruzione scientifica di Augusto Murri*, è corretto sostenere l'unicità della sua posizione rispetto al pensiero dei clinici italiani, sebbene anche tra loro le posizioni non fossero particolarmente omogenee, spesso caratterizzate da aspetti individualistici.

L'insistenza con la quale Murri esalta l'empirismo, è sintetizzata dall'affermazione di Murri nelle Lezioni del 1905: «Nessuna premessa, che non resista al cimento dell'osservazione, deve ammettersi come stazione di partenza per incamminarsi verso l'ignoto». Il termine premessa in questo caso significa fatto empirico. Non bisogna infatti dimenticare che l'empirismo di Murri vide coincidere l'osservazione con la sperimentazione, quindi risulta diverso da quello di Claude Bernard. In quest'ultimo il momento, ideativo e predittivo dell'esperimento, è l'ipotesi, che ne assume il ruolo direttivo, mentre per Murri è l'osservazione stessa, sottoposta al vaglio del rigore critico, a determinarsi in esperimento. Infatti dichiara Murri nella prima conferenza del 1905: «E che cos'è uno sperimento se non un'osservazione artificiale? Ecco perché esso ha lo stesso valore dell'osservazione spontanea».

Il grande limite del pensiero di Murri, che in fondo ricalca quello più in generale della medicina italiana del tempo, fu quello di aver sostenuto il primato dell'osservazione diretta del malato e concentrare solo su questo

aspetto la ricerca clinica. Non si seppero collegare concettualmente i quadri clinici con i dati del laboratorio, in virtù di una “specificità” del malato che aveva anche una deriva etica. Va detto che Murri, pur tenendo nel giusto valore i risultati delle ricerche sperimentali fisiopatologiche derivate dallo studio dell’animale, tuttavia non ritenne mai che la fondazione scientifica della Clinica potesse rientrare nel contesto di un’indagine sperimentale da svolgersi in laboratorio, al pari delle altre indagini biochimiche.

La medicina europea nel frattempo muoveva in senso diametralmente opposto, verso l’approfondimento biochimico delle basi delle malattie e andava determinandosi, fatto del tutto nuovo, attraverso il concorso della fisica e dell’industria, una nuova visione tecnologica della medicina, foriera di grandi strabilianti risultati. Tuttavia una verità del metodo di Murri è giunta fino a noi e oggi rappresenta uno strumento potente dell’orientamento nella ricerca clinica: la statistica, che egli indicava come elemento in grado di fornire la “sanzione suprema”, ciò che Murri intendeva per vero, alle applicazioni della patologia sperimentale alla Clinica. Questa è dunque la verità che ci è rimasta oggi del metodo di Augusto Murri.

BIBLIOGRAFIA

1. Murri A. *Commemorazione del Prof. Giacinto Viola, ordinario di clinica medica generale 18 Marzo 1933-XII*, Bologna. Soc. Tipografica Già Compositori 1, 1934, Bologna.
2. Corbellini G. *Storia e teorie della salute e della malattia*. Carocci, 2014, Roma.
3. Giaretta P, Federspil G. *Il procedimento clinico: analisi logica di una diagnosi*. Piccin, 1998, Padova.
4. Federspil G, Giaretta P. *Forme della razionalità medica*. Rubbettino, 2004, Milano.
5. Federspil G, Giaretta P, Moriggi S. *Filosofia della medicina*. R. Cortina, 2008, Milano.
6. Cagli V. *Come si ragiona in medicina: il dialogo tra sapere, esperienza, logica e intuizione*. Armando, 2013, Roma.
7. Klebs E, Tommasi-Crudeli C. *Studi sulla natura della malaria*. Salviucci, 1879, Roma.
8. Viola G. *Commemorazione di Augusto Murri*. Bologna. Soc. Tipografica Già Compositori, 1934, Bologna.

**AETIUS AMIDENUS, AETII MEDICI GRAECI CONTRACTAE EX
VETERIBUS MEDICINAE TETRABIBLOS, LUGDUNI, EX
OFFICINA GODEFRIDI ET MARCELLI BERINGORUM
FRATRUM, 1549**

Serena Buzzi

Dipartimento di Studi Umanistici, Università degli Studi di Torino
Mail: serena.buzzi@unito.it

Parole chiave: *Aezio*
Biblioteca dell'Accademia di Medicina
Storia della medicina

Key words: *Aezio*
Library of the Academy of Medicine
History of medicine

Riassunto

Fra il materiale bibliografico posseduto dall'Accademia di Medicina di Torino vi sono vari testi di pregio per rarità e antichità. Fra questi il più antico è il testo di Aezio Amideno edito nel 1549. In questo contributo si offrono informazioni su questo autore e sul contenuto del suo lavoro.

Abstract

Among the bibliographic heritage of the Academy of Medicine of Turin there are many significant texts for rarity and antiquity. Among them, the oldest is Aezio Amideno's text, published in 1549. This contribution provides some information on this author and the content of his text.

L'autore e l'opera

Di Aezio Amideno, autore dei *Libri medicinales*, βιβλία ἰατρικὰ ἐκκαίδεκα, un'enciclopedia medica in 16 libri, possediamo pochissime informazioni biografiche. Fu attivo all'inizio del VI secolo, sotto il regno di Giustiniano, e l'etnonimo amideno, che leggiamo sia nei *Libri medicinales*, sia nella *Biblioteca* di Fozio¹, ci permette di identificare la sua patria nella città mesopotamica di Amida (oggi Diyarbakir). Situata sulla riva sinistra del Tigri, Amida fu fortezza dell'Impero bizantino fin dal IV secolo e teatro di una celebre battaglia combattuta nel 359, seguita dall'assedio e dalla conquista da parte dei Sassanidi. L'Amideno lasciò la città natale per studiare medicina presso l'allora fiorente scuola di Alessandria d'Egitto, dove ebbe modo di conoscere le opere di Ippocrate e Galeno e di acquisire una grande padronanza dell'arte medica nei suoi diversi campi. Tracce di questo soggiorno ad Alessandria sono conservate nei *Libri medicinales*, nei quali possiamo trovare diversi riferimenti sia alla città che, più in generale, all'Egitto. In seguito, Aezio esercitò la professione medica a Costantinopoli.

I *Libri medicinales* sono divisi in quattro sezioni (da cui *Tetrabiblon*, l'altro nome con cui è conosciuta l'opera) e offrono un quadro delle conoscenze mediche del VI secolo. Pur trattandosi di una compilazione basata prevalentemente sulle opere di Galeno e Oribasio, non manca di originalità. Inoltre, i *Libri* sono una fonte preziosa, e talvolta unica, di opere che purtroppo non ci sono pervenute: in taluni casi Aezio cita esplicitamente autori le cui opere ci sono giunte frammentarie o dei quali conosciamo soltanto il nome, e sono numerosi i passi di cui non conosciamo la fonte, in quanto non menzionata. Possiamo quindi affermare che Aezio avesse nella sua disponibilità, oltre ai testi degli autori maggiori, quali Galeno, Oribasio, Dioscoride, anche quelli di autori minori come Archigene, Rufo, Nechepso, e che ne avesse una dimestichezza tale da poterli utilizzare frequentemente.

Il confine tra medicina e magia, nell'antichità come anche nel tardo antico, è difficilmente individuabile, e anche nei *Libri medicinales* riscontriamo la presenza di pratiche magiche a scopo terapeutico, che traggono origine dalle credenze popolari e che sono altresì attestate in

¹ Bibliografo, erudito e patriarca bizantino del IX secolo. La sua opera principale, la *Biblioteca*, è uno dei massimi repertori bibliografici che ci sono giunti dall'Alto Medioevo, in cui sono passate in rassegna le opere letterarie del mondo greco.

Galeno. Il medico di Amida, infatti, dà alla sua opera medica un'impostazione razionalistica e generalmente prescrive rimedi farmacologici, ma talvolta propone l'uso di amuleti, soprattutto per quanto riguarda il concepimento e della gravidanza. Gli amuleti sono perlopiù di natura vegetale, animale e minerale, e tra le piante utilizzate figurano la peonia, la colcoquintide selvatica, il cocomero selvatico e il giusquiamo. Un amuleto da legare intorno al collo, costituito dalla radice di peonia appena raccolta, viene indicato per curare l'epilessia che insorge nei bambini; il suo uso è prescritto tre volte nei *Libri medicinales*.

Storia della trasmissione del testo. Il volume posseduto dall'Accademia

L'opera di Aezio Amideno, riscoperta ed apprezzata nel '500, come dimostrano l'*editio princeps* del testo greco e le traduzioni latine, e così pure i commenti, non cessò di essere oggetto di interesse da parte dei dotti europei. Risalgono al '600 diverse traduzioni, seppur parziali, dell'opera, ma solo nel '700 si pongono le basi per l'edizione del testo greco ancora inedito, con i lavori preparatori di Weigel e l'edizione, anche questa parziale, del nono libro a opera di Hebenstreit. Nell'800, grazie anche all'ambizioso progetto di edizione dei medici greci e latini dello storico della medicina Charles Daremberg, vengono pubblicati l'undicesimo dell'enciclopedia medica di Aezio nell'edizione di Rufo di Efeso e il dodicesimo libro. Nel '900, oltre alle edizioni, curate da Zervòs, dei libri nono, questa volta integrale, tredicesimo, parziale, quindicesimo e sedicesimo, viene pubblicata nel *Corpus Medicorum Graecorum* la prima edizione critica del testo dei libri I-VIII, opera del filologo Alessandro Olivieri. Della seconda parte dell'opera, i libri IX-XVI, i cui lavori preparatori sono stati curati dall'Olivieri, è stata annunciata, da oltre un decennio, la pubblicazione nel *Corpus Medicorum Graecorum* sotto la direzione di Antonio Garzya.

La fortuna dell'opera di Aezio s'inquadra all'interno della riscoperta, nell'Europa del '500, della medicina greca, una riscoperta favorita dall'arrivo di molti dotti dall'Oriente e, con essi, di manoscritti. Tra la fine del '400 e l'inizio del '500 sono numerose le iniziative editoriali volte alla pubblicazione delle opere dei medici greci, soprattutto di Ippocrate e Galeno, ma anche di Oribasio e Alessandro di Tralles, nonché di Aezio.

Ruolo sicuramente centrale ha la tipografia di Aldo Manuzio, a Venezia, dove vengono date alla stampa per la prima volta i testi in lingua greca. Numerose sono anche le iniziative di traduzione in latino di tali testi per poterne assicurare una più ampia diffusione. Non pochi sono inoltre le

raccolte, ad esempio quella dello Stephanus, e i commentari. Presso la tipografia aldina viene per la prima volta pubblicato nel 1534 il testo in greco dei primi otto *Libri medicinales* di Aezio, edizione che rimarrà fino al 1935 l'unica in greco della prima parte dell'opera.

È il medico tedesco Janus Cornarius (Zwickau 1500 - Jena 1558)² a realizzare la prima traduzione latina dei *Libri medicinales*, edita nel 1533 e dedicata Carlo V. Con questa traduzione, sebbene parziale (sono compresi i libri VIII-XIII, più un *excerptum* da Paolo Egineta)³, il testo di Aezio Amideno viene pubblicato per la prima volta in Europa.

Il successo di questa pubblicazione è tanto grande che nel 1534 vede la luce un'altra traduzione, questa volta completa, del medico veronese Giovan Battista Montanus, commissionata dal cardinale Ippolito Medici. Questa traduzione, in tre tomi, utilizza per i libri VIII-XIII il testo appena edito dal Cornarius.

È probabile che l'iniziativa editoriale del Montanus spinga il Cornarius a una nuova traduzione, questa volta completa: si tratta appunto della

² L'autore si chiamava in realtà Johannes Haynpol, ma aveva, secondo il costume proprio degli umanisti dell'epoca, latinizzato il proprio nome. Fu medico e umanista, amico di Erasmo e di molti altri intellettuali, e tradusse dal greco al latino varie opere (oltre ad Aezio, si occupò di numerosi altri testi medici e non, ad esempio i *Geoponica*, le opere di Artemidoro, Giovanni Crisostomo, Ippocrate e Galeno, *De medicamentis empiricis liber* di Marcello Empirico, *Totius rei medicae libri VII* di Paolo Egineta). Studiò le *humanae litterae* presso le università di Lipsia e di Wittenberg, ma poi si dedicò alla medicina, ricevendo l'abilitazione all'esercizio della professione medica nel 1523. Viaggiò molto, visitando Livonia, Svezia, Danimarca, Francia e Inghilterra; insegnò presso le Università di Rostock (1526-1528), Marburg (1543-1545) e Jena (1557-1558). Nel settembre 1528 si trasferì a Basilea per dedicarsi allo studio dei classici, soprattutto dei testi medici greci, ma esercitò soprattutto la professione di medico civico a Zwickau (dal 1530 al 1533 e dal 1546 al 1556), Nordhausen (dal 1535 al 1537), Francoforte (dal 1538 al 1541), oltre ad essere medico del principe Enrico di Mecklenburg.

³ Vissuto nel VII secolo, è annoverato, insieme a Oribasio di Pergamo e Aezio, tra i principali esponenti della medicina tardo-antica. Di Paolo Egineta ci è giunto un compendio in sette libri, il *De re medicina*.

traduzione del 1542, edita a Basilea presso Froben (*Aetii medici Graeci contractae ex veteribus medicinae tetrabiblos, hoc est quaternio, id est libri universales quatuor: singuli quatuor sermones complectentes, ut sint in summa ... sermones XVI / per Ianum Cornarium Medicum Physicum Latine conscripti*). Vi sono almeno due motivi che rendono questa traduzione importante, oltre che utile ai fini di un'edizione critica dell'enciclopedia aeziana: da una parte essa ha permesso la circolazione e la fruizione del testo di Aezio nell'Europa moderna, dall'altra è il frutto del lavoro di un profondo conoscitore della medicina antica.

Il volume di cui è in possesso l'Accademia di Medicina è la pubblicazione della traduzione edita a Lione nel 1549 da Godefroy e Marcellin Beringen. Il principio guida seguito dal Cornarius nella sua seconda traduzione di Aezio è illustrato nella prefazione dell'opera, che presenta una dedica alle autorità cittadine e agli abitanti di Francoforte: consegnare un testo filologicamente affidabile e di facile utilizzo soprattutto a coloro che conoscono solo il latino; lo scopo, quindi, non è tanto ottenere l'approvazione degli studiosi, quanto giovare ai medici e alla collettività. In particolare, il Cornarius sottolinea come sia importante, al fine di prevenire l'insorgere delle malattie, l'esercizio fisico, al quale Aezio ha appunto dedicato parte della sua opera: quest'importanza, spesso negletta, va riconosciuta sia dalle persone comuni che dal medico, il quale, come sostenevano i Greci, è il "custode" della salute (*sanitatis tutorem appellant*).

A rendere tale edizione particolarmente preziosa è la presenza degli scolii, ovvero note esplicative o di commento, ai primi due libri redatti dal medico e botanico Hugues Soléry. Gli scolii di Soléry precedono la traduzione del Cornarius e consistono nell'elenco delle piante medicinali e dei minerali citati nel testo, dei quali vengono riassunte le caratteristiche. È interessante notare che Soléry, proprio per facilitare l'uso pratico dei suoi scolii, indica la traduzione latina del termine greco e, dove possibile, quella francese e italiana, nonché in dialetto franco-provenzale del Delfinato e occitano e, talora, anche in altri *patois* francesi.

Per quanto riguarda il testo di Aezio, esso può essere suddiviso in due parti in base al contenuto. La prima parte (I-V capitolo) è di carattere generale e gli argomenti trattati vanno dalla preparazione e dalle proprietà dei medicinali (di origine vegetale, minerale e animale), alla dietetica (che nel mondo antico non riguarda esclusivamente l'alimentazione, ma anche gli esercizi ginnici, il sonno, l'esposizione al sole, l'attività sessuale), ai modi per mantenersi in salute, alla diagnosi e alla cura delle febbri.

La seconda parte, di estensione nettamente maggiore (VI-XVI capitolo), è costituita dall'esposizione delle varie patologie, ordinate *a capite ad pedes*, il criterio anatomico più frequente nella trattatistica medica antica. Particolarmente significativo è il XVI capitolo, tratto dal VI libro di Aezio, interamente dedicato alla ginecologia. Oltre alle principali affezioni che colpiscono l'utero e le mammelle, l'autore descrive anche i modi per riconoscere se sia avvenuto concepimento, e se il bambino sia maschio o femmina, attingendo alle credenze della medicina magico-popolare. Sono curiose pure alcune prescrizioni presenti nell'VIII capitolo (dal II libro di Aezio): la descrizione delle malattie della pelle del viso fornisce al medico l'occasione per inserire nel testo una sorta di "ricettario di bellezza", che comprende rimedi cosmetici per schiarire il viso e contrastare la comparsa delle rughe.

Nello specifico, l'opera è così strutturata:

- Prefazione del Cornarius. Dedicata di Hugues Soléry a Jérôme de Monteux, medico di Enrico II di Francia.

Scolii di Soléry ai primi due libri di Aezio: piante medicinali citate nel testo.

Scolii di Soléry ai primi due libri di Aezio: elenco delle terre e dei minerali citati nel testo. Dopo la sezione sui minerali segue quella sugli animali, marini e terrestri, e l'uso delle loro parti.

I capitolo del Cornarius, dal I libro di Aezio, relativo alla preparazione di medicinali a partire dalle piante medicinali; sono indicate le proprietà dei medicinali tratti dai semplici.

Segue un elenco alfabetico di piante medicinali con le loro proprietà e usi. Si tratta anche della preparazione di vari tipi di olii.

- Il capitolo, dal I libro di Aezio: sui medicinali ricavati da terre, minerali, animali e prodotti da essi derivati (ad esempio carne, latte, sangue, urina, bile, sterco). Vi è anche un elenco dei medicinali a seconda degli effetti che producono (che rinfrescano, umidificano, disseccano, astringenti, contro la fame...).

- III capitolo, dal I libro di Aezio, dedicato ai rimedi da utilizzare per clisteri, sull'aria, i venti, le acque, i luoghi, medicinali per senapismi, cataplasmi e simili. Si tratta anche di altri argomenti quali gli esercizi fisici, l'equitazione, i rapporti sessuali, l'esposizione al sole, le mestruazioni, il modo di incidere le vene.

- IV capitolo, dal I libro di Aezio: i modi per mantenersi in salute. Si parla ad esempio di come capire se un bimbo appena nato è sano, quali nutrici scegliere e quale vitto più loro convenga, di alcune malattie infantili, sulla dieta che gli anziani debbano seguire (ma anche particolari categorie di persone, come chi sta molto in ozio o è debole), patologie varie legate alla stanchezza, o al caldo o freddo eccessivi.

- V capitolo, dal II libro di Aezio: come riconoscere e curare le febbri. Si tratta dei sintomi e dei modi di diagnosticare le febbri, come tastare il polso o osservare le urine, ma anche di cosa posso indicare ascessi, catarro o sudori, nonché i segni da cui si può intuire se la malattia non si risolverà completamente o se il paziente sta per morire, i vari tipi di febbri e i rimedi per curarle. Si parla inoltre di altre condizioni patologiche, quali la peste o gli svenimenti dovuti a varie cause, dei dolori e delle malattie che accompagnano le febbri (ulcere, sanguinamenti).

- VI capitolo, dal II libro di Aezio: malattie del capo, dei nervi, delle narici e delle orecchie. Sono descritte patologie come idrocefalia, coma, melancolia, pazzia, vertigini, ma anche di dolori alla testa, alopecia, tinture per capelli, affezioni del cuoio capelluto, oltre a varie patologie che colpiscono orecchie e narici (ad esempio parotite, sanguinamento, ulcerazioni).

- VII capitolo, dal II libro di Aezio,: malattie degli occhi. Sono elencate varie patologie che colpiscono gli occhi (suppurazioni, ulcere, prolapsi del bulbo oculare, leucoma) e i problemi della vista, con l'indicazione di alcuni rimedi possibili. Sono citati anche diversi interventi chirurgici (per esempio in caso di eversione delle palpebre) e del modo di incidere i vasi sanguigni del capo e la preparazione di colliri.

- VIII capitolo, dal II libro di Aezio: malattie di faccia, bocca, tonsille, nonché le affezioni di trachea, polmone e torace. Vi sono anche ricette per schiarire il viso, far sparire le lentiggini o prevenire le rughe, ma si tratta anche delle malattie di denti e gengive (fra cui anche gonfiore e sensibilità al caldo e al freddo), di rimedi per chi sputa sangue.

- IX capitolo, dal III libro di Aezio: affezioni che colpiscono stomaco e intestini. Si citano ad esempio il singhiozzo e la bulimia, nausea, eccessi di bile, perdita di appetito, parassitosi intestinali, dissenteria, e si danno indicazioni sulla dieta migliore per chi ha determinati problemi di stomaco e rimedi per le coliche.

- X capitolo, dal III libro di Aezio: fegato, milza e malattie che li colpiscono, come ulcere e infiammazioni, ma anche ittero e idropisia, e i

relativi rimedi, oltre a indicazioni dietetiche per chi ha problemi alla milza o idropisia.

- XI capitolo, dal III libro di Aezio: malattie di reni, vescica, priapismo, mestruazioni eccessive e problemi sessuali. Si citano ad esempio diabete, sangue nelle urine, calcoli (con relativi rimedi), disuria, ritenzione idrica.

- XII capitolo, dal III libro di Aezio: dolori alla sciatica, podagra, artrite, e dei relativi rimedi, soprattutto purghe e salassi, ma si citano anche cure per le coloro che sono malati a causa dell'influenza della bile, del catarro o di altri umori.

- XIII capitolo, dal IV libro di Aezio: si tratta delle morsi degli animali nocivi o velenosi, elefantiasi, prurito, scabbia, lebbra, pitiriasi, morfea, con numerosi antidoti. Sono elencati i morsi di diversi animali (fra cui serpenti, cani, maiali, leoni, coccodrilli, ragni, tarantole) ma anche quelli umani. Seguono diversi antidoti.

- XIV capitolo, dal IV libro di Aezio: malattie delle natiche, dei genitali, dello scroto, e dei rimedi a base di semplici per cataplasmi. Si tratta inoltre delle ferite e infiammazioni che si originano da vecchi ascessi ed ulcere. Sono elencate diverse patologie come infiammazioni, condilomi, verruche, ascessi, emorroidi e loro rimozioni, escoriazioni, ulcere del meato urinario, ulcere corrosive dei genitali, ernie inguinali.

- XV capitolo, dal IV libro di Aezio: tumori molli e duri, scrofole e composizione degli impiastri per diversi usi. Si tratta dei vari tipi di tumori, molli e duri, broncocele, steatomatosi, ma anche della dilatazione dei vasi e della tigna favosa; seguono impiastri per vari usi.

- XVI capitolo, dal IV libro di Aezio: concepimento, parto, malattie femminili, specialmente dell'utero e delle mammelle. Vi è una descrizione dell'utero e di come avviene il concepimento, ma si parla anche del ciclo e dei modi per riconoscere il concepimento, e se il bambino sia maschio o femmina, oltre alle malattie che colpiscono le donne incinte, dei rimedi per chi non riesce a concepire, degli aborti. Si tratta anche delle malattie dell'utero (cancro, calcoli, emorroidi, ulcere infiammazioni, problemi del ciclo) e delle mammelle (ad esempio mastiti, tumori e anche della mancanza di latte). Seguono le indicazioni per preparare alcuni rimedi.

- XVII capitolo: si parla delle unità di misura, che il Cornarius sia da Aezio che da Paolo Egineta.

Il testo si chiude con un indice bibliografico.

APPENDICE ICONOGRAFICA

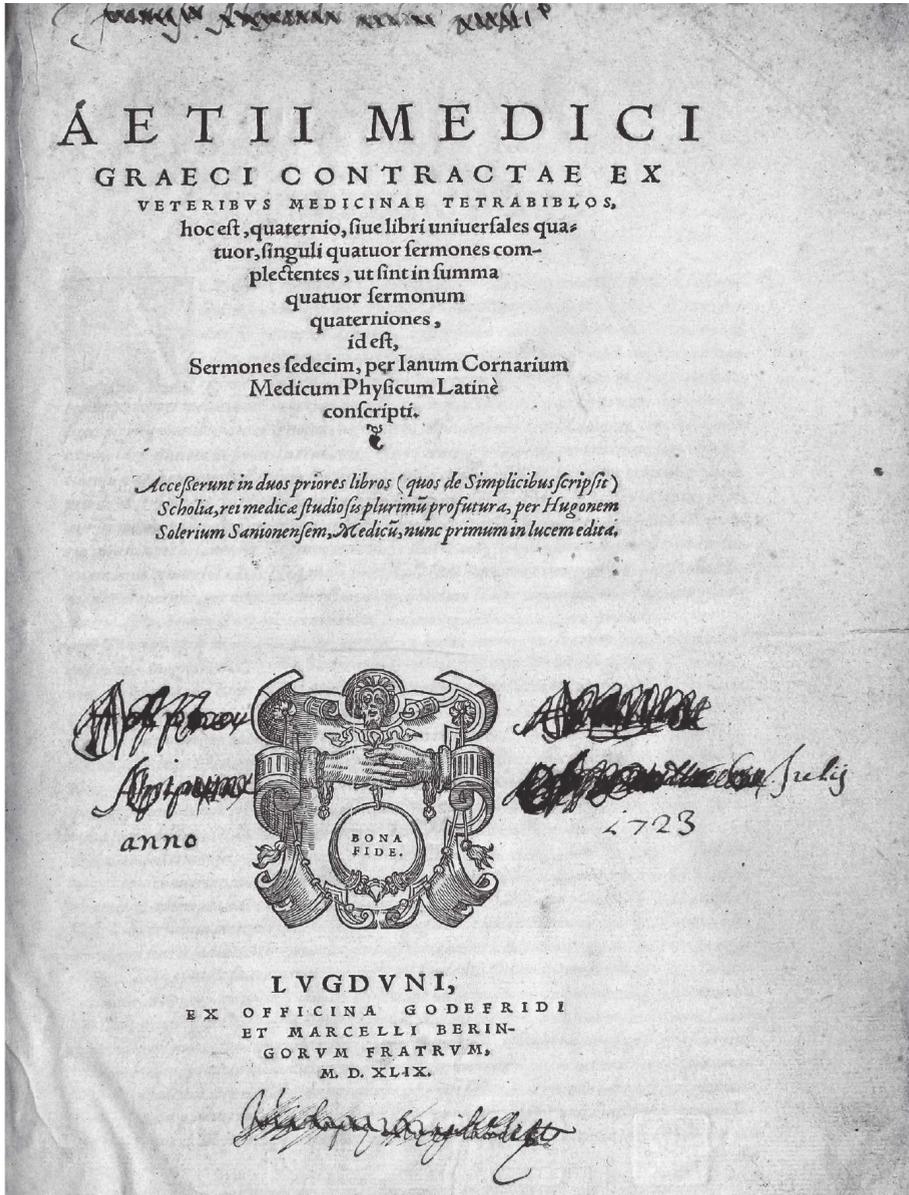


Figura 1. Frontespizio.

AMPLISSIMIS AC
PRVDENTISSIMIS HONESTIS-
SIMISQVE VIRIS, SENATVI, POPVLOQVE
IMPERIALIS VRBIS FRANCFORDEN.
IANVS CORNARIVS ME-
DICVS PHYSI-
CVS S. D.



ETIVM medicum Gracum iam decemium quum uertendum suscepif-
sem, multum operæ precij mox ab initio facere mihi uisus sum. Tamen si e-
nim fragmentum tantum, ueneranda tamen illud uetustatis, mihi obtri-
gisset, aut amem ex eo ipso colligebam non uulgare aliquod consilium illi ui-
ro fuisse, sed institutum penitus optimum, & ab omnibus approbandum,
totam uidelicet medicinam in breues quasdam summas contrahendi. Erat autem tum mihi,
sicut plerisque omnibus autor ignotus, nisi quod Asulanorum apud Venetos familia, Græci
exemplaris editionem pollicita erat, ante Hippocratis, & Galeni operum editionem. Itaq;
etiamsi fragmentum illud meum sex sermonum, ab octauo usq; ad decimum tertium, contem-
pibile uideri poterat, ut in publicum ederetur: & incertum esset ad quot libros uniuersales,
aut sermones parciales, autor opus ipsum extendisset: tamen neuiquam suppressendum ra-
tus inuenit thesaurum (sic enim tum mihi placebam) sex illos sermones in Latinam lin-
guam à me conuersos edidi. Neq; male successit. Nam nouum & incognitum opus studiosi be-
nigne exceperunt, per omnem adeo Europam, ut etiam Italiae uisum sit, non paruum esse in-
commodum, totum illum autorem non ad Latinos translatum exci-are. præsertim quum to-
tum Græcum opus in aliquot exemplaribus in Italia supereset. Et tum sanè excutatus est
quorundam magnorum & rectis studijs beneuolentiū Heroum stimulis Baptista Montanus,
non incelebris apud Veronenses medicus, qui exemplarum illorum copia cõsusus, & priores,
& posteriores, quos ego non habueram sermones, fragmento meæ translationis adiecit: & sic
translationem meam suâ apud Venetos editioni inseruit. Et quia tandem quodam hoc à se
factum esse, in præfatione restatus est, ego uicissim illi hoc talionis uicè repperdam, quod studio-
sis cognoscendum propono: hæc tamen translationem illius, una cum meâ lucem ferre potuisse,
nam in posterum non erit, qui me iudice, uel meam priorem, uel illius conuersionem per om-
nia sequi debeat. Discipulus est prioris posterior dies. Honestissimum est certi amen, non so-
lum alios, sed etiam seipsum superare. Proinde idem opus Aetij etiam nos adepti, illud de-
nũ ex toto conuertendum suscepimus, non tantum quod uideam, dum exemplaria alia plus,
alia minus adscripta habent, unum aliquod certum sequendam esse: sed etiam ut ne amplius
sive styli diuersorum interpretum in uno opere pugna. Et hoc æneum consilium si Montano se-
qui uisum fuerit, adeo non improbo, ut ingentis candoris loco id habiturus sim, si etiam ipse
idem Aetij opus ex sua interpretatione legendum edet. Quapropter meam operam non ali-
ter studiosis approbare uolo, quam ut putent me nulla quã publici commodi causa commo-
tum, huc progressum esse, & sincerè optimum medicum emendatissimum, ac optime Latini-
um factum, quantum eius per me fieri potuit, inuulgasse. Tantumq; abest ut in præfatione eius
translationem, propter meæ editionem, super suam uideri uelim, ut uehementer experiam e-
tiam illum, totum opus de suo denũ publicare. Et nisi fallor, hæc res non tam ad illius gloriam
spectat, quam publicam studiosorum utilitatem: præsertim eorum qui Latinam linguam so-
lum nauerunt. Coniunget enim ipsis ex ueriusque translationis collatione, ut ueram senten-
tiam

Figura 2. Prefazione del Cornarius, che dedica l'opera alle autorità cittadine e agli abitanti di Francoforte.

CLARISSIMO ATQ;

PRVDENTISSIMO VIRO, DO-

MINO HIERONYMO MONTVO, CHRISTIA-

nissimi Galliarum Regis Henrici secundi, medico

eruditissimo & acceptissimo, Hugō

Solerius medicus.

S. P. D.

*

M

EDICINAM à ueteribus Græcis copiosissimè traditam atq; illustratâ fuisse, norunt omnes: à Græcis manasse in Arabas, qui postremâ eius partem, ut diligenter excoluereunt, sic, neglectis Græcorum remedijs alijsq; minoribus inuentis, nouas sibi medicaminum formulas condiderunt: quorum usum posterior etas retinuit, approbauit, & nonnulla inuenit: quibusq; penè dixerim, solis contenta fuisse, & adhuc nunc esse uideur. Cumq; sic ferente rerum omnium insigni uicissitudine, ab annis, plus minus, quinquaginta priorem suâ maiestatem resumere, ac ueterem cultum induere cœperit: tantosq; sibi nervos ac robur nostro æuo compararit, ut nullo tempore celebrior magisq; culta fuisse uideri possit: mirum profectò nulli non esse debet, cur Græcorum remediorum usus, penè solus, reparata medicinæ antiquioris maiestate, tanquam despicatus & inutilis excoluerit. Quod cum ego diligentius perpenderem, ac sedulo contemplerer, duas causas præcipuas fuisse comperio. inueteratum ac contumacem usum alteram: alteram simplicium crassam ac pudendam ignorationem: è quibus ille meticulosus minusq; audentes (nullo rerum habito discrimine) & antiquitatis studiosos: hæc negligentes laborumq; ac disciplinarum contemptores homines facit. Huius itaq; calamitatis ego atq; indignitatis sedulus æstimator, cum exploratum haberem hunc ueris dignitatis neglectum, aut dissimulari omnino, aut à quàm plurimis saltem fieri minimi: cœpi cogitare, num arie quadâ ac uia certitudine fieri posset, ut cuius medicinae studioso iudicare non esset difficile, an scilicet ueterum Græcorum formula in usum (si id exigeret necessitas) uocari posset: aut omnino, ob simplicium tum inopiam, tum ignorationem negligenda uenirent. Eam igitur ob causam consilij mei fuit, quandam è Græcis autoribus deligere, qui morbos omnis generis, à summo capitis uertice usque ad calcem, fuisse accuratissime iuxta ueterum normam ac traditionem, complexus: eumq; ue, si id quidem fieri posset, tam diligenter illustrare, & modis omnibus ornare, ut hac ratione priscae medicinae auctoritas illucesceret, & antiqua claritudine ac celebritate tandem donaretur. Ex ijs itaque unus Aetius dignior mihi uisus est, qui reliquis omnibus, (iuniores dico) hac in parte anteponi iure optimo debuerit. is siquidem medicinam omnem in a ex ueterum libris in unum uelut corpus ac uolumen contraxit: suoq; singula loco tam appositè collocauit & accuratè distinxit, ut ingentia Galeni & aliorum uolumina hoc quasi breuiario comprehensa & discretissime explicata uideantur. Quam ob rem, ut huic tam funesta ac deploranda calamitati tandem pro uiribus reluctarer, & inducta rebus ipsis noua luce, depulsaq; ue ignorantie caligine, uiam quandam ad simplicia, tum nobiliora, tum cognita (si absit qui demonstrat) ualde difficilia, studiosis pararem ac uelut sternerem: è mei institui dignitate, reij publicæ literariæ utilitate esse putavi, breues, ac, quantum per maximam diligentiam liceret, perspicuas in singula simplicium eius capita adnotatiunculas (& eas quidem Græcis, Latinis, officinarum ac herbariorum, Italicis, Gallicis, Delphinaricis, ac nostratium uulgatis nomenclationibus: nec non soli nataliq; plantarum inuentu difficilium

A a indica-

Figura 3. Dedica di Hugues Soléry a Jérôme de Monteux, medico del re di Francia Enrico II.

HUGONIS SOLERII

MEDICI IN II. PRIORES

AETII LIBROS

SCHOLIA.



Abrotonum.
 BROTONVM Græcisiuxta ac Latinitis idem nomen feruat. Duùm est generum:mas & fcemina.mas officinis nomen retinet:Gallis auronc,aut de la garde robbe:Italis , abrotono & ueronica:Delphinatibus,de la gabioûse: noſtratis belambroy: fcemina uero Gallis, Delphinatibus, & noſtris, du cypress: Italis cipreffo & antolina nominatur:officinis ſcripula. *off. e. parthi. uic.*

Agno.
 Græcis, Latinis uterque officinis, copulata tum Græca, tum Latina uoce, agnus caſtus dicitur: Italis agno caſto: Delphinatibus, noſtratis, & Aquitanis pèbrier, quod eius ſemen pipere modo acre fit, appellatur. Duo uiticis genera: altera ex purpura, candidantibus floribus, quæ & notior: purpureis altera, eaq; minus nota.

Gramen.
 Græcis, gramen Latinis nominatur. Officinis, Delphinates, noſtrates & Aquitani Latinum nomen retineuerunt. Galli autem eam herbam, deni à chien, Itali gramina uocant. Duo rum eſt generum, uilgare & parnaſi. Quod pro parnaſio uulgo monſtratur, pleriq; Fuchſij centum morbis putatur. & ſimilius ueri eſt, parnaſium gramen hiſce ortus tractibus ignotum eſſe.

Anchuſa.
 Græcis: anchuſa Latinis. Multa anchuſarū genera: Onochelos Gallis orcanette. Lycopiſ officinarum cynogloſſum cenſeri poteſt, & Gallorum baie: reliquæ ſpecies notæ ſunt, & ex delineationibus petendæ.

Agaricum.
 Idem nomen Græcis, Latinis, & officinis habet, Galli, Delphinates, & noſtrates de l'agaric, Itali agarico appellant. duo eius genera, mas, fcemina, uulgaris tamen ambo notæ.

Ageratum.
 Græcis & Latinis idem nomen feruat: officinis & uulgo ignotū: Italiæ anonymon, noſtræ tamen officinæ herbam (anctæ Mariæ nomen) Nam in noſtra provincia quaſi ubiq; luxuriat: ſed præcipue non procul ab Aquis ſextijs in uuidis & argiluloſis locis.

Adiantum.
 Duo adianti genera: quorum alterum Theophraſto adiantum album: Gaie Theophraſti interpreti, & officinis capillus Venetiæ, Italiæ capel uenere. alterum, quod in duo genera diſtribuitur. Si quidem alterum Theophraſto adiantum nigrum, uulgo autem & officinis falſo polytrichū nominatur: alterum uero folijs ſilici eſſigie proximis, & uulgo ſimpliciter adiantū nominari ſolet. Ad quartum adiantū genus ſaluum cognomen totam referri quidam autant: quidam Dioſcoridis empetrum uolunt. ut ut tamen res habeat, conſtat eam multarum ac magnarū uirium eſſe, ut in noſtra ſimplicium hiſtoria, deo bene noſtris ceptis ſaueat, dicatur.

Azaron.
 Azaron tum apud Græcos, tum apud Latinos dicitur. eſſe Latini id quoq; ſedū nocent. Multa eius ſtatuerunt genera. maius quod officinis ſemper uiua, noſtris ſemper uiue: Gallis iou barbe: Italiſ ſemper uiuo. minus Gallis de la trippe madame: noſtratis bus cacacher, Italiſ nunc uermicularia, nunc herba graſſa, nunc granelloſa, nominatur. Ad tertium genus ſe referri poteſt officinarum uermicularis.

Aegylops.
 Sylueſtris anena eſt, noſtrisq; ſimulo ſero, Italiſ ſquala, nominatur.

Lofium.
 Officinis nomē retinet, loglio & giolio Tuſcis, alijs orzo di topi dicitur, Galli autem uiræ, quod ſe comedentes uelut inebriet: noſtrates uero iueil, nominant. uulgaris eſt apud omnes notitia.

Populus nigra.
 Latinum nomē officinis retinet: Gallis peuplier: Italiſ oppi: Lon gobardiſ pioppe: Delphinatibus un piou: noſtratis pibō

lo, quaſi populus, dici ſolet. uulgo nota arbor eſt.
Acacia.
 Verā acaciam deſyderat Europa: atq; idcirco eā nunc ex pruno ſylueſtri colligunt officinæ.
Urtica.
 Duūm eſt urtica generū: ſylueſtris, quæ Gallis ortie griechæ, aut griechæ: Tuſcis ortica ſaluacana: noſtratis uorigo barbarano, id eſt barbara ac ſylueſtris: altera minor, nomenq; citra adiuſtorem feruat. Officinis Latinum nomen retineuerunt. Ambæ notæ ſunt.

Acantha.
 Officinarum eſt: branca urſina: Italorum branca orſina. in locis maritimis copioſiſſima, ut & in Gallia, proeunt. Delphinatibus in uetu rara, apud quos nuſquā, niſi in hortis quibuſdā uiſitur.
Spina alba.
 Exiſtimatur à multis, etiam uiris doctis, ea eſſe herba, quam officinæ cardui beate Mariæ nominant: quæ, inquam, ubiq; circa urbium foſſas ac rudera pinguiſſimis locis adoleſcit, aſſatumq; luxuriat: folijs amplis, candidantibus maculis conſperſis, caule breui. Dioſcoridis autem ſpina alba folijs conſtat, quàm albus chamæleon, anguſtioribus, caule procero, capite oblongo, echinato, & in montibus proeunt. Quæ rationes fatis conuincunt, uulgatam officinarum carduum Mariæ (quæ Italiſ cardo di ſanta maria, & herba del latte, à lacteis maculis, nominatur) ſpinam Dioſcoridis albā nō eſſe. Vidi ego in montibus Delphinatus & in ipſis alpiſ, locis aſperis, cardui gen^{us}, qui Dioſcoridæ albæ ſpinæ imaginem proſus referret. Folia enim anguſta erant, candida, profundis diuiſuris incifa, ſpinofa. Caulis cubito longior, molli incanq; lanugine intertus: intus cauus, ſupremo quaſi loco ramotus: caput echinatum, ſpinis ual de horridum, oblongum, qui gallinæci magnitudine: flores, ut plurimum, candidi, nonnunquam purpurei. Radix digitalis craſſitudinis, longa, foris ex ſuaq; pallida, intus candida, guttus non inſuaſis, tantillum tamen adſtringens. Semen, quia nondum maturum tum eſſe, non obſeruaui. Ex quibus notis certam eſt, eam plantam, ad ſpinam albam plurimū accedere: non tam auſim affirmare, donec res explorator mihi fuerit.

Acantha Aegyptia.
 His regionibus deſideratur, Aegyptio nimirum & Aſiæ familiaris: Arabibus ſucha.

Acorum.
 Ad ueterum acorum reuocat ex doctis quamplurimi galangam minorem officinarum: Alij contra, nō galangam (quæ illis cyperus Babylonicus eſt) ſed officinarum calamum aromaticū, ueterum acorum eſſe, multis ac ualidis argumentis affirmant: adeo ut hæc ſententiarum uarietas diſſicultate minime careat. Verū ſi guſtum ſaporum (ut oculus eſt colorum, & reliquæ formæ) certiffimum iudicem, conſulamus: dubium non eſt, quin officinarum calamū aromaticum, ueterum acorum eſſe exiſtitemus. Is ſiquidem non calamus eſt, ſed radix candida, odorata, plena, geniculis multis intercepta, guſtu æris, admixta (id quod Galeniſ lib. 5. ſimplin uero acoro requirit) tantilla amaritudine. Galanga autem minor quaſi rubra ſpectatur, guſtu, quàm ſit aromaticus calamus officinarū, acriore, citra amaritudinem, geniculis uida. Quæ omnia conuincunt, nō galangam quidem, ſed calamum aromaticum officinarū, eſſe ueterum acorum. Accedit calamum ex Lituania Ponti regione, non procul à Galatia, aſſerri, barbarorumq; lingua tartarſchi zelij, id eſt, tartarici herbam uocari: galanga uero nō ex Ponto, ſed ex Syria Alexandria, Alexandria Venetiæ, Genuam ac Maſſiliam ad nos importari. Poſtremo coſcipi nonnunquā apud ſcilicet, calamum cum ficis folijs, quæ in diſ, folijs omnino reſpondent. E quibus colligere nō ſit difficile, calamum aromaticum officinarum eſſe ueterum acorum: ueterum autem calamum aromaticum adhuc ignotari (quod ex India ad nos nō adferatur) eiusq; loco ſphagnū, id eſt, arborum muſcum, ex Galeni Pauliq; ſuccidantibus, poſſe ſubſtitui. Plura de acoro & calamo odorato lege apud Petrum Andream Mathiolium uirum apprime eruditum, ſuis in Dioſcoridæ commentarijs. Habent officinæ uim acorum à ueterum acoro uiribus longè diſſimile: radicibus purpureis, intortis, nodofis, guſtu,

Figura 4. Scolii di Soléry: le piante medicinali citate da Aezio.

AETII MEDICI
 GRAECI CONTRACTAE MEDICINAE
 TETRABIBLI PRIMAE SERMO
 PRIMVS, PER IANVM CORNARIVM ME-
 DICVM PHYSICVM LATINĒ CONSCRIPTVS.

De simplicibus pharmacis ex plantis, iuxta ordinem literarum
 Graecarum, Item de multorum oleorum preparatione.

DE SIMPLICIVM MEDICAMENTORVM VIRIBVS.



DIFFERENTIAE particularum actionū in singulis pharmacis fuit, ex eo quod singula ex ipsis ad tantam caliditatem, aut frigiditatem, aut siccitatem, aut humiditatem, aut partium tenuitatem, aut eandem crassitudinem accedant. At uero ad quantā tandem accedant singula, enarrari non potest iuxta exactam sanē ueritatem. Sed nos tamē etiam hoc ipsum manifestis, & ad artis usum sufficientibus distinctionibus comprehendere cōtrauimus. unum quidem genus esse demonstrando, quod ad simile corporibus nostris temperamentum perueniat, ubi à caliditate quæ ipsis corporibus inest, transmutationis & alterationis principium quoddam assumptum. Alterum uero calidius fieri quam pro nostro temperamento. Atque huius quatuor ordines facere mihi uisum est. Primum qui adhuc ad sensum obscurus est, ut ratione deprehendere oporteat. Alterū ab eo secundum, qui iam ad sensum manifestus est. Tertiū qui fortiter calfaciat, nondū tamen urat. Post hūc quartum & ultimum qui uisiorius sit. Sic & frigefaciendum primum ordinem eorū quæ ratione indigent ad demonstrandum quod frigefaciunt. Secundum eorum quæ sensibilibus frigefaciunt. Tertium fortiter frigefaciendum, nondū tamen mortificantium. Quartum mortificantium. Iuxta eandē proportionem etiam humectantium & siccantium. Fiat autem clarioris doctrinæ gratia harum distantiarum à temperamento ordo, ita ut frigidiorū primus sit, in quo quis locauerit rosæ oleum, aut ipsam rosam. Secundus ab eo sequens proximè, in quo rosæ succus, Deinde tertius & quartus, donec ad frigidissimam perueniamus, cicutæ & papaueris succum, & mandragoram, & hyoscyamum. Rursus in calidis anethum & fenum græcum primo ordine ponamus. In secundo quæ secunda apparent: ita & tertia & quarta, donec ad uisoria deueniamus. Iuxta eundem modū in humectantibus ac siccantibus medicamentis, initio rursus à temperatis sumpto, ordines consequenter usque ad summa facemus. huiusmodi enim cognitio non parum ad medendi methodū confert. Conuenit porro præexercitatu esse in sensu gustus, & proprietatem unicuiusque qualitatis saporum in memoria habere, uelut uerbi causa: Quum corpus

aliquid linguæ ad motū uehementer siccet, & constringit, ipsamque ad multā profunditatē exasperat, uelut pira syluestria immatura, & corna, ac similia: omne tale Acerbum nominatur, hoc est intense austerrum. Quæcumque uero in contactu linguæ, ipsam non constringunt, neque cōtrahunt, uelut adstringentia solent, sed contrarium facere uidentur, extergeantque & eluere, talia omnia Salsa appellamus. Quæ autem his adhuc amplius extergent, simulque moleste exasperant, Amara uocantur. Quæ uero mordet & cum ualida caliditate erodunt, Acrira. Quæ uero absque caliditate mordent, Acida dicuntur. Habentque præterea uim fermentandi terram si ad ipsam eifundantur. Quæcumque autem uelut sublinunt & repleant & sedant exasperatas & quasi erosas linguæ partes, ipsas cum manifesta iucunditate contingentia, Dulcia nominantur. si uero sine manifesta iucunditate id faciant, Pingua appellantur. Si quidē igitur Acrimoniam manifeste percipere uelis, in alio & cepis ac similibus frequenter degustatis ac diu cōmanducatis disces, ita ut affectus ex his sensum distingeret memoriæ commendes. Si uero adstringendū uim palam percipere uoles, in Galla & Rhoë ac similibus allequere. si Amaritudinem, niri ac sellis gustu. si Dulcedinem, sape ac mellis. Præterea siue qualitatis expers, siue qualitate ad gustū mediū cognoscere uelis, aquam accipe, eiusque gustum diligenter in memoria retine, & maxime purissimæ aque, & nullam prædictarum qualitatum respicientis, neque dulcedinem, neque acrimoniam, neque acrem, neque amaritudinem, insuperque neque multum calidæ, neque nimium frigidæ. Inde enim progressus, prompse ad obscurorum saporum cognitionem peruenies, & eorum quos ego medicoriter dulces, alij a quos uocare malunt, qualis est harundinum uirsidū & graminis succus, ite tridici & ordi, & aliorum multorum moderate dulcium. & qualis est aqua qualitatis penitus expers, inter caliditatem ac frigiditatem manifestam, mediam quantum eius fieri potest constitutionem habens, aut etiam paululum ad frigiditatem declinans. Quod si quid eiusmodi sapore præditum, non liquidam sed siccam compagem habeat, id ipsum necesse est terrerem esse, & citra mordacitatem siccare. Nominantur autem talia Emplastica Græcis, hoc est meatu obducuntia, uelut est amyllum, & plurima ex metallicis diligenter lora, pomphilyx, cerussa, Cadmia, terra Cimolia, Samius Aster, & similia. Quædam uero ex ipsis non solum terrea, sed etiam aquosa natura sunt, aliqua

a etiam

Figura 5. I capitolo, dal I libro di Aezio: i medicinali semplici di origine vegetale e loro preparazione.

DE PONDERIBVS AC MEN- SVRIS, EX PAVLO AEGINETA,

I ANO CORNARIO Medico Phifico
Interprete.



PONDVS, grauitatis menſu iudicatur. Meſura autem, vaſculi capacitate. Vaſculum uerò, tum aridae, tum liquidae quantitatſ meſura exiſtit. Quare tres omnino dimenſae quantitatſ ſunt differetiae: una quidē ponderis: altera uerò rerum aridarum, utpote quae uelut in aggerem accumulantur: tertia autem liquidorum. Ceterum quum penē infinita pondera ac meſurae, tum pro locorum, tum pro eorum qui eis utuntur conſuetudine, exiſtant; de his ſaltem quae omnibus maximē familiaria ſunt, nobis ſermo erit.

De ponderum ac meſurarum notis.

VERVM quum quidam non integris literis, ſed per notas haec ipſa pondera ac meſuras ſignificent, praeſtiterit forſiſ & nos in hac parte ueteres imitari, atque primum characteres ipſos declarare. Primum igitur litera χ ubi α literam habuerit incumbentem, Chalcum, id eſt, Aerium, ſignificat: hoc modo, χ . Si uerò, ipſi χ incubuerit, Choa, id eſt, Congium, demonſtrat: ſic χ . Si α Chalcem, χ . Si α Chemam χ . K uerò litera, ſi incumbens α habeat, & linea recta inferiorem ipſius apicem per obliquum ſecet, Cerarium, id eſt, Siliquam, ſignificat: hoc modo κ . Quod ſi ν ipſi α incumbat, Cyathum ſignificat, ſic ν . Si uerò, ν Cothylā, id eſt, Heminam, ν . Porro linea circumflexa, quam nihil aliud circūſtat, & quae omnino per obliquum ponitur, Obolum denotat, ω . Si uero duae ſunt lineae, quas nihil circumſtat, duos obolos ſignant, $\omega\omega$. Qui Gramma, hoc eſt, ſcrupulū, faciunt, quod per literam γ quae ρ adiectum habet denotatur, recta amplius linea ipſum ρ ſecante, hoc modo ρ . Duae autem lineae iuxta alteram extremitatem conſertae, angulum ρ conſtituentes, ad ſimilitudinem duorum apicum, qui in ipſius K literae pictura, ad rectam lineam adſcribuntur, Drachmam ſignificant, quae & Holca cognominatur: hoc modo ρ . Proprie autem Holca per λ literam notatur, λ tera medium eius occupante: hoc modo λ . Quod ſi, litera ad λ apponatur, libra ſignificatur, λ . Aliqui tamē alteram ipſius λ lineam per obliquum alia linea ſecantes, Libram denotant: ſic λ . At uerò litera γ intra angulum ſuum ρ literam habens, Vnciam ſignificat, ν . M autem iuxta medium ipſius γ habens, Minam denotat, μ . Si uerò ν habeat, Myſtrum, μ . Si ν Medimum, μ . Si ν Modium, μ . Porro ρ literam ρ completens, & ν incumbens habens, Trybliū ſignificat, τ . τ autē ſupra ſe, habens, Xeſten, id eſt, Sextarium, deſignat, τ . Si uero habeat ſupraſcriptum, Oxybaphum, id eſt, Acetabulum, τ . Aliqui tamen Xeſten per ρ denotant, recta linea diſſectum, hoc modo, τ . H autem incumbens ν habens, Heminam indicat, ν . K uero cum ρ connexum incumbentē ipſis litera α , Cerarium ſignat, κ .

DE PONDERIBVS.

MNA Aethica & Aegyptia	habet Vncias	XVI
Mna Romana	Vncias	XX
Libra	Vncias	XII
Vncia	Drachmas	VIII
Drachma	Scrupulos	III
Scrupulus	Obolos	II
Obolus	Siliquas	III
Siliqua	Aereos	II duasque tertij partes: ita ut obolus aereos octo complectatur.

DE MENSVRIS LIQVIDORVM.

ITALICVM Cerarium habet Choas VIII
Chus ſiue Congius Sextarius VI
Sextarius Coulas II, quae & Tryblia appellantur.
Coula autem ſiue Tryblium, Magna Myſtra III. Acetabula uero IIII
Magnum enim myſtrum continet Acetabulum I, & Drachmas VI
Acetabulum uerò ſequicyathum habet.
Cyathus Chemas paruas, aut Myſtra parua II habet.
Quod ſi uelis liquidorum iuxta pondus ſcilicet dimensionem: multae enim rerum liquidarum differentiae iuxta lancis momentum exiſtant: idipſum ex olei, uini, & mellis exemplo docebimus. Mel igitur uino grauius eſt quarta ampliusque decima parte, quod ſere totum tertiam eius partem facit: habet enim eadem mellis ad uini meſura totum uini pondus, accedente in ſuper tercia eius ponderis parte. Ad oleum autem mel dimenſum, dimidia eius parte ponderoſius exiſtit: habet enim totum olei pondus, atque in ſuper dimidiam eius ponderis partem. Vinum uerò nona parte oleum excedit: habet enim pondus ipſius totum, ampliusque nona eius ponderis parte. Quae res ut magis euidens & manifeſta fiat, omnium meſurarum pondus ſigillatim ſubieciſmus, uelut in tabella depictum: ita ut manifeſtè conſtet, quod per pondera quae ſingulis meſuris ſubieciſta ſunt, Oleum, Vinum

Figura 6. XVII capitolo, sulle unità di misura (tratte da Aezio e da Paolo Egineta).

LA VERITÀ NELLA MEDICINA DI IPPOCRATE E DI GALENO

Serena Buzzi ¹, Fosca Pesca ²

¹Dipartimento di Studi Umanistici, Università degli Studi di Torino
Mail: serena.buzzi@unito.it

²Master in Comunicazione della Scienza “Franco Prattico”, Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati (SISSA), Trieste
Mail: foscapescia@gmail.com

Parole chiave: *Verità*
Ippocrate
Galeno
Antica Medicina
Metodo

Key words: *Truth*
Hippocrates
Galen
Ancient Medicine
Method

Riassunto

Nella medicina greca antica la questione della verità è connessa al problema del metodo. Se Ippocrate, nel testo fondamentale del *De prisca medicina*, delinea i tratti principali della *ιατρική τέχνη*, sette secoli dopo Galeno si trova a ricomporre e riunificare dal punto di vista epistemologico il sapere medico.

Abstract

In ancient Greek medicine the problem of truth is related to the problem of method. While Hippocrates, in the fundamental text *De prisca medicina*, outlines the main aspects of *ιατρική τέχνη*, Galen has to reconstitute and reunite medical knowledge from the the epistemological perspective.

Ippocrate e la verità

Οὕτως ἀταλαίπωρος τοῖς πολλοῖς ἡ ζήτησις τῆς ἀληθείας, καὶ τὰ ἐτοῖμα
μᾶλλον τρέπονται.

*Così poco faticosa è per i più la ricerca della verità, e a tal punto i più si
volgono di preferenza verso ciò che è a portata di mano*
(Tucidide, *Historiae*, 1.20, 3, 5-6 – 1.21, 1).

La critica di Tucidide verso la storiografia precedente si comprende tenendo conto delle trasformazioni operatesi nel corso del V secolo, in cui avviene il passaggio dalla cultura orale alla comunicazione scritta. Un ruolo determinante nell'indagine storica, in vista dell'elaborazione scientifica e razionale dei fatti, è attribuito all'autopsia o osservazione degli avvenimenti e alla ricerca delle cause. Proprio in questo ambiente culturale di età classica, fervida di nuove idee sollecitazioni viene elaborata la medicina razionale, che prende le distanze dalla teurgia e dalla magia.

Volendo descrivere il ruolo della verità (ἀλήθεια) nel pensiero medico antico, si circoscrive l'analisi all'*Antica Medicina* o *De prisca medicina*, testo del *corpus hippocraticum* fondamentale per la definizione dell'arte medica (detta in greco ἱητρικὴ τέχνη, secondo il dialetto ionico che caratterizza la lingua dell'opera)⁽¹⁾.

Necessaria premessa al discorso sulla verità è la sintetica esposizione dei tratti costitutivi della medicina che sono delineati in quest'opera: *in primis* la ricerca (ζήτησις), che ha per soggetto chi ha la capacità (ικανός) e la conoscenza di quanto già è stato scoperto (τὰ εὐρημένα), e può così portare avanti la ricerca partendo da questi presupposti di sapere (ἐκ τουτέων), unendo, potremmo dire oggi, competenza e conoscenza.

Il fulcro di questa ricerca è l'uomo, ma non preso in sé (ὃ τί ἐστὶν ἄνθρωπος), tema che indaga la filosofia, ma «in rapporto al suo ambiente, a ciò che mangia, ciò che beve, al suo regime di vita (ὃ τί ἐστὶν ἄνθρωπος πρὸς τὰ ἐσθιόμενα καὶ πινόμενα, καὶ ὃ τι πρὸς τὰ ἄλλα ἐπιτηδεύματα, καὶ ὃ τι ἀφ' ἐκάστου ἐκάστῳ ξυμβήσεται)»⁽²⁾. L'uomo deve essere infatti considerato all'interno del suo contesto, cogliendone anche la complessità delle relazioni⁽³⁾. Viene così proposta una conoscenza *ad personam*: sono oggetto dell'esame «l'uomo, le sue forze, la sua natura (πρὸς τὴν τοῦ ἀνθρώπου φύσιν τε καὶ δύναμιν)»⁽⁴⁾.

La buona riuscita della ricerca non è frutto del caso (τύχη), ma deriva da una strada orientata verso una meta precisa (ὁδός), secondo un metodo (μέθοδος), che concilia in maniera indissolubile l'abilità manuale e il valore

intellettuale (κατὰ χεῖρα καὶ κατὰ γνώμην)⁽⁵⁾. La base conoscitiva è l'esperienza (ἐμπειρία), che è criterio di giudizio, infatti la conoscenza non si fonda sull'astratto, ma sulla sensazione (αἴσθησις), ovvero quello che si può toccare, vedere, ascoltare in modo diretto e concreto⁽⁶⁾.

Si arriva così a sostenere che la verità è condizionata dalla corretta osservazione del metodo. Esso si fonda su esperienza sensibile e ragionamento (λογισμός)⁽⁷⁾. Occorre infatti in primo luogo la raccolta dei dati sensibili sia da parte del medico, che esaminando il corpo del malato rileva ad esempio temperatura, frequenza del polso e registra le sue sensazioni e misure⁽⁸⁾, sia da parte del malato stesso che descrive e illustra ciò che sente.

Tali dati raccolti vengono poi elaborati dal ragionamento, il processo razionale che mette il medico in condizione di comprendere, prevedere e curare la malattia, ricercandone le cause (αἰτίαι), che sono i fattori che determinano un certo effetto. Proprio in questo testo abbiamo la più precisa definizione di causa di tutto il v secolo, che anticipa le definizioni di Platone (nel *Fedone*) e di Aristotele e la concezione stoica della causalità⁽⁹⁾.

All'affermazione dell'importanza dell'individuazione delle cause dei processi morbosi, ravvisabili nel regime e negli umori, corrisponde il deciso rifiuto delle ipotesi (ὑπόθεσις). Si vede qui la polemica contro il riduzionismo esplicativo della filosofia della natura che cercava di ricondurre tutto a concetti o elementi non empiricamente osservabili (caldo o freddo)⁽¹⁰⁾. Su quanto è inesplicabile e inesplicabile (τὰ ἀφανέα τε καὶ ἀποροόμενα), si possono solo formulare ipotesi, e quindi «se qualcuno dicesse delle cose celesti o sotterranee qual è la condizione né lui né chi ascolta potrebbe sapere se dice il vero il falso perché non vi è alcun punto di riferimento grazie al quale raggiungere la certezza (οἶον περὶ τῶν μετεώρων ἢ τῶν ὑπὸ γῆν εἰ λέγοι τις καὶ γινώσκουσι ὡς ἔχει, οὔτ' ἂν αὐτέω τῶ λέγοντι οὔτε τοῖσιν ἀκούουσι δῆλα ἂν εἴη, εἴ τε ἀληθέα ἐστὶν εἴτε μή· οὐ γὰρ ἔστι πρὸς ὃ τι χρῆ ἐπανενέγκαντα εἰδέναι τὸ σαφές)»⁽¹¹⁾.

Se da un lato le ipotesi in quanto postulati non verificabili sono considerate legittime in campi inosservabili, dall'altra nella medicina, che ha per oggetto processi suscettibili di controllo, si dice fermamente che «non c'è alcun bisogno di un'ipotesi (οὐδὲν δέεται ὑποθέσιος)»⁽¹²⁾.

Infine per il buon funzionamento di questa impostazione epistemologica occorre una comunicazione corretta, che oggi diremmo efficace⁽¹³⁾. Il sapere per essere riconosciuto come vero deve essere infatti comunicato correttamente, e proprio nell'*Antica Medicina* si dichiara che tale processo

verbale deve avvenire «attraverso parole comprensibili ai profani (γνωστὰ λέγειν τοῖσι δημότησιν)», in modo da rendere facile da cogliere (εὐπετές) la natura dei mali, «come sorgono, cessano o le cause per cui si accrescono o scemano (ὡς γίνεται καὶ παύεται, καὶ δι' οἷας προφάσιας αὖξεται τε καὶ φθίνει)⁽¹⁴⁾.

Tale indicazione viene motivata dicendo che in questo modo si riducono le difficoltà perché, secondo quello che noi definiamo il processo di anamnesi, «i malati non fanno altro se non ricordare ciò che è accaduto a loro (Οὐδὲν γὰρ ἕτερον ἢ ἀναμνήσκεται ἕκαστος ἀκούων τῶν ἐσωτῶ ζυμβαίνόντων)⁽¹⁵⁾. L'esperienza del malato grazie al confronto col medico riceve allora un senso e un significato, una struttura causale e tendenziale. Il medico infatti scopre e conosce, ma il malato riconosce e conferma che quanto è stato scoperto dal medico corrisponde al vero⁽¹⁶⁾.

In conclusione la verità dell'antica medicina ippocratica non è una verità assoluta e certa, ma è un obiettivo costantemente cercato in questo cammino metodologico e conoscitivo di cui parla l'autore del trattato⁽¹⁷⁾. Tale strada di indagine conosce i due momenti prima citati, dell'osservazione dei dati sensibili e della rielaborazione critica dal ragionamento, ma si fonda pure sulla conferma o confutazione attraverso il dialogo col paziente che ha un suo ruolo attivo nel processo conoscitivo⁽¹⁸⁾.

Il dialogo infatti, basato su un rapporto di fiducia, risulta molto importante perché consente di riconoscere la correttezza e verità dei contenuti; ha così un valore formativo, ma allo stesso tempo anche terapeutico, in quanto la cura comincia con l'accettazione e l'effettiva comprensione della comunicazione del medico⁽¹⁹⁾.

Ne deriva una dicotomia fra i medici professionisti (ἰητροί), che agiscono correttamente (ὀρθῶς), e conseguono così maggior precisione, esattezza, (ἀκριβή) e maggiore certezza (τὸ δ'ἀτρεκέες) e dall'altra parte figure presenti in gran numero all'epoca, chiamate in vario modo, praticanti, ciarlatani, medici da poco (δημιουργοί, οἱ μὲν φλαῦροι), ma tutte accomunate dal fatto di cadere nell'errore (ἀμάρτημα) o falsa opinione (δόξα) o inganno (ἐξαπάτη)⁽²⁰⁾.

L'autore dell'*Antica Medicina* si dimostra moderno nell'ammettere la possibilità di errore nell'agire del medico⁽²¹⁾. Lo sbaglio che denuncia è così ricorrente e grave, che egli arriva a «lodare il medico che sbaglia poco (κἂν ἐγὼ τοῦτον τὸν ἰητρὸν ἰσχυρῶς ἐπαινέοιμι τὸν σμικρὰ ἀμαρτάνοντα)⁽²²⁾. E, con parole che potremmo ancora adottare oggi, sostiene che ciò che distingue il buon medico dal cattivo medico non è il fatto di non errare, bensì

l'assolvere bene al proprio compito: «acquisire un sapere così esatto che permetta di sbagliar poco in un senso o nell'altro (ἔργον οὕτω καταμαθεῖν ἀκριβέως, ὥστε σμικρὰ ἀμαρτάνειν ἔνθα ἢ ἔνθα)»⁽²³⁾.

Galeno e la/le verità

Sette secoli dopo Ippocrate, Galeno (Pergamo, 129 d.C. – Roma, 201 d.C. circa) lamenta la frammentazione del sapere medico in scuole o sette rivali; canonizzate da Galeno stesso nel numero di tre, queste sette sono l'empirica, la metodica e la razionalista. Il Pergameno si dedica dunque alla ricerca di una verità che superi la διαφωνία, il disaccordo settario, elaborando un complesso progetto di ricostruzione della medicina. Un progetto epistemologico che ha anche delle ricadute pratiche: rendere la preparazione del medico omogenea e le terapie affidabili, espellere ciarlatani e incompetenti^(24,25).

Il primo passo verso il raggiungimento di questi obiettivi consiste nella ricomposizione diacronica di una tradizione unitaria. Ne consegue l'insistente richiamo al sapere fondatore di Ippocrate e il grande lavoro di studio e di commento delle sue opere, ma anche il riconoscimento di un sillabo della buona medicina che include soprattutto gli alessandrini Erofilo ed Erasistrato, vissuti nel III secolo a.C.^(26,27).

In secondo luogo, per Galeno è necessario organizzare sincronicamente il sistema della teoria scientifica. A tale scopo, lo studio dell'anatomia assume un ruolo fondamentale. Poiché la medicina ippocratica è essenzialmente pre-anatomica, il sapere anatomico galenico si fonda sulla scienza alessandrina, la prima a effettuare osservazioni autoptiche, e su un assiduo lavoro personale di dissezione e vivisezione. Ribadire l'importanza dell'anatomia è un modo per rispondere alla scuola empirica e a quella metodica, che rifiutano la necessità dello studio dell'anatomia per la formazione del medico professionista, in quanto ritengono inutile indagare le cause nascoste per la diagnosi e la terapia delle malattie. Per quanto riguarda gli Empirici, l'ἐμπειρία su cui si basano consiste nelle tante osservazioni effettuate direttamente o anche riportate da altri (in tal caso si tratta di ἱστορία, di testimonianza) e accumulate nella memoria. Ma in questo modo, secondo Galeno, che pur riconosce l'importanza dell'esperienza, la medicina viene ridotta a mera τέχνη. La scuola metodica rappresenta il caso estremo di questa degenerazione, con il suo massimo esponente, Tessalo, che sostiene siano sufficienti sei mesi per formare un buon medico, rendendo la professione accessibile a una «folla di calzolai, muratori, fabbri»^(28,29,30).

Invece la scuola razionalista, o dogmatica, riconosce nello studio dell'anatomia un fondamento del sapere medico, ma ne fanno anche un limite invalicabile^(29,30); la medicina si deve cioè muovere entro il perimetro tracciato dall'evidenza anatomica e dalle sue conseguenze fisiologiche e patologiche, mentre ciò che non rientra in questo perimetro non compete alla medicina, bensì alla filosofia della natura. Al contrario, per Galeno «l'anatomia è utile non tanto ai medici quanto ai filosofi da un duplice punto di vista: sia in virtù della pura teoria, sia per insegnare l'arte della natura all'opera in ogni parte del corpo» (ἔναι γὰρ οὐκ ἰατροῖς, ἀλλὰ φιλοσόφοις εἰςὶ χρησιμώτεραι κατὰ διττὸν, ὡς εἴρηται, τρόπον, ἢ ψιλῆς τῆς θεωρίας ἔνεκεν, ἢ τοῦ διδάξαι τὴν τέχνην τῆς φύσεως ἐν ἅπαντι τῷ μορίῳ κατορθωμένην)⁽³¹⁾. Da questo passo si evince come lo studio dell'anatomia abbia per Galeno un'importanza che va oltre i limiti della medicina per riguardare l'umanità intera, assumendo un ruolo culturale primario: è un mezzo per raggiungere il vero, sia quello sensibile che quello intellegibile, per trovare la prova scientifica dell'esistenza di un ordine e di un senso provvidenziale presente non solo nel corpo, ma in ogni cosa⁽³²⁾.

Nel momento in cui il sapere medico è stato così ricomposto, è necessaria l'individuazione di un metodo che, per Galeno, è quello logico-dimostrativo fornito dalla geometria^(30,33,34). L'*optimus medicus* «deve studiare il metodo logico per sapere quante malattie esistano, sia a proposito della specie che del genere, e per sapere quale terapia sia da adottare per ciascun caso. Lo stesso metodo insegna anche quale sia la vera natura del corpo» (καὶ μὲν δὴ καὶ τὴν λογικὴν μέθοδον ἀσκεῖν <ἀνάγκη> χάριν τοῦ γινῶναι, πόσα τὰ πάντα κατ' εἶδη τε καὶ γένη νοσήματα ὑπάρχει καὶ πῶς ἐφ' ἐκάστου ληπτέον ἔνδειξιν τιν' ἰαμάτων. ἢ δ' αὐτὴ μέθοδος ἦδε καὶ τὴν τοῦ σώματος αὐτοῦ διδάσκει <σύν>θεσιν)⁽³⁵⁾. Brevemente, l'assioma fondante della scienza galenica è il seguente: la malattia è il risultato dell'influsso di cause esterne su una mescolanza umorale (κρᾶσις) predisposta a determinate forme morbose. La specificità della malattia dipende poi dal sesso e dall'età del paziente, dalla stagione e dalle condizioni climatiche e dalla parte del corpo interessata. Con il metodo logico-dimostrativo, il ragionamento (λογισμὸς) trova conferma nell'esperienza pratica (πειρα): nel *De methodo medendi* Galeno scrive «nulla di ciò che ho detto, sia nel caso che sia stato scoperto da me sia che io abbia seguito la strada tracciata da Ippocrate, è sfuggito a verifica e conferma, ma tutto è stato giudicato dall'esperienza pratica» (οὐδὲν ὧν εἶπον οὔτε νῦν οὔτε πρόσθεν ὧν ἂν ἢ αὐτὸς ἐξεῦρον, ἢ κατὰ τὴν

Ἱπποκράτους ὁδὸν ἐχρησάμην, ἀβασάνιστόν ἐστιν οὐδ' ἄκριτον, ἀλλ' ὑπὸ τῆς πείρας ἅπαντα κέκριται)⁽³⁶⁾.

L'elaborazione di tale sistema non significa comunque chiusura dogmatica. Galeno lascia aperte diverse questioni (ad esempio in materia di embriologia e di psicologia)⁽³⁷⁾ ed è consapevole dello sforzo assiduo di perfezionamento richiesto dallo studio dell'anatomia, nonché dei limiti della conoscenza umana. Una consapevolezza che si aggiunge al timore per un arresto del progresso scientifico e alla riflessione moralistica su quella profonda crisi sociale e culturale da cui, a detta di Galeno, è afflitta la sua epoca: «più di ogni cosa, per me è fondamentale correre il rischio di scrivere invano, ora che nessuno tra gli uomini è interessato, per usare una sola parola, alla verità, ma tutti invidiano ricchezze, poteri e piaceri senza fine, a tal punto che, se qualcuno è dedito a una qualche forma di sapienza, lo considerano folle» (κεφάλαιον μὲν οὖν ἀπασῶν αὐτῶν ἐστὶ τὸ κινδυνεῦσαι μάτην γράψαι, μηδενὸς τῶν νῦν ἀνθρώπων ὡς ἔπος εἰπεῖν ἀλήθειαν σπουδάζοντος, ἀλλὰ χρήματά τε καὶ δυνάμεις πολιτικὰς καὶ ἀπλήστους ἡδονῶν ἀπολαύσεις ἐζηλωκότων ἐς τοσοῦτον ὡς μαίνεσθαι νομίζειν εἴ τις ἄρα καὶ γένοιτο σοφίαν ἀσκῶν ἡντιναοῦν)⁽³⁸⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Nutton V. *Hippocrates, the Hippocratic Corpus and the defining of medicine*. In “Ancient Medicine. 2004: 53-71, Routledge, London-New York.
2. Corpus Hippocraticum. *De prisca medicina*. In Littré É (ed.), “Oeuvres complètes d’Hippocrate”, vol. 1. 1839: 570-636, 20, 15-17. Baillière, Paris.
3. Jouanna J. *The Physician and the Patient*. In “Hippocrates”, 1999: 112-140, The John Hopkins University Press, Baltimore-London.
4. Corpus Hippocraticum. *De prisca medicina*. In Littré É (ed.), “Oeuvres complètes d’Hippocrate”, vol. 1. 1839: 570-636, 3, 32-33. Baillière, Paris.
5. Schiefsky MJ. *Τέχνη and τύχη*. In “Hippocrates On Ancient Medicine”, 2005: 5-12, Brill, Leiden-Boston.
6. Wooton D. *The senses*. In “Bad Medicine: Doctors Doing Harm Since Hippocrates”, 2006: 53-66, Oxford University Press, New York.
7. Schiefsky MJ. *On Ancient Medicine on the nature of human beings*. In van der Eijk P. (ed.). “Hippocrates in context. Studies in Ancient Medicine 31”, 2005: 69-86, Brill, Leiden-Boston.
8. Di Benedetto V. *Il segno e l’individuo. Tendenza e probabilità*. In “Il medico e la malattia: la scienza di Ippocrate, 1986: 97-142, Einaudi, Torino.
9. Vegetti M. *Introduzione*. In “Ippocrate, Antica Medicina”, 1998: 6-23, Rusconi Editore, Milano.
10. Lopez F. *Il riduzionismo analitico-categoriale della ratio hypothetica*. In “Il pensiero olistico di Ippocrate. Riduzionismo, antiriduzionismo, scienza della complessità nel trattato sull’Antica medicina 2”, 2008: 109-183, Edizione Pubblisfera, San Giovanni in Fiore.
11. Corpus Hippocraticum. *De prisca medicina*. In Littré É (ed.), “Oeuvres complètes d’Hippocrate”, vol. 1. 1839: 570-636, 1, 18-21. Baillière, Paris.
12. Corpus Hippocraticum. *De prisca medicina*. In Littré É (ed.), “Oeuvres complètes d’Hippocrate”, vol. 1. 1839: 570-636, 2, 19-20. Baillière, Paris..
13. Jankowski C. *Medicine Becomes Science*. In “Hippocrates: Making the Way for Medicine”, 2008: 17-24, Teacher Created Material, Huntington Beach.
14. Corpus Hippocraticum. *De prisca medicina*. In Littré É (ed.), “Oeuvres complètes d’Hippocrate”, vol. 1. 1839: 570-636, 2, 14-15. Baillière, Paris.
15. Corpus Hippocraticum. *De prisca medicina*. In Littré É (ed.), “Oeuvres complètes d’Hippocrate”, vol. 1. 1839: 570-636, 2, 16-17. Baillière, Paris.
16. Jouanna J. *Notes complémentaires*. In “Hippocrate. De l’ancienne médecine”, 1990: 160-161, Les Belles Lettres, Paris.

17. Lopez F. *Le proprietà dinamiche dei corpi e la corretta scienza medica*. In “Il pensiero olistico di Ippocrate. Riduzionismo, antiriduzionismo, scienza della complessità nel trattato sull'Antica medicina 2”, 2008: 229-340, Edizione Pubblisfera, San Giovanni in Fiore.
18. Piazza S. *Diagnosis in corpus hippocraticum, also a question of trust*. *Med. Sec.* 2017; 29.1: 1-17.
19. Cagli V. *Come si ragiona in medicina: Il dialogo tra sapere, esperienza, logica ed intuizione*. Armando Editore, 2013, Roma.
20. Schiefsky M. *Τέχνη and ἀκρίβεια*. In “Hippocrates On Ancient Medicine”, 2005: 13-18, Brill, Leiden-Boston.
21. Boudon-Millot V. *Art, science and conjecture from Hippocrates to Plato and Aristotle*. In van der Eijk P. (ed.). “Hippocrates in context. Studies in Ancient Medicine” 31, 2005: 87-101, Brill, Leiden-Boston.
22. Corpus Hippocraticum. *De prisca medicina*. In Littré É (ed.), “Oeuvres complètes d’Hippocrate”, vol. 1. 1839: 570-636, 9, 14-15. Baillière, Paris.
23. Corpus Hippocraticum. *De prisca medicina*. In Littré É (ed.), “Oeuvres complètes d’Hippocrate”, vol. 1. 1839: 570-636, 9, 13-14. Baillière, Paris.
24. Vegetti M. *Galeno e la rifondazione della medicina*. In DYNAMIS. *Acta Hisp. Med. Sci. Hist. Illus.*, 1995; 15: 67-101.
25. Vegetti M. *Introduzione*. In Garofalo I, Vegetti M. (edd.) “Opere scelte di Galeno”. UTET, 1978, Torino.
26. Manuli P. *Lo stile del commento. Galeno e la tradizione ippocratica*. In Giannantoni G, Vegetti M. (edd.). “La scienza ellenistica”. Bibliopolis, 1984, Napoli.
27. Flemming R. *Commentary*. In Hankinson R J (ed.) “The Cambridge Companion to Galen”. 2008: 323-354, Cambridge University Press, Cambridge.
28. Galeno. *De methodo medendi*, In Kühn C G (ed.) “Claudii Galeni opera omnia”, vol. 10. 1825: 1-1021, 19, Knobloch, Leipzig.
29. Lloyd G E R. *Galen and his contemporaries*. In Hankinson R J (ed.) “The Cambridge Companion to Galen”. 2008: 34-38, Cambridge University Press, Cambridge.
30. Tieleman T. *Methodology*. In Hankinson R J (ed.). “The Cambridge Companion to Galen”. 2008: 66-115, Cambridge University Press, Cambridge.
31. Galeno. *De anatomicis administrationibus*. In Kühn C G (ed.) “Claudii Galeni opera omnia”, vol. 2. 1821: 215-731, 286-287, Knobloch, Leipzig
32. Galeno. *De usu partium*. In Kühn C G (ed.) “Claudii Galeni opera omnia”, vol. 4. 1822: 1-366, 30-361, Knobloch, Leipzig.
33. Morrison B. *Logic*. In Hankinson R J (ed.). “The Cambridge Companion to Galen”. 2008: 66-115, Cambridge University Press, Cambridge.

34. Hankinson R J. *Epistemology*. In Hankinson R J (ed.) "The Cambridge Companion to Galen". 2008: 66-115, Cambridge University Press, Cambridge.
35. Galeno. *Quod optimus medicus sit quoque philosophus*. In Kühn C G (ed.) "Claudii Galeni opera omnia", vol. 1. 1821: 53-63, 59-60, Knobloch, Leipzig.
36. Galeno. *De methodo medendi*. In Kühn C G (ed.) "Claudii Galeni opera omnia", vol. 10. 1825: 1-1021, 375, Knobloch, Leipzig.
37. Debru A. *Physiology*, In Hankinson R J (ed.). "The Cambridge Companion to Galen". 2008: 263-282, 279-282. Cambridge University Press, Cambridge.
38. Galeno. *De methodo medendi*. In Kühn C G (ed.) "Claudii Galeni opera omnia", vol. 10. 1825: 1-1021, 2, Knobloch, Leipzig.

LA VERITÀ IN ONCOLOGIA

Alessandro Comandone¹, Ferdinando Garetto², Monica Seminara³

¹Direttore S.C. Oncologia, Ospedale Humanitas Gradenigo Torino.

²Cure Palliative S.C. Oncologia, Ospedale Humanitas Gradenigo Torino e
Fondazione FARO

³Psicooncologia S.C. Oncologia Ospedale Humanitas Gradenigo Torino, Corso
Regina Margherita, 10 10153 Torino

Mail: alessandro.comandone@gradenigo.it

Parole chiave: *Oncologia*
Comunicazione
Medicina personalizzata

Key words: *Oncology*
Communication
Personalized medicine

Riassunto

Il processo di informazione completa di diagnosi di tumore e della relativa prognosi è una pietra miliare dell'evoluzione del rapporto tra medico e paziente. I quesiti fondamentali sono sempre i medesimi: quanto è utile che il malato sappia tutto? Ma soprattutto che cos'è la verità per il medico, il paziente e la sua famiglia? Inoltre, si può ritenere che vi sia un diverso livello di verità tra la fase iniziale di malattia quando le possibilità di guarigione sono molto elevate, rispetto alla fase di ricaduta e di cronicizzazione di malattia, rispetto infine alla fase terminale? Negli ultimi 20 anni in Italia sono avvenuti profondi rivolgimenti sociali e culturali: il ruolo sempre più importante degli infermieri nella cura del paziente, l'indebolimento della struttura familiare, l'accesso ad internet con un flusso di notizie spesso incontrollate e per contro una crescita culturale e in consapevolezza della popolazione. Nell'ultimo decennio la scoperta di terapie basate sul profilo genetico-molecolare della malattia e la nascita della terapia personalizzata ha aperto un nuovo fronte nel processo di

informazione: occorre infatti spiegare al paziente i pro e i contra delle nuove terapie, il vantaggio rispetto ai trattamenti tradizionali, rappresentati soprattutto dalla chemioterapia, la sostenibilità finanziaria e la disponibilità delle stesse terapie.

Abstract

The process of disclosure of a diagnosis of cancer and related prognosis is a never ending story in the relationship between doctors and patients. The stressing question is: what is truth for the oncologist, for the patients and their families? Furthermore, does it exist a different communication of the truth in the different phases of the disease? Diagnosis and prognosis disclosure is the same in early diagnosis, in case of relapse and in the terminal phase of the disease? Very recently some important changes occurred in the relationship between doctors and patients: the improved role of nurses, the deep social changes in the family structure, the uncontrolled internet flow of news, the increase of cultural development into the population with an increase of awareness. Very recently the discovery of targeted and personalized therapies has increased the need for an open debate between clinicians and patients on the concrete role of those innovative and costly therapies in confront with the more traditional chemotherapy. The passage from a paternalistic medicine to an open alliance between doctors and patients should translate into a more effective change in the quality and quantity of information delivered.

Il percorso di conoscenza della verità nella storia clinica di malattia di un Paziente oncologico è complesso, avviene in genere per gradi e si sviluppa sulla base dello stadio e dell'evoluzione della malattia⁽¹⁾.

Non esiste infatti un processo cognitivo unico e valido per ogni persona. Le differenze si vengono a determinare su aspetti concernenti la personalità del malato, sulla capacità di comunicazione dei sanitari siano essi medici, infermieri o psicologi, sul tipo di malattia, sullo stadio e infine sul substrato culturale del paziente e del suo gruppo familiare^(1,2). È dunque impossibile concepire un tipo unico di comunicazione della notizia sulla diagnosi di tumore e sulla prognosi.

Va ancora considerata che la verità si distingue in modo netto tra fase diagnostica e comunicazione della prognosi.

Per quanto concerne la diagnosi è ancora valido l'algoritmo della Kübler-Ross, pur a 50 anni di distanza dal suo concepimento e con i profondi rivolgimenti sociali e scientifici avvenuti nel frattempo^(3,4). Attualmente la prima diagnosi di malattia tumorale è generalmente accettata, essendo divenuto il cancro una malattia sociale con più di 1000 nuove diagnosi ogni giorno, ma per contro con una speranza di sopravvivenza aumentata e ancor più di guarigione completa^(5,6).

La rivelazione della prognosi, quando possibile, investendo gli aspetti di relazione umana, psicologici e spirituali più profondi del malato, può aprire invece l'attesa a concrete speranze o può determinare il crollo delle aspettative e della progettualità esistenziale⁽⁷⁾.

Prospettare un tempo limitato di sopravvivenza o una percentuale di sopravvivenza molto bassa a 1 o 2 anni può essere richiesto dal Malato, che vuole pianificare il tempo futuro, ma può nel contempo determinare la fine delle speranze e delle capacità progettuali^(4,7). La valutazione prognostica va dunque espressa con cautela e in relazione alla specifica richiesta del paziente.

La comunicazione della diagnosi

Come detto, il processo di acquisizione della verità da parte del malato a fronte di una diagnosi di malattia potenzialmente pericolosa o talora infausta segue ancora il processo definito da Kübler-Ross nel 1969⁽⁴⁾.

Si passa da una prima fase di negazione ("si sono sbagliati, l'esame non è certo mio, io sto bene"), ad una fase di rabbia che generalmente si concretizza sul medico o sulle persone vicine ("quante volte ho detto che non stavo bene oppure sanguinavo dal retto e il Medico mi diceva che erano le emorroidi").

La rabbia può talora lasciare spazio alla depressione (“non mi curo tanto non serve”) a cui fa generalmente seguito una fase di accettazione con spunti positivi (“credo alle cure, quel medico mi dà fiducia e sono certo di guarire”). Tali momenti positivi possono inframmezzarsi a momenti di transitoria depressione e di incertezza (“è mancata la mia amica che ho conosciuto in day hospital. Anch’io non ce la farò.”).

In molti momenti della fase di rivelazione della diagnosi, secondo il modello di Kübler-Ross, si configurano atteggiamenti di patteggiamento con la malattia stessa (“se il tumore risponde alle terapie smetto di fumare”) o con il proprio credo religioso (“se guarisco mi dedicherò ad opere di beneficenza e di volontariato”)⁽⁸⁾.

Nella fase di prima diagnosi la verità deve sempre essere rivelata e condivisa nel dialogo che risulta indispensabile e fondamentale nel rapporto medico-paziente⁽⁹⁾.

La notizia non va ritenuta comunicata pienamente e compresa in modo soddisfacente dopo un solo incontro: molte volte il malato alla prima visita è spaventato, poco propenso a recepire la notizia della diagnosi e soprattutto delle terapie che ne conseguiranno con i relativi effetti collaterali. È ben dimostrato che il problema dell’alopecia da chemioterapia impegna quasi interamente l’attenzione soprattutto se il malato è donna e che la capacità di ritenere ulteriori notizie e informative si affievolisce dopo la comunicazione della perdita dei capelli. Pertanto esistono dei meccanismi di comunicazione ormai validati e condivisi: la diagnosi istologica va consegnata scritta ma va spiegata e il successivo programma terapeutico va redatto in forma di referto anch’esso scritto^(2,3,8,9).

Il dialogo o almeno i concetti generali di diagnosi e terapia vanno ripetuti al momento dell’accesso in day hospital prima di ottenere il consenso informato scritto e firmato, necessari secondo i dettami di legge per poter intraprendere una terapia.

Nella situazione di grave squilibrio che si va configurando in ogni Sanità moderna tra il numero sempre meno adeguato degli addetti e il numero crescente di ammalati in cura, va tenuto conto che la richiesta di chiarimenti, di approfondimenti e di delucidazioni è un processo continuo e in divenire che può richiedere ulteriore tempo di incontro, soprattutto se si verificano effetti collaterali o tossicità gravi o inattese⁽¹⁰⁾.

La comunicazione della prima diagnosi si è ulteriormente articolata negli ultimi due decenni per cinque eventi quasi concomitanti:

1) La responsabilizzazione professionale e deontologica degli infermieri divenuti un importantissimo punto di riferimento per il malato che può colloquiare con loro più facilmente che non con il medico, essendo le

possibilità di contatto maggiori. Solo un'adeguata strategia di équipe con scambi di informazioni e momenti di formazione comune tra medici e infermieri può evitare difformità nella comunicazione della diagnosi⁽¹¹⁾.

2) La complessità della situazione familiare nel mondo odierno caratterizzata da una elevata instabilità dei nuclei famigliari e da unioni meno facilmente definibili di un tempo. In questo caso solo una aperta richiesta al malato su chi può essere informato delle sue condizioni di salute può ridurre il rischio di violazioni del segreto professionale con possibili conseguenze medico legali. Fondamentale in un gruppo familiare molto articolato e numeroso è l'identificazione di una figura di leader che potrà prendere anche le caratteristiche di "caregiver"^(12,13).

3) La diffusione delle notizie sanitarie attraverso internet e i social media che possono talora indurre incertezze, confusioni, anziché favorire la diagnosi e la comunicazione della stessa⁽¹⁴⁾.

4) Il realizzarsi di una società multietnica con l'arrivo di popolazioni con differenti impostazioni sociali e rapporti tra gli individui. Fermo restando che la giurisprudenza vigente è quella del Paese ospitante, in questo caso l'Italia, vanno comunque possibilmente tenute in conto le sensibilità sociali ed etniche del malato a cui si deve comunicare la diagnosi e l'iter terapeutico⁽¹⁵⁾.

5) Va invece visto come elemento di aiuto e di supporto all'opera dei medici e degli infermieri la creazione assai recente di gruppi di pazienti affetti da una stessa patologia. Questi gruppi che nel mondo anglosassone prendono il nome di "advocacy" possono svolgere un ruolo molto importante e positivo con il realizzarsi di incontri informativi, di scambio di opinioni, di produzione di materiale divulgativo controllato e serio che possa orientare il malato in tutto il decorso di malattia.

Il potersi confrontare con storie simili soprattutto se concluse con esito positivo può essere di grande aiuto per il malato e per la famiglia che si trovano accompagnati nel loro difficile percorso⁽¹⁶⁾.

Tutto il discorso che abbiamo sinora sviluppato si riferisce alla prima diagnosi di tumore e alla terapia che ne consegue.

Molto più complessa è la comunicazione della notizia e la rivelazione della verità, al momento della eventuale ripresentazione di malattia, magari a distanza di anni dalla prima diagnosi e dalla conclusione della prima cura⁽¹⁷⁾. La persona che aveva già affrontato il percorso di malattia, che si sentiva potenzialmente guarito, che era rientrato sul lavoro, si ritrova nelle condizioni iniziali e con la sensazione che tutto quanto è stato fatto sia stato inutile.

In questo caso la comunicazione della verità è molto più complessa e può innescare due tipi diversi di reazione.

In alcuni casi il rapporto con il medico si rinvigorisce nella speranza di arrivare ad una soluzione definitiva positiva. Diversamente il rapporto medico paziente può entrare in crisi con sentimenti di delusione, di inutilità delle cure o, seppur raramente, di conflittualità^(1,4,7,9,13).

In questo momento di difficoltà su entrambi i fronti solo il rapporto umano e professionale schietto e aperto può portare ad un recupero di fiducia reciproco per riprendere le cure con convinzione condivisa.

Da parte del medico è necessario precisare quali siano le opzioni terapeutiche possibili, se possano essere effettuate in quello stesso ospedale o se sia necessario provvedere a un trasferimento presso un'altra struttura sanitaria, con estrema delicatezza occorre fare riferimento alle possibilità di riuscita o di fallimento della nuova linea di terapia.

Infatti, dopo la ricaduta, in molti casi una malattia oncologica è ancora riconducibile a remissione e a controllo ottimale.

In altri casi invece la malattia può essere cronicizzata con prolungamento anche significativo della sopravvivenza, ma senza possibilità di guarigione.

La cronicizzazione delle malattie tumorali è una realtà che si sta concretizzando da circa 10-15 anni grazie alla maggiore disponibilità di mezzi terapeutici, ad un atteggiamento più aggressivo dei chirurghi, che effettuano sempre più frequentemente interventi sulla recidiva di malattia o sulle metastasi, ad un sempre più diffuso approccio pluridisciplinare nelle fasi terapeutiche^(1,4,7,9,13,17,18). Non va poi dimenticata l'importanza della terapia di supporto intrapresa in concomitanza con la terapia antitumorale specifica che riduce gli effetti collaterali, migliora la compliance del paziente e in ultima analisi aumenta la qualità e la quantità di vita⁽¹⁹⁾.

La cronicizzazione di malattia richiede comunque un atteggiamento di dialogo aperto per realizzare concretamente l'empowerment del malato inteso come potenziamento globale ed equilibrato delle risorse psicologiche e biologiche delle persone. Va infatti comunicata la verità sulla nuova situazione: la malattia non si potrà debellare ma potrà essere controllata e rallentata nella sua evoluzione con una prioritaria esigenza del controllo dei sintomi.

La fase di ricaduta con cronicizzazione di malattia è un momento molto complesso e delicato nel rapporto tra medico-malato-famiglia^(9,12,13,20).

Frequentemente, soprattutto i famigliari che affrontano la nuova situazione, a fronte di un peggioramento delle condizioni del proprio congiunto si chiedono il perché di questo evento, non comprendendo che le malattie oncologiche si configurano come malattie cronic-degenerative e dunque

destinate su tempi più o meno lunghi a determinare uno scadimento delle condizioni generali del malato^(12,20).

La comunicazione della verità al malato oncologico conosce poi un quarto momento quando il decorso di malattia diventa sfavorevole e le cure attive contro il tumore devono lasciare spazio alle terapie di supporto e palliative.

La cosiddetta fase terminale non è un concetto solamente temporale, ma configura il momento in cui il controllo dei sintomi correlati alla malattia prende il posto delle cure attive. È una fase di durata variabile che dipende alle condizioni generali del malato, dall'estensione della malattia con gradi diversi di coinvolgimento degli organi vitali^(21,22,23).

Le cure devono continuare tenendo conto dei tre aspetti caratterizzanti la persona malata con attenzioni volte al controllo dei sintomi fisici, psichici e alle esigenze spirituali⁽²¹⁾.

Malato e famiglia hanno egualmente necessità di supporto per non sentirsi abbandonati, soli, impotenti di fronte al peggioramento delle condizioni generali del malato⁽¹⁹⁾. La trasmissione della verità necessita di presentare a malato e famiglia le soluzioni disponibile per affrontare le cure nella fase terminale. A domicilio, in hospice. Molto meno idoneo infatti è l'ambiente ospedaliero, ormai identificato come luogo di cura per le acuzie^(21,24).

Il domicilio va presentato come la soluzione in molti casi migliore, lasciando il malato nel proprio ambiente in mezzo ai propri oggetti cari e con i propri affetti, ma richiede un'adeguata organizzazione sanitaria e familiare con l'identificazione di un caregiver certo e affidabile⁽²⁴⁾.

Diversamente, l'hospice è nato per garantire le cure in ambiente protetto, sicuro ma non iper-medicalizzato. In pratica va spiegato come l'hospice non sia un reparto ospedaliero e che esami assidui non saranno necessari, avendo la struttura una finalità di "casa per chi non può stare a casa" che è molto diversa da un reparto per acuti^(24,25).

Nella fase terminale la comunicazione impone al medico di esprimere una prognosi in termini di settimane o di mesi^(7,12,13,20).

Questo ulteriore processo di rivelazione della verità è arduo, difficile e complesso⁽²⁰⁾.

In primo luogo perché non è possibile fare previsioni esatte sull'attesa di vita, in secondo luogo perché questa comunicazione ha pesantissime ricadute sulla scelte esistenziali del malato.

In molti casi il medico, di fronte alle domande di un malato terminale è sfuggente, accelera i tempi di visita, riduce i momenti di dialogo, demanda il compito allo psicooncologo^(20,26).

Per contro con i famigliari il medico è sovente diretto, talora severo, nell'esprimere non solo la prognosi ma anche i tempi di vita restanti⁽²⁰⁾. Si

tratta di una verità fornita a doppio binario che non troverebbe giustificazioni se non nella inadeguata preparazione del medico su queste tematiche e sulla nebulosità della normativa giurisprudenziale e deontologica relativa.

A tale riguardo basti rileggere quanto dice il Codice deontologico dal 1978 ad oggi in relazione all'argomento. Nel 1978 l'articolo 30 recitava che "una prognosi grave o infausta può essere tenuta nascosta al malato ma non alla famiglia"⁽²⁷⁾.

L'articolo 34 del codice deontologico del 2014 afferma invece che "il medico garantisce alla persona assistita un'informazione comprensibile ed esaustiva. Il medico adegua la comunicazione tenendo conto della sensibilità e della reattività emotiva del paziente. Il medico rispetta la necessaria riservatezza dell'informazione e la volontà della persona assistita di non essere informata o di delegare ad altro soggetto l'informazione, riportandola nella documentazione sanitaria"⁽²⁸⁾.

Come si può ben vedere la comunicazione della verità in quarant'anni è passata dall'obbligo di informazione dei famigliari all'obbligo di informazione al malato, con grandi difficoltà a definirne i contorni di fronte a diagnosi o prognosi gravi o infauste.

In questa fase così complessa restano profondamente attuali le intuizioni di Cicely Saunders, considerata la fondatrice delle moderne cure palliative, sulla necessità di un percorso condiviso e progressivo di consapevolezza graduale che si articola nel tempo: "si può vivere un'intera vita in poche settimane: il tempo è questione di profondità e non di durata, (...) nell'atmosfera giusta e sedando il dolore gli ultimi giorni possono essere i più ricchi (...)". E ancora: "bisogna imparare a comunicare la verità di cui l'individuo ha bisogno in quel momento, nel modo più semplice e delicato, lasciandolo libero di scegliere se accettarla o rifiutarla"⁽²⁹⁻³⁰⁾.

È sempre molto importante, quando la prognosi diventa ineluttabile e la comunicazione deve necessariamente riguardare una cerchia più ampia, identificare per tempo le figure significative di riferimento e mettere i familiari del malato davanti alla completa evidenza. Nel fine vita, infatti, è spesso necessario fare diverse scelte concrete, che solo una consapevolezza piena della situazione può consentire. Si pensi, a titolo di esempio, alla delicatezza che nella pratica clinica riveste la preparazione dei minori e dei soggetti fragili presenti in famiglia a maggior rischio di destabilizzazione alla separazione dal loro congiunto. L'importanza di una preparazione veritiera e graduale ha come preciso fine la prevenzione di una traumatica esperienza di perdita e la protezione dall'eventualità di un lutto patologico⁽³¹⁾.

Un ultimo, recente aspetto della comunicazione della verità in oncologia , ma non solo, riguarda la sostenibilità e la possibilità di avere a disposizione i farmaci più moderni.

Come ben sappiamo, la ricerca farmacologica nei confronti delle malattie non solo tumorali ha avuto un'evoluzione entusiasmante negli ultimi 15 anni con la scoperta delle terapie a bersaglio molecolare, immunologiche e genetiche^(32,33).

Tali scoperte hanno permesso indubitabili progressi nell'ambito di molte malattie croniche (AIDS, gastroenterologia, epatologia, ematologia, reumatologia e soprattutto oncologia). Il risultato di tali terapie è di favorire quel processo di cronicizzazione di cui abbiamo già parlato.

Per contro la cosiddetta medicina personalizzata^(34,35) ha fatto aumentare vertiginosamente i costi sia nella diagnosi delle malattie, alla ricerca dei bersagli da colpire con farmaci specifici, sia dei farmaci sintetizzati sulla base di chimica combinatoriale e di farmacologia molecolare.

Tutto questo sforzo di ricerca scientifica, industriale e clinica ha portato ad un incremento difficilmente sostenibile dei costi dei trattamenti. La sostenibilità in economia è la condizione di uno sviluppo in grado di assicurare il soddisfacimento dei bisogni della generazione presente senza compromettere la possibilità di sviluppo delle altre esigenze sociali e sanitarie nel presente e per le generazioni future^(36,37).

Il problema sta assumendo dimensioni drammatiche ponendo in forse la sopravvivenza dei sistemi sanitari nazionali e dei sistemi assicurativi^(36,37).

La critica sollevata dalla visione più liberistica è che il dispendio economico per ottenere un numero alto di malati cronici, non guaribili, però necessitanti di cure continue, non equipara lo sforzo finanziario in atto. Nel caso dell'oncologia la critica è ancora più aspra se il vantaggio in sopravvivenza con i nuovi farmaci si attesta su tempi di alcuni mesi o settimane⁽³⁸⁾.

La visione invece del welfare state è di cercare di garantire a tutti i cittadini malati le stesse opportunità di cura senza considerare i costi e i risultati⁽³⁹⁾.

Gli Stati hanno reagito a questa situazione nuova e inattesa creando delle autorità regolatorie nazionali e sovranazionali (ad esempio in Italia AIFA e in Europa EMA) che valutino l'utilità e la sostenibilità di un trattamento.

Alla generica approvazione di un farmaco si collegano poi altri livelli decisionali: l'acquisto del farmaco da parte della Regione e la sua disponibilità nella struttura sanitaria in cui un cittadino si cura^(40, 41).

Anche in questo caso la rivelazione della verità da parte del medico è fondamentale: il medico deve comunicare al malato se il farmaco in

questione sia disponibile nel suo armamentario, se vi siano possibilità di ottenerlo in altre strutture, i benefici e i rischi di queste terapie.

A fronte di una richiesta giusta del paziente e della famiglia di poter adire alle terapie più moderne, occorre sapere contrapporre un discorso di appropriatezza prescrittiva sulla base delle evidenze scientifiche, delle linee guida e della sostenibilità di queste cure. Occorre cioè garantire la cura migliore al malato ma nel contempo valutare se il trattamento ad alto costo sia da considerarsi prescrivibile nel caso specifico oppure no^(41,42).

Anche in questo caso la verità può assumere accezioni diverse:

- 1) Il farmaco è utile nel caso del paziente X, è prescrivibile ed è disponibile nella struttura
- 2) Il farmaco non è idoneo per la situazione specifica
- 3) Il farmaco sarebbe utile ma non è disponibile nella struttura. Può essere comunque ottenuto presso un altro ospedale.
- 4) Il farmaco sarebbe utile ma non è possibile ottenerlo in nessuna struttura.

Anche per il discorso di appropriatezza e di sostenibilità il dialogo aperto e franco con il malato e la famiglia è l'unica soluzione possibile per evitare sospetti, incomprensioni o conflitti⁽⁴²⁾.

Conclusioni

Come abbiamo cercato di dimostrare, il tema della verità in oncologia assume molte sfumature differenti con aspetti che coinvolgono la diagnosi, la terapia e la sostenibilità dei trattamenti.

Nel corso dei decenni il passaggio dalla medicina paternalistica alla medicina di collaborazione tra medico- malato e famiglia ha determinato anche nel processo di rivelazione della verità dei cambiamenti profondi e talora molto positivi.

Procedere lungo la strada del rapporto paritetico della verità condivisa, permette di migliorare il rapporto tra sanitari e malato, di ridurre le conflittualità e di utilizzare al meglio le terapie disponibili.

Questo è il nostro auspicio a fronte di potenzialità diagnostiche e terapeutiche sempre maggiori.

BIBLIOGRAFIA

1. Sontag S. *Illness as metaphor*. Anchor Books, 1978, New York.
2. Murray M, McMillian C. *Gender differences in the perception of cancer*. I Cancer Educ, 1993; 8: 53-62.
3. Grassi L, Rosti G, Lasalvia A, Marangolo M. *Psychosocial variables associated with mental adjustment to cancer*. Psycho Oncology, 1993; 2:11-20.
4. Kübler-Ross E. *On death and dying*. Macmillan, 1969, Basingstoke (UK). Riedito come *On Death and Dying. What the Dying Have to Teach Doctors, Nurses, Clergy and Their Own Families*, Taylor & Francis, 40^a ed. 2008, Oxford.
5. AA VV. *Dati generali*. In “I numeri del cancro”. 1-13. AIOM AIRTUM Ed, 2016, Roma.
6. AAVV. *Gli andamenti temporali*. In “I numeri del cancro”. 33-60. AIOM AIRTUM Ed 2016, Roma.
7. Kangas M, Henry J, Bryant R. *Posttraumatic stress disorder following cancer. A conceptual and empirical review*. Clinical Psychology Review, 2002; 22(4):499–524.
8. Carlsen K, Jensen AB, Jacobsen E, Krasnik M, Johansen C. *Psychosocial aspects of lung cancer*. Lung Cancer, 2005; 47(3):293–300.
9. Grassi L, Biondi M, Costantini A. *Le implicazioni psicosociali del cancro: il paziente*. In “Manuale pratico di psicooncologia”. 3-38, Il Pensiero Scientifico Editore, 2003, Roma.
10. Treleaven J, Cullis JO, Maynard R, et al. *Obtaining consent for chemotherapy*. Br J Haematol., 2005;132:552-559.
11. Degner LF, Kristjanson LJ, Bowman D, Sloan JA, Carriere KC, O'Neil J et al., *Information needs and decisional preferences in women with breast cancer*. JAMA, 1997;277:1485-1492.
12. Grassi L, Biondi M, Costantini A. *Le implicazioni psicosociali del cancro: la famiglia*. In “Manuale pratico di psicooncologia”. 39-56, Il Pensiero Scientifico Editore, 2003, Roma.
13. Grassi L, Biondi m, Costantini A. *Il disagio e i disturbi psichici del paziente e della famiglia*. In “Manuale pratico di psicooncologia”. 57-101, Il Pensiero Scientifico Editore, 2003, Roma.
14. Chen X, Siu LL. *Impact of the media and the internet on oncology: survey of cancer patients and oncologists in Canada*. J Clin Oncol.,2001 Dec 1;19(23):4291-7.
15. AA VV. *I tumori nella popolazione immigrata*. In “I numeri del cancro”. 235-238. AIOM AIRTUM Ed, 2016, Roma.
16. AIMaC Associazione Italiana Malati di Cancro [<https://aimac.it>]
17. Naughton M J ,K W. *Physical Mental Health Among Cancer Survivors. Considerations for Long-Term Care and Quality of Life*. N C Med J. 2014 Jul-Aug;75(4):283–286.

18. AA VV. *Dati di prevalenza*. In “I numeri del cancro”. 17-24 AIOM AIRTUM Ed, 2016, Roma.
19. Jennifer S, Temel, Greer J A, Muzikansky A, et al. *Early palliative care for patients with metastatic non small cell lung cancer* N Engl J Med, 2010;363:733-742
20. Grassi L, Biondi M, Costantini A. *La comunicazione col paziente e con la famiglia* . In “Manuale pratico di psicooncologia”, 105-130, Il Pensiero Scientifico Editore, 2003, Roma
21. Aabom B, Kragstrup J, Vondeling H, Bakketeig L S, Stovring H. *Defining Cancer Patients As Being in the Terminal Phase: Who Receives a Formal Diagnosis, and What Are the Effects?* J Clin Oncol, 2005; 23:7411-7416.
22. Lamont EB, Christakis N A. *Complexities in prognostication in advanced cancer: To help them live their lives the way they want to*. JAMA, 2003;290:98-104.
23. Christakis N A, Lamont E B. *Extent and determinants of error in doctors’ prognoses in terminally ill patients: Prospective cohort study*. BMJ, 2004; 320:469-472.
24. Townsend J, Frank A O, Fermont D, et al. *Terminal cancer care and patients preference for place of death: A prospective study*. BMJ, 1990; 301:415-417.
25. Costantini A, Balzi D , Garrone E, et al. *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.
26. Grassi L, Biondi M, Costantini A. *Il disagio del personale curante e il problema del burn-out*. In “Manuale pratico di psicooncologia”. 273-290. Il Pensiero Scientifico Editore, 2003, Roma.
27. Federazione nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri, Codice di deontologia Medica edizione 1978.
28. Federazione nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri, Codice di deontologia Medica edizione 2014.
29. Du Boulay S, Saunders C. *L’assistenza ai malati “incurabili”*. Jaca Book, 2004, Milano.
30. Saunders C. *Templeton Prize Speech. Presented at the Guildhall in May 1981*. Studi Tanatologici. 2009; V: 5.
31. Gruppo di lavoro della Società Italiana di Cure Palliative (2015). *Raccomandazioni SICP su informazione e consenso progressivo in Cure Palliative: un processo evolutivo condiviso* [www.sicp.it].
32. Hanahan D, Weinberg R A. *Hallmarks of cancer: the next generation*. Cell, 2011 Mar. 4;144(5):646-74.
33. Vanneman M, Dranoff G. *Combining Immunotherapy and Targeted Therapies in Cancer Treatment*. Nat Rev Cancer, 2012 Mar. 22; 12(4): 237–251.
34. Verma M. *Personalized Medicine and Cancer* J Pers Med, 2012 Mar; 2(1): 1–14.
35. Baehner F L, Lee M.; Demeure M J. *Genomic signatures of cancer: basis for individualized risk assessment, selective staging and therapy*. J.Surg. Oncol, 2011; 103, 563–573.

36. John Zalcberg et al. *Delivering affordable cancer care in high-income countries*, The Lancet Oncology Commission Lancet Oncol, 2011; 12: 933-80.
37. Meropol N J, Schulman K A. *Cost of cancer care: issues and implications*, J Clin Oncol, 2007; 25: 180-86.
38. Cohen J, Looney W. *What is the value of oncology medicines?*, Nat Biotechnol, 2010; 28:1160-63.
39. Truter I, Lubbe M S, et al. *Advances in cancer therapeutics and patient access to new drugs*, Pharmacoeconomics, 2011; 29: 213-24.
40. Drummond M F, Mason A R. *European perspective on the costs and cost-effectiveness of cancer therapies*, J Clin Oncol, 2007; 25: 191-95.
41. Portale AIFA Registrazione dei farmaci
[<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/la-registrazione-dei-farmaci>].
42. Perrone F, Gallo C. *Le dolenti note. La tossicità finanziaria del paziente oncologico*, Recent Prog Med, 2016; 107: 619-621.

LA RICERCA DELLA VERITÀ NELLA MEDICINA NEL DIALOGO *IATROLOGIA* DI BASSIANO LANDO (1543)

Silvia Ferretto

Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Università degli
Studi di Padova. Via Peschiera 3, 35141 Padova
Mail: ferrettosilvia@gmail.com

Parole chiave: *Verità*
Medicina
Scienza

Key words: *Truth*
Medicine
Science

Riassunto

Il concetto di verità rappresenta un tema cruciale nel dibattito filosofico, al pari di quello scientifico. L'impostazione razionalistica della medicina come scienza ha le sue origini al tempo della cosiddetta "rivoluzione scientifica" nel XVII secolo, con la nascita della scienza moderna riconducibile a Copernico, Galileo, Cartesio e Newton. Ma già a partire dalla fine del '400 e per tutto il XVI secolo gli intellettuali, filosofi e naturalisti cercavano di precisare i caratteri della medicina come disciplina scientifica, all'interno della visione aristotelica della suddivisione delle scienze. Una riflessione che ha portato a chiarire gli aspetti fondamentali della medicina all'interno di un approccio filosofico alla verità intesa come possibile obiettivo nella ricerca delle mancanze e difetti nelle conoscenze diagnostiche e terapeutiche e delle chiavi di volta di un progressivo miglioramento della medicina e dei suoi operatori.

Abstract

The concept of truth represents a key question within both the philosophical and scientific debate. The rationalist view of Medicine as a science originated during the so called "scientific revolution" in the 17th century, together with the establishment of modern science, attributable to Copernicus, Galileo, Descartes and Newton. However, since the late 15th century and during the whole 16th century, intellectuals, philosophers and naturalists had been trying to clarify the features of Medicine as a scientific discipline within Aristotle's division of Science. This consideration lead to an understanding of the essential characteristics of Medicine, from a philosophical approach to the truth as a main goal in the research of deficiencies and defects of diagnostic and therapeutic knowledge, and the keys for a progressive improvement of Medicine itself and its professionals.

Il concetto di verità continua a rappresentare uno dei temi cruciali in filosofia come nelle scienze. Per la medicina – sapere plurale e composito situato sul crinale tra diversi campi della conoscenza – la verità rimane un argomento irrisolto, che solleva ancora oggi molti interrogativi.

Tuttavia, proprio a partire dal concetto di verità - cui molteplici significati hanno caratterizzato le diverse epoche del sapere medico in relazione ad altri saperi e correnti di pensiero - diventa possibile inquadrare il rapporto che la medicina ha intessuto con la scienza (medicina scientifica), da una parte; e con la filosofia e le *humanae litterae* (medicina narrativa), dall'altra: un rapporto incompiuto, che potrebbe trovare nella prospettiva della complessità il proprio momento di sintesi.

L'errore presuppone la verità: se non si facesse riferimento a una verità, non si potrebbe parlare di errore. In medicina, la riflessione intorno ai concetti di verità ed errore si è incentrata essenzialmente sulla fallacia del ragionamento clinico, in relazione all'attività diagnostica, prognostica e terapeutica.

Ma che cos'è, in definitiva, la verità?

Se si parte dall'assunto che la medicina sia una "scienza" – definibile quindi come attività che si occupa di formulare e falsificare ipotesi usando metodi riproducibili per la costruzione di assunti generali riguardo a come l'universo si comporta – allora la verità è la "verità scientifica". Questo sposta in là la domanda, senza tuttavia fornire una risposta conclusiva.

L'impostazione razionalistica della medicina come scienza ha le sue origini al tempo della cosiddetta "rivoluzione scientifica" nel XVII secolo, con la nascita della scienza moderna riconducibile a Copernico, Galileo, Cartesio e Newton. Da quel momento, la matematica diviene strumento di conoscenza (*mathesis*) applicabile anche alla medicina.

Ma ai primordi della rivoluzione scientifica è esistito un periodo storico che si può racchiudere nel cinquantennio compreso tra il 1530 e il 1580 in cui un nutrito gruppo di intellettuali, filosofi medici hanno cercato di ragionare sui caratteri della scientificità della medicina e sul posto della scienza medica all'interno della classificazione aristotelica delle *scientie*. In questa suddivisione il primato di scienza andava alla metafisica e alla filosofia per la maggior perfezione del loro oggetto d'indagine, mentre la medicina, secondo la classificazione aristotelica, si collocava ancora nel novero delle scienze pratiche, che avendo per oggetto d'indagine non il mondo naturale nel suo complesso ma il corpo umano nel particolare e come obiettivo il mantenimento della salute dello stesso e del suo risanamento in

caso di malattia. Nel XVI secolo si era riproposto il problema di questa classificazione, che subordinava la medicina alla filosofia, e di come separare le due discipline conferendo autonomia alla medicina attraverso una definizione delle sue caratteristiche e peculiarità.

L'approccio clinico di medici come Giovan Battista Da Monte⁽¹⁾ al pari della rivoluzionaria anatomica operata da Vesalio⁽²⁾ avevano come presupposto di unire insieme le figure sino a quel momento rimaste separate del medico fisico, del "ciroico", e dell'anatomista per rivalutare un'identità speculativo-pratica all'operare dei medici e al sapere dei vari operatori sanitari (se così li vogliamo chiamare) che erano deputati all'indagine diagnostica e allo studio dei sintomi delle malattie, per una più corretta valutazione sulle loro cause come premessa alle possibilità terapeutiche - destinate a restare a lungo inattese almeno fino alla rivoluzione operata da Morgagni con la rifondazione del sapere medico a partire dalla 'scoperta' della patologia d'organo - e con un occhio più attento a classificare quali fossero i metodi di ricerca, indagine e anche in un secondo momento didattici per una corretta trasmissione delle conoscenze mediche agli studenti dell'Università.

Si è scelto di analizzare in questo contesto il dialogo *Iatrologia* di Bassiano Lando, scritto all'inizio del suo insegnamento a Padova e pubblicato a Basilea nel 1543, perché si è rivelata una fonte importante per ricostruire alcuni temi comuni alla produzione medica e filosofica di quel periodo. Si tratta di un piccolo volume in quarto di 150 pagine, diviso in due parti, dedicato al duca Ercole II d'Este⁽³⁾. All'epoca Ferrara stava diventando uno dei centri europei più importanti per lo studio delle scienze naturali e della botanica medica in particolare, grazie all'attività che in quell'università esplicarono Nicolò Leoniceno e Giovanni Mainardi; e, a partire dagli anni '20 del XVI secolo per la presenza del medico e umanista Antonio Musa Bresavola, maestro di Gabriele Falloppia.

Questo 'manifesto' della medicina trova la sua ragion d'essere e le sue motivazioni all'interno del percorso culturale e delle scelte che portarono Bassiano Lando, dallo studio della retorica e della poesia, a dedicarsi alla medicina «serius, quam alii solent»⁽⁴⁾; e a seguire a Padova l'insegnamento e il metodo didattico di Giovan Battista da Monte. Se sullo sfondo del dialogo rimangono fondamentali le sollecitazioni e i problemi che il magistero di da Monte avevano offerto al Lando già nei suoi primi anni di carriera accademica nello Studio patavino, è necessario prima di tutto far riferimento alla scelta di Jacopo Bonfadio come interlocutore principale e all'occasione da cui il Lando aveva fatto scaturire il dialogo, che permettono di legare la sua esperienza bolognese alla successiva attività di medico e filosofo che esercitò a Padova sino alla sua morte⁽⁵⁾.

L'*humanitas* che Bassiano Lando attribuisce a Jacopo Bonfadio è il valore fondante dell'intellettuale e del medico. Bonfadio frequentava lo *Studium* patavino negli anni in cui iniziava il suo insegnamento Bassiano Lando⁽⁶⁾ e grazie all'aiuto di Marcantonio Flaminio aveva avuto l'incarico di provvedere all'educazione del figlio di Pietro Bembo, Torquato. Egli aveva trovato nella 'accademia' di Pietro Bembo un centro di 'edificazione' di una possibile dialettica tra filosofia, medicina e teologia; mentre l'Università di Padova continuava ad alimentare futili discussioni:

«Cose d'assassinare e stroppiare ogni cervello. Si chiamano libri risolutori; ma a me non sciolgono già il discorso, anzi lo intricano, e legano. Oltre che tutto il giorno mi bisogna udir questioni, e far questioni, che non finiscono mai, e fabbricar certi edifici di chimere, che né anco Archimede gli avrebbe potuto assestare. Se voi non mi mandate alcuna volta qualche saggio delle lettere vostre, è pericolo ch'io non perda in tutto ogni buon gusto [...]»⁽⁷⁾

Il dialogo inizia con il racconto da parte di Bonfadio del suo ritorno a casa dal 'giardino' di Pietro Bembo e di come fosse stato 'infiammato' dal desiderio di imparare l'arte medicinale e le 'vie' per un corretto apprendimento della medicina grazie all'incontro con Ortensio e Giulio che discutevano, grazie a Dio, di medicina, e proprio dal loro discorso sono stato incoraggiato...Grazie a questo incontro sono posseduto dal desiderio per la medicina (se mai a qualcuno tra i mortali è successo), ma non riesco, per Ercole, a trovare il modo per iniziare. Pertanto desidero sentire da te che consigli mi puoi elargire, e che via mi puoi mostrare⁽⁸⁾.

Se probabilmente Bassiano Lando aveva conosciuto Bonfadio a Padova, la menzione dell'*hortum* di Bembo sottolinea il legame con l'ambiente padovano vicino all'illustre cardinale; allo stesso tempo, la menzione di «Hortensium et Iulium», nei quali sono stati identificati identificato gli agostiniani Ortensio Lando e Giulio da Milano.

Prima degli anni comuni a Bologna Giulio da Milano e Ortensio Lando erano stati a Padova nel 1527, periodo che Ortensio ricorda nel Commentario per l'insegnamento asfittico⁽⁹⁾ che vi aveva trovato. L'interesse per la medicina, al di là dell'esiguità degli elementi documentari, derivava ad Ortensio Lando dalla necessità di proporre il superamento delle ormai sterili modalità di ricerca filosofica e d'insegnamento che caratterizzavano le aule universitarie al tempo dei suoi studi patavini. Amico di Girolamo Donzellini⁽¹⁰⁾ - a Padova allievo e collaboratore di Giovan Battista da Monte, e tra i personaggi menzionati nella *Iatrologia* - Ortensio

Lando aveva fatto pubblicare a Venezia nel 1548 la sua traduzione dell'*Utopia* di Tommaso Moro⁽¹¹⁾ dove si esaltava il valore della medicina come sapere civile, e tra le «parti più belle e più utili del sapere scientifico».

Un insieme di problemi e di sollecitazioni che emergono nel dialogo di Lando, e che avrebbe approfondito nei suoi studi dei testi di Aristotele, unitamente a quelli di Galeno: la medicina nell'analisi di Lando diviene una forma di sapere accessibile alle possibilità dell'intelletto umano, e l'approfondimento delle sue caratteristiche, peculiarità e potenzialità sono rivolte a farne una disciplina 'utile' alla società. La ricerca della verità in Bassiano Lando si connota come esigenza di rivedere i classici del sapere medico dell'antichità (Ippocrate, Galeno, Aristotele) da un punto di vista filologico e critico come punto di partenza per il rinnovamento del sapere medico e un suo adeguamento alle mutate esigenze della società del '500.

Nel dialogo si mette in primo piano l'esigenza di definire una nuova identità sociale e professionale del medico, e - nella sua preparazione teorica e attività pratica - la sua responsabilità di fronte ai pazienti e alla società.

La iatrologia si può definire come un'analisi riflessiva che la cura medica fa su sé stessa, e in rapporto con le esigenze della società in cui si trova ad operare. Nel rapporto tra medico e paziente i presupposti culturali, scientifici, sociali, politici, economici della medicina «i quali precedono, guidano, condizionano, costruiscono obiettivi, mezzi e fini della medicina medesima» diventano i «modelli» per mezzo dei quali il medico e paziente si incontrano sul terreno della «pratica», all'interno di un orizzonte culturale comune. «Autoanalisi ed eteroanalisi della cura medica», la iatrologia si connota da questo punto di vista come campo disciplinare comune a medico e paziente, discorso e dialogo sul rapporto di una coppia in cura, e ponte tra medicina e società⁽¹²⁾.

Già il titolo presupponeva dunque una riflessione, un 'discorso' sulla medicina, che rinnovata nei suoi presupposti teorici doveva divenire una forma di sapere accessibile alle possibilità dell'intelletto umano; al tempo stesso l'approfondimento delle sue caratteristiche, peculiarità e potenzialità erano rivolte a farne una disciplina 'utile' alla società.

Il fine ultimo della scelta di divenire medico in Bassiano Lando si connota sin dalle prime righe della dedica dei tratti della *caritas*: l'ammirata visione delle cause che muovono gli eventi e il ricordo costante e assiduo della divina provvidenza dell' «Architetto del mondo» rendono l'uomo responsabile della sua esistenza - pur nella brevità e incertezza della vita umana - nel lavoro, degno di un uomo libero, lontano dalla turpitudine dell'ozio e dall'abbruttimento di un'esistenza priva di consapevolezza:

«Può ritenere di vivere a lungo chi vive bene e onestamente e usa la ragione in modo conveniente durante tutto il corso della sua esistenza, per il fatto che in ogni azione si pone un obiettivo a cui indirizza tutte le sue capacità e a causa del quale compie ogni cosa, spinto alla speranza di raggiungerlo....Si duole dell'uso del tempo chi al contrario conduce una vita turpe e abusa dell'ozio, e senza nessun giudizio, ma è spinto dall'istinto naturale al pari delle bestie, e sedotto da cieca illusione non pensa nulla di significativo, non riflette, non decide»⁽¹³⁾.

Ben diverso è l'approccio che è richiesto a chi vuole avvicinarsi alla medicina che nasce dal connubio tra teoria ed applicazione pratica a differenza dell'eloquenza che è invece frutto di osservazione ed esercizio. Per le sue peculiari caratteristiche la medicina è un sapere che non può basarsi sul semplice studio del materiale offerto dalla tradizione, sia che esso fosse raccolto accuratamente in volumi, od ordinato in 'tavole':

«Ti prego di non pensare che la medicina, una delle arti liberali, sia acquisibile attraverso la moltitudine dei compendi, o facilmente. Se infatti tutto quello che abbiamo su di essa è raccolto in modo accurato in tanti volumi, o lo riporti in elenchi con sommari precisi, detti e sentenze, non farai alcun progresso - o esso sarà minimo - in questa disciplina»⁽¹⁴⁾.

Sono molti i medici che pensano di possedere la conoscenza della disciplina grazie solo alla loro capacità di memoria, mostrata ad ostentazione delle proprie doti inutile nell'«invenzione e giudizio» sulla natura delle malattie. E non pochi di costoro, continua Lando, strepitano come pappagalli⁽¹⁵⁾, e non solo si riducono a farsi beffare dai sapienti, ma anche e soprattutto impediscono a loro stessi di usare la propria intelligenza, vivendo come persone misere ed infelici, dal momento che nulla delle loro conoscenze è frutto di lavoro personale⁽¹⁶⁾, bensì solo un'inutile raccolta di frasi e di sentenze, un «raccolgere vento», da cui non è possibile dedurre i principi, le teorie e i metodi cui attenersi per costruire una 'scienza' medica⁽¹⁷⁾. E ancora, sono incapaci di affermare alcunchè se non ripetere ciò che è trasmesso nei commenti, facendo desistere i giovani dallo studio della disciplina. Bassiano Lando, nelle parole con cui Cassio incoraggiava Bonfadio ad affrontare le difficoltà che avrebbe incontrato sottolineava l'impegno che si doveva riservare alla formazione medica ed all'educazione dei giovani dal momento che le difficoltà derivate dallo studio e dall'assiduo esercizio che una formazione medica completa richiedeva costringevano spesso ad accontentarsi di una semplice conoscenza 'pratica'.

Il problema principale era rappresentato dal pericolo che poteva derivare dalla scarsa professionalità di persone che nel nome di medici potevano provocare ‘carneficine’ dal momento che se un grande dono era la formazione di medici validi nulla di peggio vi sarebbe stato per l’umanità di medici ignoranti ed incapaci, infinita turba di tuniche che ti si fanno incontro da tutte le parti, non medici ma «pallium et barbam»⁽¹⁸⁾.

Con la comprensione, e il continuo assiduo esercizio del giusto metodo di ricerca molti sono i benefici che se ne possono trarre, nel ritrovamento dei giusti farmaci e nel loro corretto ed idoneo uso:

«Ne trarrai molti ed incredibili vantaggi. Non solo certamente (il giusto metodo) è utile a trovare farmaci e regole per una corretta alimentazione ma è anche straordinariamente vantaggioso in tutto ciò che già si conosce. Chi mai può trovare medicamenti adatti ad ogni tipo di malattia; e dopo che li ha trovati come potrebbe, senza un metodo, valutare correttamente se essi siano salutari e utili, o applicare in tempo sulle parti interessate i giusti rimedi; o conoscere le cause della malattia. le sue diverse oscillazioni, e gli innumerevoli sintomi? O, ancora, accorgersi in tempo e prevenire gli eventi? Di certo, tra coloro che sono vivi, pochissimi, per non dire nessuno, possono garantire tutte queste cose senza un metodo[...]»⁽¹⁹⁾.

Gli uomini ignoranti ed arroganti che sotto il nome di medici pensano di poter curare ogni genere di morbo se non addirittura essere in grado di far resuscitare i morti come fossero degli dei non possono che essere pericolosi per la disciplina medica e per la società. È infatti la *pietas* che deve guidare il comportamento del medico affinché si evitino promesse di guarigione da malattie che non si è in grado di prognosticare, a rischio di divenire vati ed indovini più che medici⁽²⁰⁾, ai quali spetta la consapevolezza dei propri limiti e dell’impossibilità di agire al di fuori dello spontaneo volere divino.

Nella Repubblica di Venezia del XVI secolo numerosi erano stati gli interventi per ridefinire il ruolo degli intellettuali nel rinnovamento civile della società, con la necessità di formare all’Università di Padova ‘tecnici’ da utilizzare all’interno delle strutture di governo, che sapessero fornire soluzioni adeguate ai problemi concreti posti in caso di pestilenze, calamità naturali, necessità edilizie, arginamento fluviale e tutti i bisogni dalla tecnica navale, alla concorrenza dei mercati, alla produzione agricola ed artigianale. Di tutto questo si fece portavoce Daniele Barbaro, con la traduzione e il commento ai *Dieci libri d’architettura* di Vitruvio, che divennero un vero e proprio manifesto della figura di intellettuale, artista, architetto che dove

preoccuparsi di risolvere alcune delle problematiche più importanti che permettessero l'ammodernamento di Venezia, come capitale di uno stato che potesse confrontarsi con i coevi stati europei⁽²¹⁾.

Questo il punto essenziale per il Barbaro: riuscire a trasformare in esperti del sapere medici ingegneri, architetti per unire all'esperienza un sapere fondato sul metodo, uno *scire per causas* che elevasse le possibilità operative dei saperi utili alla società; e realizzare un nuovo tipo di conoscenza e di una diversa funzione sociale dell'intellettuale.

Le discussioni sull'opportunità di una rivisitazione filologica dei classici della tradizione letteraria e filosofica (ed in particolare Aristotele) come base di nuovi modelli teorici ed epistemologici avevano interessato tra la fine del '400 e gli inizi del '500 figure come Erasmo, Agrippa, Vivès, Lefevre D'Etaplès, Poliziano, Barbaro, Leonico, permettendo una revisione critica del sistema aristotelico e più in generale mettendo in discussione tutto il sistema tradizionale dei saperi, in una complessa ricerca insieme etica e religiosa sui limiti stessi della conoscenza umana; una ricerca rivolta ad un ideale diverso di sapere, nell'umiltà della consapevolezza dei limiti della propria condizione umana, contro lo stato di degrado in cui gran parte delle scienze si trovava.

L'impegno profuso in questa opera di modernizzazione delle strutture si ampliò anche all'Università di Padova, la quale - epicentro della cultura e della vita intellettuale della Repubblica - divenne sempre più «pubblica scuola dello Stato», parte di un complesso progetto culturale atto ad aumentare il prestigio della città lagunare⁽²²⁾.

Per Daniele Barbaro la migliore *fabrica* è il “corpo humano”, nella misura in cui, nella sua perfezione, esso riproduce la perfezione della *fabrica mundi*, opera divina; essa può essere posta a modello per la costruzione di un modello altrettanto perfetto di *fabrica civitatis*, ad opera dell'artificio. L'architetto nel suo operato è dunque simile ad un medico, poiché «dimostra tutte le parti interiori, e esteriori delle opere, e però in questo ufficio ha bisogno di grandissimo pensiero, e giudizio, e pratica». Così come dalla medicina l'intellettuale apprende «il modo e la ragione del medicare», e può «giudiciosamente applicarla all'arte del dire», dal momento che «grandissima simiglianza» vi è «tra la medicina e l'arte di chi si ragiona».

Uno dei problemi da affrontare è infatti la presenza, all'interno della città, di molti che con grandissime lodi innalzando al cielo i dotti, e letterati huomini, e con meraviglia riguardando le scienze fanno ogni altra cosa più presto che affaticarsi per acquistarle [...] pochi si danno alla fatica, pochi vogliono adoperarsi, e uscire dalle pelli dell'otio. E perciò non fanno giudizio, e per conseguente non pervengono al fine dell'architettura: ma solo

si vanno gloriando di esser chiamati architetti⁽²³⁾ L'Arte, nel *Dialogo dell'eloquenza*, altra opera di Daniele Barbaro, lamenta che pur «producendo ogni cosa a beneficio della vita di chi vi nasce, molti sciagurati e pieni di maltalento, male usando l'artificio loro, empiono il tutto di confusione, avvelenando, uccidendo, ingannando, e offendendo senza riguardo alcuno»⁽²⁴⁾.

Coevo alle parole di Barbaro era stato l'intervento di Vesalio e di Bassiano Lando contro il degrado dello studio e della pratica anatomica che minacciava le stesse possibilità della medicina di assolvere ai suoi compiti, a causa di docenti, per dirla con Vesalio che «gracchiando con rara presunzione a mò di cornacchie dall'alto della cattedra», trasmettono agli studenti «quei dati di fatto, cui mai si erano accostati, ma che soltanto avevano imparato a memoria dai libri degli altri [...]»⁽²⁵⁾.

Critiche che appartengono ad un medesimo movimento, di contestazione del tradizionale specialismo dei tecnici utilizzati dalla Repubblica, e della volontà di avanzare proposte che riuscissero a fondere le diverse figure professionali in una gerarchia di competenze e di compiti, e in grado di formare intellettuali dotati di poteri decisionali a guidare le innovazioni necessarie al rinnovamento urbano.

Anche la medicina entra dunque a far parte di questa articolata enciclopedia universale del sapere umano, per la preminenza che essa deve assumere nel tessuto sociale e civile, e per la dignità che essa si deve conquistare connotandosi come sapere utile in grado di superare l'ozio e l'inganno. E la sua possibilità di assurgere a sapere scientifico e quindi di arrivare a delle verità ed evidenze proprie della scienza partono dalla capacità dell'intellettuale di lottare contro quanti si ammantano del titolo di medici od architetti e contro il degrado che a livello di rinnovamento culturale e di beneficio pubblico conducono le sterili discussioni accademiche.

BIBLIOGRAFIA

1. Mugnai Carrara D. *Le strategie didattiche di Giovan Battista da Monte (1489-1551) e il tentativo di riforma del "curriculum" patavino*. *Medicina nei secoli*, 2004;16/3:491-502.
2. Vesalio A. *Andreae Vesalii Bruxellensis, Scholae medicorum Patavinae professoris, de Humani corporis fabrica Libri septem*. 1543, Ex officina Ioannis Oporini, Basilea.
3. Lando B. *Bassiani Landi Placentini Iatrologia. Dialogi duo, in quibus de uniuersae artis medicae, praecipue uero morborum omnium & cognoscendorum & curandorum absolutissima methodo, perquam eleganter ac docte disseritur*. 1543, Ex officina Ioannis Oporini, Basilea.
4. Lando B. *Bassiani Landi Placentini Iatrologia. Dialogi duo, in quibus de uniuersae artis medicae, praecipue uero morborum omnium & cognoscendorum & curandorum absolutissima methodo, perquam eleganter ac docte disseritur*. 1543: 2, Ex officina Ioannis Oporini, Basilea, p. 2.
5. Ferretto S. *Maestri per il metodo di trattare le cose. Bassiano Lando, Giovan Battista da Monte e la scienza della medicina nel XVI secolo*. Cleup, 2012, Padova.
6. Bonfadio J. *Lettere famigliari di Jacopo Bonfadio di Gazano sulla riviera di Salò Con altri suoi componimenti in prosa ed in verso e colla vita dell'autore scritta dal Sig. Conte Giammaria Mazzucchelli accademico della crusca*. 1758: 9-12, Presso Pier Antonio Pianta, Brescia.
7. Bonfadio J. *Lettere famigliari di Jacopo Bonfadio di Gazano sulla riviera di Salò Con altri suoi componimenti in prosa ed in verso e colla vita dell'autore scritta dal Sig. Conte Giammaria Mazzucchelli accademico della crusca*. 1758: 56-58, Presso Pier Antonio Pianta, Brescia.
8. Lando B. *Bassiani Landi Placentini Iatrologia. Dialogi duo, in quibus de uniuersae artis medicae, praecipue uero morborum omnium & cognoscendorum & curandorum absolutissima methodo, perquam eleganter ac docte disseritur*. 1543: 2-3, Ex officina Ioannis Oporini, Basilea.
9. Lando O. *Commentario delle più notabili, et mostruose cose d'Italia, et altri luoghi, di lingua Aramea in Italiana tradotto, nel qual s'impara, et prendesi estremo piacere. Vi si è poi aggiunto un breve Catalogo delli Inventori delle cose, che si mangiano, et si beueno, novamente ritrovato, et da M. Anonimo di Utopia composto*. Al segno del pozzo, 1548 Venezia.
10. Celati A. *Heresy, Medicine and Paracelsianism in Sixteenth-Century Italy: the Case of Girolamo Donzellini (1513-1587)*. *Gesnerus*, 2014; 71: 1-34.
11. Scrivano R. *Ortensio Lando traduttore di Thomas More*. In "Studi sulla cultura lombarda in memoria di Mario Apollonio" 1990: 99-108, Milano.
12. Franco S. *Forme e contenuti psicoterapeutici in Medicina Generale*. In "Clinica e Psicoterapia: dai modelli alla prassi" 2005: 81-94, Ets, Pisa.
13. Lando B. *Bassiani Landi Placentini Iatrologia. Dialogi duo, in quibus de uniuersae artis medicae, praecipue uero morborum omnium & cognoscendorum & curandorum absolutissima methodo, perquam eleganter ac docte disseritur*. 1543: 1, Ex officina Ioannis Oporini, Basilea.

14. Lando B. *Bassiani Landi Placentini Iatrologia. Dialogi duo, in quibus de uniuersae artis medicae, praecipue uero morborum omnium & cognoscendorum & curandorum absolutissima methodo, perquam eleganter ac docte disseritur.* 1543: 7-8, Ex officina Ioannis Oporini, Basilea.
15. Lando B. *Bassiani Landi Placentini Iatrologia. Dialogi duo, in quibus de uniuersae artis medicae, praecipue uero morborum omnium & cognoscendorum & curandorum absolutissima methodo, perquam eleganter ac docte disseritur.* 1543: 9, Ex officina Ioannis Oporini, Basilea.
16. Lando B. *Bassiani Landi Placentini Iatrologia. Dialogi duo, in quibus de uniuersae artis medicae, praecipue uero morborum omnium & cognoscendorum & curandorum absolutissima methodo, perquam eleganter ac docte disseritur.,* 1543: 9, Ex officina Ioannis Oporini, Basilea.
17. Lando B. *Bassiani Landi Placentini Iatrologia. Dialogi duo, in quibus de uniuersae artis medicae, praecipue uero morborum omnium & cognoscendorum & curandorum absolutissima methodo, perquam eleganter ac docte disseritur.,* 1543: 9, Ex officina Ioannis Oporini, Basilea.
18. Lando B. *Bassiani Landi Placentini Iatrologia. Dialogi duo, in quibus de uniuersae artis medicae, praecipue uero morborum omnium & cognoscendorum & curandorum absolutissima methodo, perquam eleganter ac docte disseritur.* Ex officina Ioannis Oporini, 1543, Basilea, pp. 16-17.
19. Lando B. *Bassiani Landi Placentini Iatrologia. Dialogi duo, in quibus de uniuersae artis medicae, praecipue uero morborum omnium & cognoscendorum & curandorum absolutissima methodo, perquam eleganter ac docte disseritur.* 1543: 16, Ex officina Ioannis Oporini, Basilea.
20. Lando B. *Bassiani Landi Placentini Iatrologia. Dialogi duo, in quibus de uniuersae artis medicae, praecipue uero morborum omnium & cognoscendorum & curandorum absolutissima methodo, perquam eleganter ac docte disseritur.* 1543: 51, Ex officina Ioannis Oporini, Basilea.
21. Barbaro D. *I Dieci libri dell'Architettura di M. Vitruvio, tradotti & commentati da Mons. Daniel Barbaro eletto Patriarca d'Aquileia, da lui riueduti & ampliati; & hora in piu commoda forma ridotti.* 1567, Appresso Francesco de' Franceschi senese & Giouanni Chrieger alemano Compagni, Venezia.
22. Silvano G. *Stato, territorio e istituzioni: lo studio generale a Padova, Pavia e Pisa al tempo di Lorenzo il Magnifico*, in "La Toscana al tempo di Lorenzo il Magnifico. Politica economia cultura e arte", 1997: 981-994, Pisa.
23. Barbaro D. *I Dieci libri dell'Architettura di M. Vitruvio, tradotti & commentati da Mons. Daniel Barbaro eletto Patriarca d'Aquileia, da lui riueduti & ampliati; & hora in piu commoda forma ridotti.* 1567: 8, Appresso Francesco de' Franceschi senese & Giouanni Chrieger alemano Compagni, Venezia.
24. Barbaro D. *Dialogo sull'eloquenza.* 1557: 3, Appresso Vincenzo Valgrifi, Venezia.
25. Vesalio A. *Andreae Vesalii Bruxellensis, Scholae medicorum Patavinae professoris, de Humani corporis fabrica Libri septem.,* 1543: 3, Ex officina Ioannis Oporini, Basilea.

LA RELAZIONE MEDICO-PAZIENTE NEL TARDO SETTECENTO INGLESE: IL CASO DI THOMAS PERCIVAL

Sebastiano Gino

Dipartimento di Filosofia e Scienze dell'Educazione, Università degli Studi di
Torino, Via Sant'Ottavio 20, 10124 Torino
Mail: segino86@gmail.com

Parole chiave: *Etica*
Verità
Percival

Key words: *Ethics*
Truth
Percival

Riassunto

Verso la fine del Settecento vengono scritti alcuni testi che affrontano specificamente la tematica della moralità dei medici. Fra questi, *Medical Ethics* di Thomas Percival ebbe un'influenza duratura sui medici successivi. L'articolo offre una contestualizzazione dell'opera di Percival, che viene presentata in connessione alle condizioni storico-sociali dell'Inghilterra tardo-settecentesca. Successivamente, viene affrontata la tematica della veracità dei medici, che secondo Percival non costituiva un dovere assoluto. I medici possono talvolta mentire ai loro pazienti se ciò è utile ai fini della loro guarigione.

Abstract

By the end of the Eighteenth century, a number of books on medical morality was published. Among these, Thomas Percival's *Medical Ethics* had a long-lasting influence on subsequent generations of physicians. The paper sets Percival's work in its historical context, presenting *Medical Ethics* on the backdrop of late-eighteenth-century English society. It then deals with the issue of the physician's veracity,

which according to Percival did not constitute an absolute duty. Physicians might in some cases lie to their patients, provided that this is beneficial to them.

Introduzione

Le discussioni incentrate sul carattere morale che meglio si addice alla figura del medico sono molto antiche e, secondo il pensiero greco, risultano inseparabili dalle riflessioni sullo statuto, i mezzi e i fini dell'arte medica⁽¹⁾. Il "buon" medico è *ipso facto* virtuoso, ossia persegue ideali di rettitudine morale che si specificano in obblighi e comportamenti da tenere nei confronti dei pazienti. Sul contenuto di tali obblighi morali si è inevitabilmente prodotta una vasta gamma di posizioni sin dai tempi della greco classica e le alternative teoriche elaborate dai greci sono state variamente accolte e interpretate dai pensatori successivi. Ciò nondimeno, un elemento in qualche modo trasversale a tutte le discussioni sulla moralità dei medici verte sul rapporto fra i professionisti della cura dei corpi e i loro soggetti, ossia i pazienti. Nelle *Leggi*, Platone traccia una distinzione fra quel medico inetto che, senza fornire ragioni sulle malattie di ciascuno, «prescrive ciò che gli sembra opportuno in base all'esperienza [...] con vanagloria come un tiranno». Di contro, il medico competente cura ed esamina le malattie secondo la loro natura e «rende partecipe l'ammalato stesso e i suoi amici della sua indagine e lui stesso apprende qualcosa dai malati, e, nello stesso tempo, per quanto è possibile, insegna al malato; e non prescrive nulla prima di averlo convinto»⁽²⁾.

La capacità teoretica di fornire ragioni per le proprie prescrizioni verrà contrapposta alla pratica medica basata esclusivamente sull'esperienza anche da Galeno, che distinguerà la setta dei medici empirici da quella dei dogmatici. Tuttavia, al di là della competenza filosofica sulle cause delle malattie, i medici devono altresì possedere abilità di carattere retorico-pratico, in quanto, come suggeriva Platone, è loro compito rendere partecipe l'ammalato delle proprie diagnosi e convincere lui stesso e i suoi parenti della correttezza delle loro prescrizioni. L'importanza di stabilire un rapporto a un tempo sereno e onesto coi pazienti viene sottolineata anche dai medici dell'età moderna. Per quanto concerne l'ambiente britannico del XVIII secolo, tali aspetti della discussione sulla moralità dei medici vengono elaborati sullo sfondo di un complesso intrico di posizioni filosofiche e teorie del diritto⁽³⁾. Un elemento caratterizzante della trattatistica di orientamento morale elaborata dai medici britannici verso le fine del Settecento è dato dalle mutate condizioni storico-sociali in cui i dottori si trovavano a operare. L'ampliamento delle istituzioni previdenziali gestite dalle pubbliche autorità e finanziate da benefattori rende l'ospedale il luogo d'elezione in cui lavorano i medici, mentre in passato l'attività privata costituiva la scelta naturale per qualsiasi dottore⁽⁴⁾. La società stessa muta

sulla scia delle trasformazioni che investono la produzione industriale, che si concentra nelle aree urbane e pone i medici di fronte a problematiche connesse alle condizioni igienico-sanitarie delle classi lavoratrici.

Medical Ethics

È in tale contesto culturale che si colloca la figura del medico inglese Thomas Percival (1740-1804), nato di Warrington, a poche miglia da Manchester. La sua famiglia è tradizionalmente legata alla professione medica ed egli segue le orme del nonno e del padre. Quando Percival è ancora giovane, aderisce alla confessione religiosa nota come unitarianesimo, che rientra nel novero delle cosiddette fedi dissidenti, in quanto si discosta dall'anglicanesimo e non riconosce le tradizionali gerarchie religiose. Tale scelta imprime un indirizzo preciso alla sua formazione e al suo atteggiamento nei confronti di una società in rapida trasformazione per via dell'industrializzazione delle città inglesi del nord. L'adesione a una religione dissidente impedisce a Percival l'accesso alle università inglesi, sicché egli si iscrive all'Accademia di Warrington, che è aperta anche ai *dissenters*. Libertà di coscienza e di religione sono gli ideali a cui è improntata l'educazione impartita in questa istituzione. Successivamente, egli conduce studi medici all'Università di Edimburgo, anch'essa caratterizzata da un minore conservatorismo rispetto ai college inglesi. Il *curriculum* degli studi universitari seguiti dal giovane medico ha un'impronta umanistica, che spiega la sua conoscenza approfondita di filosofi e autori classici come Cicerone e Seneca, tra gli altri. Il suo maggiore contributo alla letteratura medica è un testo intitolato *Medical Ethics*, che viene pubblicato nel 1803, ma è stato elaborato nel decennio precedente⁽⁵⁾.

Insieme ad altri medici anglo-americani dell'epoca, come John Gregory e Benjamin Rush, Percival viene considerato dalla critica uno dei fondatori della moderna etica medica in ambiente anglosassone⁽⁶⁾. Ancora una volta è importante situare questa fondazione sullo sfondo di un mondo che stava attraversando una stagione di profondo mutamento sociale, con ricadute importanti anche sulla medicina. Percival è stato uno dei promotori della *Manchester Infirmary*, che era una struttura ospedaliera pubblica, gestita dal consiglio cittadino con il sostegno finanziario di benefattori privati. L'impiego di Percival come primario in un ospedale pubblico è sintomatico di un cambiamento importante che interessava le istituzioni medico-sanitarie britanniche nel secondo Settecento: la pratica privata, che per tradizione rappresentava lo sbocco dei medici aristocratici, veniva ora affiancata da un nuovo tipo di professione, quella appunto del medico ospedaliero, che metteva i laureati delle migliori facoltà di medicina del Regno Unito a

contatto con una realtà sociale inusitata rispetto ai pazienti tradizionali. In altre parole, negli ospedali pubblici la maggior parte dei ricoveri non riguardava membri della *gentry*, ma rappresentanti della *middle class*, che svolgevano professioni umili e lavori prevalentemente manuali⁽⁷⁾. Gli ospedali erano peraltro maggiormente inclusivi rispetto agli ambulatori privati, giacché trattavano anche patologie normalmente trascurate dai medici britannici, come i disturbi mentali e le malattie veneree delle donne. La prima parte di *Medical Ethics* è stata scritta nel 1792 e contiene una sorta di codice di comportamento per coloro che lavoravano all'interno della Infirmary di Manchester⁽⁸⁾.

D'accordo con Lisbeth Haakonssen, si può dunque affermare che il testo di Percival rappresenta un tentativo rivolto alla creazione di una sfera pubblica in cui la professione medica venga praticata secondo regole precise⁽⁹⁾. Non sarebbe tuttavia corretto ritenere che in *Medical Ethics* vengano messe in questione le suddivisioni tradizionali fra coloro che si occupavano del trattamento dei pazienti. Percival è ancora convinto che i professionisti della medicina vadano distinti in tre raggruppamenti, vale a dire i medici autentici (*physicians*), i chirurghi (*surgeons*) e i farmacisti (*apothecaries*)⁽¹⁰⁾. Tradizionalmente, i primi lavoravano con le classi agiate, mentre i chirurghi operavano su individui di tutte le classi sociali e i farmacisti sui poveri. Il rigido corporativismo dei medici conservatori viene tuttavia temperato da Percival, che immagina una collaborazione fra i tre ordini di professionisti all'interno degli ospedali. L'avversione di Percival per il settarismo è inoltre evidente alla luce della sua adesione alla Royal Medical Society di Edimburgo, fondata nel 1737, che propagandava ideali di ispirazione baconiana, per cui la ricerca scientifica doveva servire a scopi di pubblica utilità anche in campo sanitario. In altri termini, il modello di medico quale membro di una prestigiosa cerchia aristocratica, come quella che faceva capo al *Royal College of Physicians* di Londra, andava impallidendo, per essere sostituito dall'immagine di un medico gentiluomo, che praticava in modo disinteressato, ma non era estraneo alla ricerca di un guadagno economico come segno della propria professionalità. Dietro all'apparente conservatorismo legato alla tripartizione del mondo medico in tre categorie distinte si cela, in realtà, la convinta adesione di Percival alla dottrina della divisione del lavoro, per come essa viene formulata nel *Wealth of Nations* di Adam Smith. Pertanto, Percival non mette in discussione il dinamismo intrinseco a un'economia liberale.

L'interesse economico del medico ospedaliero non deve però oscurare le sue virtù morali, al centro delle quali Percival colloca un senso di onestà passionata e totalmente disinteressata⁽¹¹⁾. *Medical Ethics*, peraltro, viene

scritto come un autentico trattato di filosofia pratica, sicché Percival afferma che «è con una visione morale che la pratica [della medicina] viene qui raccomandata; ed essa va praticata con la più scrupolosa imparzialità. Non bisogna ammettere nessun tipo di auto-inganno; e se errori di omissione o di azione vengono scoperti, è necessario che essi vengano esposti equamente e completamente»⁽¹²⁾. L'onestà (*candour*), pertanto, costituisce una condizione essenziale per garantire la moralità di un medico irreprensibile. Tale tematica, che è stata spesso discussa anche in riferimento a questioni di etichetta, anziché di etica, costituisce una trave portante delle trattazioni di ordine morale che i medici anglosassoni hanno sviluppato tra Sette e Ottocento⁽¹³⁾. Da un punto di vista pratico, se l'etica professionale impone ai dottori un rispetto assoluto della verità scientifica, che esclude qualsiasi distorsione dei fatti, allora il rapporto fra i pazienti e i medici si gioca tutto sulla capacità dei secondi di mostrarsi, a un tempo, autorevoli e fermi nel comunicare le proprie diagnosi e nel prescrivere le terapie adatte a ciascun caso. Per essere moralmente degni del loro titolo, i medici devono tenere presente «l'importanza del proprio lavoro, sapendo che il benessere, la salute e le vite di coloro che si sono affidati alle loro cure dipendono dalla loro capacità, attenzione e accuratezza. Essi devono anche adoperarsi affinché la tenerezza si congiunga con la fermezza, e il paternalismo (*condescension*) con l'autorità, in modo da ispirare nelle menti dei propri pazienti gratitudine, rispetto e confidenza»⁽¹⁴⁾. Il trattamento della malattia non può essere efficace se non si accompagna al giusto distacco del medico, che deve sempre agire in nome di una verità scientifica impersonale e deve essere pertanto pronto a comunicare anche le diagnosi più dure da formulare.

Il contratto implicito tra medico e paziente

Insistendo sull'onestà come virtù fondamentale di chi si occupa dell'altrui salute, Percival sfrutta una tematica molto antica, risalente alla filosofia ippocratica, che nel corso del Settecento era stata riproposta in sermoni e orazioni da illustri teorici della medicina, come l'olandese Herman Boerhaave. Le implicazioni morali del rapporto fra medici e pazienti erano state discusse e approfondite anche in ambiente britannico, dove lo scozzese William Cullen aveva assorbito importanti suggestioni teoriche dal filosofo David Hume, di cui era anche stato il medico personale⁽¹⁵⁾. Le assunzioni filosofiche che sorreggono il discorso sviluppato da Percival in *Medical Ethics* sono tuttavia riconducibili a una ben precisa tradizione intellettuale, identificabile con la teoria dei diritti elaborata dai giusnaturalisti britannici del Settecento⁽¹⁶⁾. Gli scritti dei più noti teorici del diritto naturale in età moderna – soprattutto Ugo Grozio e Samuel Pufendorf – venivano letti e

commentati dai moralisti britannici del XVIII secolo⁽¹⁷⁾. All'Università di Glasgow, per esempio, hanno insegnato alcuni fra i maggiori studiosi di etica dell'Illuminismo scozzese, come Francis Hutcheson, Adam Smith e Thomas Reid, e le loro lezioni erano largamente basate sui testi dei giusnaturalisti precedenti⁽¹⁸⁾. È probabile che Percival, che ha studiato a Edimburgo, abbia risentito dell'influenza delle teorie sul diritto naturale elaborate da tali autori, dato che Edimburgo e Glasgow condividevano una medesima temperie culturale e le loro università erano legate alla chiesa presbiteriana scozzese.

Messa in rapporto con la filosofia dei suoi colleghi scozzesi, l'“etica medica” di cui ci parla Percival va vista come una specificazione particolare di una disciplina più ampia, che all'epoca andava sotto il nome di “giurisprudenza naturale”⁽¹⁹⁾. La giurisprudenza naturale è una parte specifica dell'etica pratica, ossia quella parte del corso di filosofia morale che tratta dei principi dell'azione e che riguarda altresì i diritti e i doveri degli individui. In generale, gli uomini hanno doveri verso se stessi, verso gli altri e verso Dio. La sezione dell'etica pratica che si occupa di chiarire in che cosa consistono i nostri doveri verso gli altri è nota appunto come giurisprudenza naturale. In essa, il professore di filosofia morale affronta diverse classi di diritti, che riguardano le molteplici situazioni e condizioni di vita in cui gli individui si rapportano coi propri simili e comportano obblighi di carattere etico. Fra queste rientrano anche quelle che derivano dai rapporti professionali, come quelli fra i medici e i loro pazienti. Nel pensiero dei filosofi morali scozzesi del Settecento, ogni professione, così come ogni condizione di vita, porta con sé doveri che si riferiscono al bene generale della società. Nel caso della medicina, i dottori che rispettano gli obblighi derivanti dalla propria professione contribuiscono al bene dell'intera comunità, giacché la loro azione è funzionale a ristabilire quell'ordine naturale in cui ciascuno adempie ai propri compiti nel pieno delle proprie funzioni. La connessione dell'etica professionale con il bene generale della società viene inoltre rafforzata dalla nozione di “contratto implicito”, che secondo i moralisti scozzesi costituisce una componente essenziale delle relazioni tra i professionisti di qualsiasi genere e i propri clienti. In generale, ogni dovere è reciproco e, nel caso particolare della relazione fra i medici e i pazienti, la reciprocità è data dalla necessità, tacitamente riconosciuta da ambo le parti, che il medico contribuisca onestamente alla guarigione dei malanni e il paziente si sottometta docilmente alle sue prescrizioni.

Thomas Reid, professore di filosofia morale a Glasgow negli anni sessanta e settanta del Settecento, così descrive il contratto implicito che lega medici e pazienti quando questi entrano in una relazione di carattere professionale: «Mi rivolgo dunque a un uomo che esercita la professione medica. Gli

spiego che soffro per via di un certo malanno e chiedo il suo consiglio. Egli mi prescrive una certa medicina. È evidente che egli è sottoposto all'obbligo di prescrivermi una cura secondo il meglio delle proprie abilità, mentre io devo retribuirlo in modo ragionevole, sebbene nessuno di questi obblighi sia stato espresso da una parte o dall'altra. L'accordo su quest'obbligo reciproco è implicito nella natura della sua professione, nel mio rivolgermi a lui e nelle sue prescrizioni per la mia salute. Non è solo il giuramento di Ippocrate ciò che lo obbliga a svolgere fedelmente la propria professione; svolgendo il mestiere di medico, egli è virtualmente e implicitamente obbligato, al di là di qualsiasi promessa o giuramento. Egli viola il contratto implicito (*implied contract*) nella propria professione quando non prescrive le cure in modo fedele e onesto»⁽²⁰⁾. In quanto membri di una società civile, i professionisti dell'arte medica e i loro pazienti sono naturalmente legati da implicite assunzioni di responsabilità quando si instaura fra essi un rapporto di qualsiasi tipo. Secondo Reid e Percival, tali obblighi risultano vincolanti indipendentemente dalle leggi dello Stato e dai giuramenti che fissano le regole della deontologia medica.

Deontologia medica e malattia mentale

Secondo il giusnaturalismo classico, ciò che fondava i contratti impliciti fra i membri di una società era la natura razionale dei contraenti. Agli esseri umani si impone il rispetto di specifiche norme in base alla loro posizione sociale e professionale proprio in quanto sono soggetti di razionalità e possono comprendere il senso di obblighi morali e contratti, impliciti o espliciti che siano. Questa impostazione teorica pone un problema per i medici, in quanto esiste una categoria di pazienti che, secondo una concezione classica, vengono privati della razionalità: si tratta di coloro che sono affetti da malattie mentali. Non potendo stipulare un contratto implicito con il proprio medico, il malato mentale dovrebbe essere *ipso facto* escluso dal diritto di beneficiare di cure mediche. In Occidente, infatti, i manicomi venivano costruiti come luoghi di reclusione e le loro funzioni escludevano la cura e il trattamento medico⁽²¹⁾. Ciò nonostante, la situazione era in rapido mutamento alla fine del Settecento e all'ospedale pubblico di Manchester, così come alla Salpêtrière di Parigi, venivano ammessi anche pazienti che soffrivano di disturbi psicosomatici ed era stato creato un reparto specifico per i malati mentali.

Se, da una parte, Percival riconosce, in *Medical Ethics*, che la malattia mentale «sovverte completamente il carattere morale e razionale» ed «esclude il sofferente debilitato da tutte le gioie e i vantaggi dei rapporti sociali»⁽²²⁾, d'altra parte, egli afferma altresì che il buon medico ha il dovere

di fare il possibile per ristabilire la razionalità del paziente, affinché questi recuperi quei tratti che lo definiscono come essere umano. Infatti, la maggior parte degli intellettuali britannici del XVIII secolo condivideva la definizione di “persona” formulata da Locke nell’*Essay concerning Human Understanding*, in cui la coscienza razionale era vista come ciò che definisce l’identità personale⁽²³⁾. Siccome è moralmente corretto fare tutto il possibile affinché tale identità razionale non vada perduta, la “medicina della mente” (*medicina mentis*) va inclusa all’interno delle strutture sanitarie e ai medici si impone una formazione adeguata anche in rapporto alle malattie mentali. Percival descrive tali patologie sulla scorta delle considerazioni che vi aveva dedicato Locke, sicché la intende come un disturbo che riguarda l’associazione delle idee⁽²⁴⁾. Pertanto, il medico adatto a trattare i disturbi mentali è colui che «alla conoscenza dell’economia animale e delle cause fisiche che regolano o disturbano i suoi movimenti unisce una conoscenza profonda delle leggi dell’associazione, di come la fantasia può controllare il giudizio e della forza dell’abitudine»⁽²⁵⁾.

Inganni benevoli

Non è dunque necessario, sotto un rispetto morale, che entrambe le parti che costituiscono la relazione tra medico e paziente riconoscano consapevolmente di essere legate da un contratto implicito. È sufficiente che il medico operi in totale onestà, perseguendo il benessere e la salute del paziente. Ci sono tuttavia casi in cui il dovere del medico di comunicare con il proprio paziente con piena franchezza, rendendolo partecipe della pura verità sulle sue condizioni, ammette eccezioni. Percival affronta il tema dell’onestà del medico nella parte finale di *Medical Ethics*, che va sotto il titolo di *Notes and Illustrations* ed è stata scritta circa dieci anni dopo la prima parte. Tale trattazione è in parte ispirata dallo scambio epistolare che Percival ha intrattenuto con Thomas Gisborne, moralista e poeta di fede anglicana⁽²⁶⁾. Gisborne sosteneva la tesi che i pazienti sono sempre autorizzati a conoscere la verità sulle proprie condizioni, anche se queste sono critiche, poiché solo la chiara percezione del tempo che rimane a un individuo da vivere può consentirgli di rivolgere i propri pensieri a Dio. A tale riguardo, veniva richiamata la massima paolina, secondo cui non è lecito commettere il male per un bene superiore, perché gli atti malvagi sono sempre tipici di un atteggiamento fariseo⁽²⁷⁾. Percival, da parte sua, reagisce criticamente a queste prese di posizione di Gisborne e cita altre autorità a sostegno delle proprie tesi. Alcune fra le maggiori autorità del pensiero cristiano, come Sant’Agostino, hanno effettivamente ritenuto che il dovere di non mentire in qualsiasi situazione fosse assoluto. Tuttavia, i teorici del

giusnaturalismo moderno, ossia Grozio e Pufendorf, hanno ammesso che la falsità talvolta perde l'aura della menzogna e risulta persino lodevole se l'obbligo di dire la verità è incompatibile con la pratica di virtù superiori alla mera veracità. Anche i moralisti del Settecento avevano fatto propria tale visione e, per esempio, Hutcheson aveva sostenuto che «nessuno rimprovera un medico che inganna un paziente seriamente ammalato, mostrandosi speranzoso sulla sua guarigione, o negando che le medicine prescritte sono quelle contro cui il malato nutre forti pregiudizi: successivamente, il paziente non avrà ragione di risentirsi.» Secondo Hutcheson, «gli uomini saggi concedono tale libertà al medico [...] o, se non la concedono, la si può ugualmente giustificare per ragioni di necessità»⁽²⁸⁾.

Percival condivide le considerazioni di Hutcheson e tenta di fornire una giustificazione teorica della scelta di non essere sempre totalmente veritiero da parte del medico. La sua posizione in proposito deriva da un'interpretazione semplificata delle teorie sul diritto naturale nelle loro implicazioni concernenti l'etica professionale dei medici. Percival riconosce che «ogni medico si trova occasionalmente in circostanze delicate e imbarazzanti rispetto all'obbligo di dire la verità e, allo stesso tempo, adempiere al proprio dovere professionale»⁽²⁹⁾. Quando si trova in situazioni di questo tipo, il buon medico deve innanzitutto consultare tutte le evidenze disponibili e poi decidere come agire, sulla scorta di attente riflessioni. Tuttavia, anziché demandare totalmente la decisione all'arbitrio dei singoli individui, Percival offre anche alcune considerazioni sul significato che, in questo caso specifico, riveste la “verità morale” (*moral truth*). Tale verità, nel mondo professionale in generale, può essere intesa sotto due rispetti: «in un primo caso, essa è un *dovere relativo* che costituisce una branca della giustizia; e può ben essere regolata dalla legge divina dell'equità, che Dio ha prescritto agli uomini, ossia fare agli altri ciò che essi, tenendo presenti tutti gli aspetti della questione, farebbero a noi. Nel secondo caso [la verità morale] costituisce un *dovere personale* che riguarda solo la sincerità, la purezza e l'onestà del medico stesso»⁽³⁰⁾. L'applicazione della regola dell'equità deve quindi essere sempre soppesata e messa in relazione con quello che si definisce come un “dovere personale”, che riguarda cioè solo se stessi e, nel rapporto tra medico e paziente, impone al primo di praticare la propria arte con la massima professionalità, onestà e abilità, ma anche di adottare quelle misure che, *ceteris paribus*, risultano le più efficaci in ciascun caso.

Ciò detto, Percival illustra alcuni ipotetici casi concreti, in cui il dovere di fare sempre e a ogni costo il bene del paziente autorizza il medico a non metterlo completamente a parte delle sue condizioni di salute⁽³¹⁾. Il padre di

una famiglia molto numerosa che, venendo a conoscenza della reale gravità del proprio stato di salute, potrebbe ulteriormente peggiorare, fino a morire, avrebbe un vantaggio non conoscendo la pura verità sui rischi che corre, poiché un'omissione da parte del medico potrebbe risultare benefica. In tal caso, il medico è chiamato a valutare tutti gli aspetti del problema e se, mentendo a un paziente, potesse salvargli la vita e consentirgli di svolgere al meglio il proprio ruolo di padre e marito, allora sarebbe lecito mentirgli. Lo stesso vale per una persona che ricopra un importante incarico pubblico, dalla cui salvezza dipende la conservazione della pace sociale e la promozione del bene pubblico. Per esortare i medici a valutare sempre la possibilità – sebbene come *extrema ratio* – di mentire ai loro pazienti, Percival considera anche un evento storico, relativo alla vicenda di un console romano, ossia Aulo Cecina Peto, che visse all'epoca dell'imperatore Claudio. Tale vicenda era nota a medici e letterati settecenteschi attraverso le epistole di Plinio il Giovane⁽³²⁾, il quale riporta che, mentre Cecina era gravemente ammalato, suo figlio si trovava in condizioni fisiche tanto gravi che morì. L'organizzazione dei riti funebri in onore del ragazzo defunto vennero presi in carico dalla moglie di Cecina, Arria, che decise di tenere il marito all'oscuro del nefasto evento fintanto che non si fosse rimesso dalla malattia che lo affliggeva. Plinio racconta che Arria, quando faceva visita al marito malato, mentiva sulle condizioni del loro figlio e nascondeva le lacrime che naturalmente sgorgavano dai suoi occhi. Per un certo tempo fece dunque finta che il figlio fosse ancora vivo, risparmiando in tal modo il marito malato da un dolore lancinante, che avrebbe potuto precipitarlo in una condizione fisica ancora peggiore, risultando addirittura esiziale. La storia di Arria e Cecina ha, nel contesto di *Medical Ethics*, un valore esortativo nei confronti di quei medici che, seguendo l'esempio della virtuosa matrona romana, potrebbero favorire la guarigione di un paziente evitando di comunicargli notizie tali da suscitare in lui un pesante stress emotivo.

Conclusione

Nei casi analoghi a quelli considerati da Percival – dove, in poche parole, la salvezza di un paziente può essere realizzata tenendolo parzialmente all'oscuro dei rischi che corre – il diritto del paziente a conoscere sempre la verità rispetto alla propria prognosi clinica risulta temporaneamente sospeso affinché un altro suo diritto, ossia quello a essere curato adeguatamente, venga pienamente garantito. L'unico punto in questione, come Percival ci illustra, è «se il medico debba sacrificare quel delicato senso di veracità, che risulta senz'altro decoroso per l'uomo virtuoso e forma una parte eccellente del suo carattere, in favore della giustizia professionale e del dovere

sociale»⁽³³⁾. Di fronte a tale conflitto fra obblighi morali, la coscienza del buon medico lo indurrà a optare per la seconda alternativa, in quanto il dovere professionale risulta determinante nelle decisioni di carattere deontologico.

In conclusione, si può affermare che le considerazioni che Percival dedica alla questione della veracità dei medici, allorché danno notizia ai propri pazienti delle loro condizioni, riflettono la sua adesione a un'etica protestante, fortemente orientata a esaltare la libertà di coscienza di fronte alle decisioni che i professionisti si trovano a dover prendere. L'appartenenza a un gruppo religioso minoritario, ma orgogliosamente arroccato nella difesa della libera espressione delle proprie idee, trova un correlato importante nel modo in cui Percival ritiene vada inteso il rapporto fra i medici e i loro pazienti, poiché a entrambi va garantito un ampio margine di libertà decisionale, seppur sempre nel rispetto degli impliciti doveri che regolano i rapporti professionali. La verità scientifica, intesa come un ideale astratto e definibile in termini formali, viene in qualche modo indebolita dai medici britannici alla fine del Settecento, giacché le pratiche clinico-sanitarie impongono che i trattamenti terapeutici e le stesse relazioni che si instaurano fra i medici e i pazienti tengano conto anche delle componenti umane che costituiscono la relazione. Pertanto, esigenze soggettive e contingenti possono talvolta imporre al medico il rispetto della sensibilità del paziente, che ha diritto di non conoscere immediatamente e direttamente una verità che potrebbe peggiorare ulteriormente il suo stato di salute.

BIBLIOGRAFIA

1. Beauchamp TL, McCullough LB. *Medical Ethics: The Moral Responsibilities of Physicians*. Prentice Hall College Div, 1984, New Jersey.
2. Platone, *Tutte le opere*, V. 1997: 215, Tascabili Economici Newton, Roma.
3. Cunningham A, French RK. *The Medical Enlightenment of the Eighteenth Century*. 1990, Cambridge University Press, Cambridge.
4. Granshaw L, Porter R. *The Hospital in History*. 1990, Routledge, London.
5. Percival EC. *Memoirs of the Life and Writings of Thomas Percival, M.D.* In "The Works, Literary, Moral, and Medical of Thomas Percival. I", 1807: i-lxxxix, J. Johnson, London.
6. King LS. *The Medical World of the Eighteenth Century*. 1958: 227-261, University of Chicago Press, Chicago.
7. Waddington I. *The Medical Profession in the Industrial Revolution*. Gill & Macmillan, 1984, Dublin.
8. Pickstone J. *Thomas Percival and the Production of Medical Ethics*. In "The Codification of Medical Morality", 1993: 161-178, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht.
9. Haakonssen L. *Medicine and Morals in the Enlightenment: John Gregory, Thomas Percival and Benjamin Rush*. 1997: 12, Rodopi, Atlanta GA.
10. Waddington I. *The Development of Medical Ethics – a Sociological Analysis*. *Medical History*. 1975; 19: 36-51.
11. Baker R. *Deciphering Percival's Code*. In "The Codification of Medical Morality", 1993: 179-212, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht.
12. Percival T. *Medical Ethics*. S. Russell, 1803: 48, London.
13. McCullough LB. *Virtues, Etiquette, and Anglo-American Medical Ethics in the Eighteenth and Nineteenth Centuries*. *Philosophy and Medicine*. 1985; 17: 81-92.
14. Percival T. *Medical Ethics*. S. Russell, 1803: 9, London.
15. Doig A, Ferguson JPS, Milne IA, Passmore J. *William Cullen and the Eighteenth Century Medical World*. Edinburgh University Press, 1993, Edinburgh.
16. Geyer-Kordesch J. *Natural Law and Medical Ethics in the Eighteenth Century*. In "The Codification of Medical Morality", 1993: 123-139, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht.
17. Haakonssen K. *Natural Law and Moral Philosophy: From Grotius to the Scottish Enlightenment*. Cambridge University Press, 1996, Cambridge.
18. Forbes D. *Natural Law and the Scottish Enlightenment*. In "The Origins and Nature of the Scottish Enlightenment", 1982: 186-204, John Donald Publishers, Edinburgh.
19. Haakonssen L. *Medicine and Morals in the Enlightenment: John Gregory, Thomas Percival and Benjamin Rush*. 1997: 104-105, Rodopi, Atlanta GA.

20. Haakonssen K. *Thomas Reid on Practical Ethics: Lectures and Papers on Natural Religion, Self-Government, Natural Jurisprudence and the Law of Nations*. 2007: 137, Edinburgh University Press, Edinburgh.
21. Porter R. *Madness: A Brief History*. Oxford University Press, 2003, Oxford.
22. Percival T. *Medical Ethics*. 1803: 26-27, S. Russell, London.
23. Locke J. *Saggio sull'intelligenza umana*. 2006: 382-383, Laterza, Roma-Bari.
24. Locke J. *Saggio sull'intelligenza umana*. 2006: 442-450, Laterza, Roma-Bari.
25. Percival T. *Medical Ethics*. 1803: 27, S. Russell, London.
26. Percival T. *Medical Ethics*. 1803: 171-173, S. Russell, London.
27. San Paolo. *Lettere*. 2009:19, Edizioni Paoline, Milano.
28. Hutcheson F. *A System of Moral Philosophy. II*. A. Millar, 1755: 33, London.
29. Percival T. *Medical Ethics*. 1803: 165, S. Russell, London.
30. Percival T. *Medical Ethics*. 1803: 165-166, S. Russell, London.
31. Percival T. *Medical Ethics*. 1803: 167-168, S. Russell, London.
32. Pliny the Younger, *Complete Letters*. 2006: 74-76, Oxford University Press, Oxford.
33. Percival T. *Medical Ethics*. 1803: 166, S. Russell, London.

VERITA' E FALSITA' DELLA MEDICINA DELLE EVIDENZE

Ugo Marchisio

Direttore Sanitario e Consulente Pneumologo, Gruppo LARC Torino

Parole chiave: *Filosofia*
Medicina
Medicina basata sulle evidenze (EBM)
Epistemologia
Ermeneutica

Key words: *Philosophy*
Medicine
Evidence-based Medicine (EBM)
Epistemology
Hermeneutics

Riassunto

L'“Evidence-based Medicine” (EBM), cioè l'insieme di quelle pratiche diagnostiche e terapeutiche la cui utilità sia scientificamente provata, è accettata come “gold standard” di oggettiva verità. Tuttavia se si indaga sui fondamenti epistemologici della EBM emergono importanti dubbi: 1. Le “prove” sono sempre probabilistiche e mai esatte e la scelta del modello di analisi statistica dei dati è almeno in parte arbitraria. 2. Gli studi scientifici sono condotti su campioni strettamente selezionati ma si estrapolano per inferenza i risultati ottenuti a tutta la popolazione e questo limite non è del tutto superato anche con i “pragmatic studies”. 3. Le stesse associate leggi biologiche su cui poggiano i presupposti dei singoli studi possono cambiare “in corso d'opera” rendendo i risultati, almeno in parte, inconsistenti. 4. La

ricerca è orientata dal mercato: alcune aree sono estremamente studiate ed in altre le nostre conoscenze non sono aggiornate da decenni: la “verità scientifica” è quindi asimmetrica ed a pelle di leopardo. 5. La ricerca è condizionata dalle tecnologie a disposizione e quindi vediamo solo quello che le tecnologie stesse ci permettono di vedere... “Cerco qui perché qui ci vedo”. La faccia nascosta della luna venne conosciuta solo con l’avvento delle cosmonavi. 6. Una differenza statisticamente significativa (e quindi EBM provata) non è detto che impatti sulla situazione clinica dei malati in modo efficace e quindi risulti un “vero” passo avanti. 7. La via “scientifica” alla conoscenza profonda e completa della verità – anche in medicina - non è l’unica percorribile. Anche ai fenomeni biologici si possono applicare sistemi di verità “rivelate” e l’epistemologia deve integrarsi con l’ermeneutica nella “verità” finale da condividere con il paziente. Da qui l’importanza delle “Medical Humanities” (filosofia in particolare).

Abstract

Evidence-based Medicine (EBM) is usually accepted as the “gold standard” of objective truth being the body of diagnostic and therapeutic practices whose utility is scientifically proven. But if you study the EBM’s epistemological basis, you can find some important pitfalls: The “evidence” is always high probability but never certainty and different statistical models can give different results. Samples are very selected but results are extrapolated to the entire population and this bias is not completely corrected by the “pragmatic studies”. Research is market-driven with big gaps between overstudied and understudied areas: an “asymmetrical” and “leopard skin” truth. The basic biological laws involved in a study planning can change during the trial making the results at least partly overcome/not true. We see just what we can see: the research is conditioned by the available technical tools. What about the hidden part of the moon until the development of spacecrafts? A statistically significant difference (that means an EBM proven result) doesn’t mean a “true” clinical impact in the real world. The “scientific” way to the deep and complete knowledge of truth is not the only one. To biological phenomena too we can apply a “revealed” approach and epistemology must integrate with hermeneutics to give us the final “truth” to be shared with the patient. Hence the importance of “Medical Humanities”, especially philosophy.

Verità o falsità nella EBM? O meglio, Verità assoluta, con la V maiuscola, o solo certezza nel perimetro di logiche interne alla comunità scientifica e per questo, comunque, arbitrarie? Comprensione completa dell'esistente o solo coerenza di linguaggio, in questo caso medico-scientifico, tra ricercatori e addetti ai lavori? Domanda assai difficile o, per dirla epistemologicamente corretta, complessa ... D'altra parte, già nel V secolo a.C., lo stesso Ippocrate di Kos, che pure aveva emancipato la medicina dalla magia riproponendola come scienza esatta, razionale e sperimentale, aveva già capito che, avendo al centro l'essere umano nella sua interezza e non soltanto un insieme di fenomeni biologici, solo affiancando al sapere scientifico quello filosofico ci si poteva chiamare medici completi e "divini": "Ἱατρός φιλόσοφος ἰσόθεος" ("il medico-filosofo è pari a un dio").

Per gli antichi Greci, la verità, ἀλήθεια (*alétheia*), è la luce che trae fuori da Lete, il fiume dell'oblio e del nascondimento: immagine evocata e ripresa nei secoli da Platone, Virgilio, Dante, Goethe, Baudelaire... Ma di che cosa la verità è il non-nascondimento? Dell'essere, l'esistente nella sua oggettiva realtà: i concetti di verità e di essere nascono come gemelli omozigoti all'origine stessa della filosofia (tipica la visione di Parmenide). Ma che cosa è in fondo l'essere, l'esistente? E' tale solo nel momento in cui l'uomo ha la possibilità di pensarlo e di parlarne. Già in epoca classica perciò, con Socrate, Platone ed Aristotele, si consumò il divorzio del λόγος (*lògos* – ragionamento logico, linguaggio scientifico) dal μῦθος (*mythos* - parola, racconto tramandato che svela il senso dell'universo) e si cominciò a spostare il baricentro della verità scientifica dall'essere in sé al mondo delle regole e degli strumenti di ricerca di chi lo studiava ...

Con Cartesio s'impose definitivamente nel pensiero occidentale la soggettivizzazione del vero e la sua identificazione con il "certo" (ciò che è studiabile e dimostrabile dalla mente umana). Da quel momento la ricerca scientifica non avrà più necessità di fondare la verità sull'essere, ma di trovare un terreno sicuro da cui partire e capirsi: "cogito ergo sum" appunto. E l'evoluzione noumenica di Kant certificò definitivamente l'impossibilità per il soggetto di accedere all'essere e quindi alla verità.

Ma anche questa idea di una certezza scientifica, slegata dalla verità ultima delle cose, viene messa in dubbio dalle affermazioni di Nietzsche: "Non ci sono fatti, soltanto interpretazioni" e "Le verità sono illusioni di cui si è dimenticato che sono tali". E via via, dai "maestri del sospetto" (Marx, Nietzsche e Freud), arriviamo fino agli esiti "debolistici" dell'ermeneutica (Vattimo). La verità è talmente coesistente al linguaggio (Heidegger) che,

soltanto rivolgendosi al linguaggio, è possibile ritornare alla verità che manifesta nel linguaggio stesso e nell'agire comunicativo (Habermas, Palo Alto) il suo modo d'essere proprio.

Questa premessa generale per ricordare, se ce ne fosse bisogno, che anche la ricerca scientifica medico-biologica ha traversato questo travaglio e ha sviluppato una sua specifica riflessione epistemologica, se non altro per poter fornire ai professionisti sul campo un riferimento operativo condiviso che, se non assolutamente “vero”, potesse almeno essere accettato universalmente come “certo”.

Perciò nella pratica clinica, così come nella ricerca scientifica, si accetta oggi come “vera” (in realtà solo “certa” o addirittura solo “certificata”) la cosiddetta “Evidence-based Medicine” (EBM, medicina basata su prove di efficacia) cioè il processo dell'indagine, della valutazione e dell'uso sistematici dei risultati della ricerca contemporanea come base per le decisioni cliniche. “Evidence” in Inglese significa in effetti “prova” o “dimostrazione” più che “evidenza”, come viene invece generalmente tradotto. Le “prove” sono ovviamente valide oggi e saranno superate, domani, da altre più convincenti in base ad una visione correttamente dinamica della scienza e della buona pratica clinica. L'EBM diventa quindi movimento culturale e processo di apprendimento continuo per i professionisti della sanità, fino a costituirsi, come dice David Sackett, il “padre” della EBM (Figura 1), “paradigma emergente per la pratica clinica”⁽¹⁾.



Figura 1. David Sackett, il padre della Evidence-based Medicine (EBM).

Ma lo stesso David Sackett ci fa capire che non si tratta di verità assolute da applicare rigidamente, quando precisa che l'EBM è un "approccio alla pratica clinica dove le decisioni risultano dalla integrazione tra l'esperienza del medico e l'utilizzo coscienzioso, esplicito e giudizioso delle migliori evidenze scientifiche disponibili, mediate dalle preferenze del paziente"⁽¹⁾ (Figura 2).

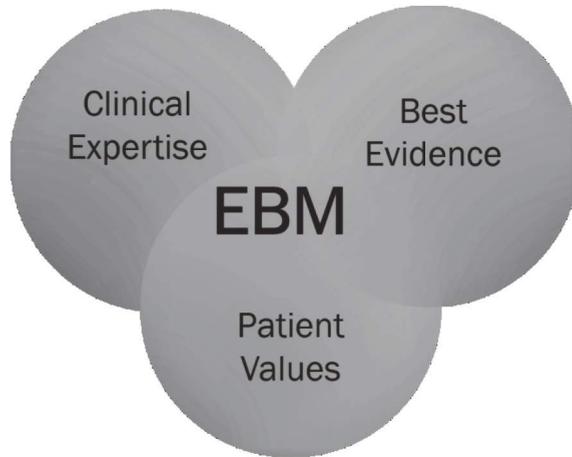


Figura 2. La “triade” della EBM come già enunciata da David Sackett stesso.

In questo senso la cultura dell’EBM ha anche contribuito a sciogliere l’eterno dilemma se la Medicina sia una scienza oppure un’arte: certamente la Medicina è una scienza (possiamo dire oggettivamente che cosa si deve e non si deve fare sulla base della ricerca scientifica) ma la sua applicazione al singolo caso è, altrettanto certamente, un’arte che dipende dalla capacità di relazione con il paziente, dalla sensibilità intuitiva del professionista e, in generale, da quelle che oggi definiamo “Medical Humanities”, cioè le discipline umanistiche, non medico-biologiche, che qualificano però meglio l’atto medico nel contesto globale delle persone cui si riferisce. Come dice Hans-Georg Gadamer: “Con il termine «Humanities» non si indica una scienza che coglie come oggetto della sua indagine l’uomo in sé, ma piuttosto il sapere dell’uomo intorno a se stesso, quale si trasmette attraverso la tradizione storico-culturale”⁽²⁾.

Comunque sia, il riferimento universalmente condiviso alla EBM come “gold standard” di buona pratica professionale ha certamente portato ad un positivo allineamento della medicina clinica e anche legale, a linee guida di solida validità scientifica, ponendo fine ad arbitrarie e disomogenee posizioni di “scuola” come pure a incongrue scelte professionali sul singolo caso, prese solo in base al soggettivo “fiuto clinico”.

Tuttavia se si indaga sui fondamenti epistemologici della EBM si vede come questa “prova provata” di verità oggettiva possa essere messa in dubbio sotto vari punti di vista. Per scoprire i limiti epistemologici della EBM bisogna, innanzi tutto, focalizzare quali sono le basi metodologiche delle ricerche cliniche su cui si fondano le sue “prove”. Si tratta degli studi clinici controllati (Randomized Control Trials o Randomized Controlled Trials o RCT) considerati oggi il “gold standard” della ricerca clinica sperimentale in medicina. Questi studi si basano sul confronto tra un campione di soggetti che presentano la condizione oggetto dello studio (per esempio sono trattati con un certo farmaco) e un gruppo controllo che non la presenta (per esempio sono trattati con placebo). Il confronto tra i dati dei due campioni è elaborato su basi statistiche e la conclusione che la differenza tra i risultati sui due gruppi sia “vera” (per esempio che chi è trattato con il farmaco sopravviva più a lungo di chi è trattato con il placebo) è espressa come probabilità che non sia solo casuale. Per esempio $p < 0.05$ (differenza “statisticamente significativa”) vuol dire che ci sono meno del 5% di probabilità che sia puramente casuale; $p < 0.01$ (differenza statisticamente “altamente significativa”) significa che ci sono meno dell’1% di probabilità che sia puramente casuale. Più la probabilità (“p-value”) approssima lo zero e più la conclusione dello studio è “vera” cioè è estremamente improbabile che il suo riscontro sia dovuto al caso.

Tutti gli sforzi degli sperimentatori si sono quindi concentrati, da un lato, sulla ricerca di test statistici sempre più raffinati e, dall’altro, sulla eliminazione di ogni possibile differenza tra il campione studiato e il gruppo controllo per quanto concerne le “variabili confondenti”, cioè diverse da quella oggetto dello studio. Questo significa che, in fase di “arruolamento”, si inseriscono nello studio solo soggetti che non abbiano altre malattie, che non siano né troppo giovani né troppo vecchi, che siano dello stesso sesso ecc. Inoltre, al momento di assegnare un paziente al gruppo studiato o a quello controllo, si ricorre alla “randomizzazione” (assegnazione casuale a uno dei due gruppi) ed al “doppio cieco” (né gli sperimentatori che rilevano i dati sanno in quale dei due gruppi sia stato inserito ogni singolo paziente né il paziente stesso – quando la sperimentazione riguarda un trattamento terapeutico - sa se è trattato con il farmaco o con il placebo)⁽³⁾.

Fatte queste premesse metodologiche, vediamo quali sono i nodi epistemologici che mettono in discussione la “verità” certificata EBM.

Nodo epistemologico 1: statistica

Abbiamo visto come tutte le conclusioni delle ricerche biologiche e mediche sono basate su studi statistici e quindi esprimono delle probabilità che, per quanto elevate possano essere, non rappresentano mai la certezza assoluta. Inoltre è anche arbitraria e limitativa la scelta del modello matematico di analisi dei dati da applicare in ogni singolo studio perché condiziona in modo diverso la rappresentazione finale della realtà esplorata. Un po' come passare dalla geometria euclidea ad una geometria non euclidea: le conclusioni, cogenti secondo la logica interna di un modello, non sono valide nell'altro e viceversa.

Nodo epistemologico 2: inferenza

Gli studi scientifici, anche quelli di ampie dimensioni, sono condotti comunque su campioni relativamente piccoli rispetto alla popolazione generale, molto selezionati, come si è detto sopra, per evitare bias. Quindi con fasce di età limitate, esclusione di comorbidità, un preciso follow-up (insieme delle procedure da seguire, imposte dal protocollo di ricerca) ecc: un sottogruppo molto selettivo rispetto alla popolazione generale di cui fanno parte. Popolazione generale alla quale, però, si estrapolano per inferenza tutti i risultati ottenuti.

Per ovviare a questo limite e capire che cosa avviene realmente nella popolazione generale “selvaggia”, sono stati introdotti gli studi cosiddetti «real life» o «real world» o «pragmatic» o «population-based cohort» che effettivamente danno spesso risultati assai differenti dai RCT (mentre altre volte ne confermano le conclusioni). Due diverse verità? No. Probabilmente si tratta di due modi, entrambi limitati ma tra loro complementari, di illuminare la medesima verità. Schematizzando possiamo dire che i RCT ci aiutano a capire se un farmaco può essere utile in assoluto mentre gli studi pragmatici ci fanno verificare, sul campo, quando e come serve di fatto nella pratica clinica quotidiana. Una efficace metafora di questi concetti è la raffigurazione che fece Raffaello di Platone, che indica in cielo il “Mondo delle Idee”, e di Aristotele che indica la terra a dire: “cerchiamo qui la verità” (Figura 3).



Figura 3. Platone ed Aristotele nell'affresco di Raffaello Sanzio da Urbino "La scuola di Atene" (1510), metafora eloquente del confronto/integrazione tra Randomized Controlled Trials (RCT) e Studi Pragmatici.

Per esempio la dimostrazione, da parte dei RCT, che i betabloccanti aumentavano la sopravvivenza nei malati di scompenso cardiaco è stata confermata dagli studi pragmatici dimostrando che sono effettivamente utili anche nei pazienti più anziani, quelli con altre patologie concomitanti ecc. che erano stati esclusi dai RCT. Invece la riduzione della colesterolemia, dimostrata utile a prevenire le patologie cardiovascolari nei campioni di popolazione sottoposti ai RCT, si è rivelata assolutamente inutile, nei "real world studies", dagli 80 anni di età in su.

Nodo epistemologico 3: evoluzione delle premesse scientifiche nel corso della sperimentazione

Anche al netto del riconosciuto relativismo della conoscenza scientifica in generale, legato al suo divenire, all'evoluzione delle tecnologie ecc, le stesse leggi biologiche date per scontate e su cui poggiano i presupposti dei singoli studi possono, in realtà, cambiare "in corso d'opera" rendendo i loro risultati, almeno in parte, superati o illeggibili.

Un esempio è costituito dalla scoperta dell'epigenetica e la conseguente revisione del postulato darwiniano della evoluzione per selezione: la

scoperta che tratti acquisiti del fenotipo possono essere trasmessi ereditariamente senza alterazioni del DNA, ma solo attraverso una sua diversa “lettura” mediata dall’epigenoma, ha gettato seri dubbi sulle conclusioni di parecchi studi che intrinsecamente non ne hanno tenuto conto.

Nodo epistemologico 4: tecnologie e strumenti di ricerca

La ricerca è condizionata dalle tecnologie a disposizione (a loro volta in parte condizionate dal mercato – vedi punto successivo): “cerco le chiavi che ho perso sotto il lampione e non in altri posti solo perché qui ci vedo...”. Per fare un esempio, pensiamo alla faccia nascosta della Luna: prima dell’avvento delle astronavi che girarono intorno al pianeta e ne fotografarono il lato nascosto, non potevamo far altro che pensarla tutta uguale alla faccia per noi visibile ...

L’aneddoto del lampione, preso dal titolo del famoso saggio economico-sociale di JP Fitoussi⁽⁴⁾, può essere applicato a tutti i campi della ricerca scientifica e della ricerca della “verità” in generale, ma è particolarmente cruciale in campo medico dove le apparecchiature sono estremamente complesse e costose. Infatti abbiamo “verità asimmetriche” tra i campi di indagine dove disponiamo di attrezzature sofisticate e gli altri in cui siamo rimasti indietro.

Per fare ora un esempio nel campo della medicina, guardiamo ai fattori di rischio principali per le patologie cardiovascolari finora identificati: ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa, diabete mellito, fumo di sigaretta e “familiarità”. I primi quattro sono quelli per cui disponevamo e disponiamo di strumenti di misurazione più semplici (la luce del lampione); nell’ultimo, “familiarità”, nascondiamo di fatto la nostra “area buia” perché non abbiamo [ancora] tecnologie per identificare alterazioni genetiche o sostanze ignote in circolo o chissà quale altra variabile, inimmaginabile perché invisibile o non misurabile tramite gli strumenti oggi a disposizione, che incida, indipendentemente da quelle misurabili, sul rischio cardiovascolare.

Nodo epistemologico 5: economia

La ricerca, come si sa, è quasi sempre orientata dal mercato: si investe dove si prevede di avere dividendi futuri vendendo farmaci o tecnologie. Esiste quindi, anche sotto questo punto di vista, una “verità asimmetrica” con aree estremamente studiate con dovizia di risorse e con tecniche avanzatissime ed altre dove le nostre conoscenze non sono aggiornate da

decenni. Per esempio le “malattie tropicali neglette” (NTD) o le “pipelines” di nuovi antibiotici (16 negli anni ‘80 e 2 nel 2012).

Il fattore economico, come abbiamo già detto, condiziona pesantemente quello tecnologico ma non ha solo questo effetto: condiziona anche l’attenzione e l’interesse dei ricercatori, la sensibilità dell’opinione pubblica, la cultura diffusa, le voci della società civile ecc.

Nodo epistemologico 6: impatto clinico

Una differenza statisticamente significativa (e quindi EBM accertata) non è detto che impatti sulla situazione clinica dei malati in modo efficace: per esempio un antitumorale che aumenti di pochi mesi la sopravvivenza di pazienti terminali, anche se il risultato è EBM provato, non impatta per nulla sulla loro personale esistenza e la loro salute, ma rischia addirittura di creare ulteriori inutili sofferenze. Quindi la “verità scientifica” – EBM oggettivamente corretta – che il nuovo antitumorale “aumenta la sopravvivenza” dei pazienti ingenera negli operatori sanitari e nei pazienti stessi la “falsa verità” che si sia fatto un reale passo avanti nelle cure oncologiche.

Purtroppo la traslazione di una verità scientificamente provata in una “verità vera”, clinicamente e umanamente parlando, è un errore diffuso (e certamente alimentato dalle “big pharma” produttrici) sia tra i policy maker e gli amministratori della Sanità, sia nell’opinione pubblica corrente e ne conseguono spesso errori enormi, per esempio, nella priorità di allocazione delle risorse dei nostri Sistemi Sanitari Nazionali.

Nodo epistemologico 7: verità “incompleta”

La via razionale, scientifico-empirica, per così dire “apollinea”, alla conoscenza profonda e completa della verità (Figura 4) non è l’unica percorribile.



Figura 4. “Apollo che si incorona” di Antonio Canova (1781-1782), metafora dell’illusione illuministica di arrivare a tutta la verità attraverso la sola ragione e la rigorosa ricerca scientifica empirica.

Per restare in Occidente, da sempre la nostra tradizione di pensiero greco-latino, quintessenza del razionalismo scientifico, ha riservato un posto altrettanto importante ad un approccio irrazionale e rivelato, per così dire “dionisiaco” (Figura 5) alla ricerca della verità con la “V” maiuscola: oltre alle grandi religioni monoteiste, si pensi ai misteri (dionisiaci e non solo), all’esoterismo pitagorico ecc.



Figura 5. Affresco che raffigura Dioniso ed i suoi adepti (“Villa dei Misteri” a Pompei – I secolo d.C.), metafora di una via irrazionale e misterica, parallela a quella “apollinea”, per afferrare, anche in Medicina, la verità più profonda.

Anche oggi abbiamo esempi molteplici di queste verità rivelate in medicina (pensiamo anche solo a tutte le cosiddette “medicine alternative”) ed è ormai un assioma condiviso da tutti gli studiosi che la cura della dimensione spirituale, “metafisica”, dello stato di salute delle persone non vada negata né ignorata, ma inserita come parte integrante del processo di cura e dell’alleanza terapeutica tra guaritore e malato.

E così, al fondo di questo itinerario di ricerca, è molto interessante scoprire come l’epistemologia debba assolutamente integrarsi (e spesso confondersi) con l’ermeneutica nella ricerca della “verità” in medicina, soprattutto quando la si deve condividere con il paziente. Il riferimento alla “fusione degli orizzonti” (“Horizontverschmelzung”) di Hans-Georg Gadamer⁽⁵⁾ è quello, secondo me, più illuminante. In questo senso, è evidente il valore non solo intellettuale, ma soprattutto terapeutico, che possono avere le cosiddette “Medical Humanities” (e la filosofia in particolare), soprattutto nel contesto culturale di oggi, dominato dal riduzionismo deterministico in cui la τέχνη (téchne, scienza pratica/tecnologia che ci permette di modificare la realtà naturale)

sopraffazione e annulla sia il λόγος (lògos, pensiero, comprensione, parola) sia l'ἦθος (éthos, morale, distinzione tra bene e male), anziché procedere da essi accompagnata e governata.

Ci riallacciamo così al tema, già accennato all'inizio, della necessaria e armonica fusione tra scienza ed arte in medicina, con conseguente indispensabile integrazione della verità scientifica bio-medica con quella derivante dalle "Medical Humanities". Per dirla con Maria Teresa Russo: "Da una parte la EBM ha consolidato il paradigma di una medicina basata sulle prove, tesa a darsi uno statuto epistemologico di scienza esatta. D'altra parte l'azione terapeutica è sempre più concepita come "atto integrato", punto di convergenza e campo di applicazione di cognizioni non solo strettamente mediche, ma anche di carattere psicologico, filosofico, etico"⁽⁶⁾. Cercando di schematizzare molto, al limite dell'arbitrario e dell'approssimativo, le due dimensioni che devono compenetrarsi sono rappresentate nella Tab 1.

Medicina = scienza Τέχνη	Medicina = arte Φιλοσοφία
<ul style="list-style-type: none"> • Scienza della natura • Fenomeno/fatto • Spiegazione • Teoria • EBM • Epistemologia • Studio dell'essere umano in sé (biologico) 	<ul style="list-style-type: none"> • Scienza dello spirito • Fondamento/significato • Comprensione • Prassi • Medical Humanities • Ermeneutica • Studio del sapere dell'uomo intorno a se stesso

Tabella 1: Medicina: scienza o arte? Nessuna delle due da sola, ma "scienza applicata con arte". "Scienza dello spirito" è parola usata soprattutto in Germania; Geisteswissenschaft o Kulturwissenschaft. Con questo termine si intendono le "Humanities": storia, filosofia, psicologia, antropologia, diritto, arte, letteratura, poesia e teologia/scienze della religione. Esse devono affiancare il corpo di conoscenza scientifico,

sperimentalmente dimostrato, perché il professionista abbia una “verità” completa e “umanizzata” cui riferirsi nelle scelte sulla pelle del paziente e nella relazione di alleanza terapeutica che deve costruire con lui.

Insomma, la verità in medicina non è assoluta (non è un contenuto dato per sempre, non è la Verità con la “V” maiuscola), e non è neppure relativa (non si sfugge alla domanda di verità), ma è relazionale. La verità si fa nella libera comunità dei parlanti che si interrogano sulla verità stessa. La verità dell’approccio ermeneutico sta nel tenere insieme, per usare una metafora un po’ ardita, il Vangelo di Giovanni: (“La verità vi renderà liberi”) e il pensiero di Gianni Vattimo (“La libertà vi renderà veri”) ⁽⁷⁾. L’identità personale, compresa quella del guaritore e del malato in campo medico, è sempre anche narrativa: ecco che ritorna il mito, la parola-racconto. Ecco che ritorna anche la verità come ἀλήθεια (*alétheia*), come non-nascondimento, come contrario di λανθάνω (*lanthàno*, sfuggire, passare inosservato, stare nascosto).

BIBLIOGRAFIA

1. Sackett D L, Straus S E, Richardson W S, Rosenberg W, Haynes R B. *Evidence-based Medicine: How to Practice and Teach EBM*. Ed Churchill Livingstone, 2000, London.
2. Gadamer H G. *Dove si nasconde la salute*, tr. it. di M. Donati e M.E. Ponzio, intr. Di A. Grieco e V. Lingiardi. Ed Cortina, 1994, Milano.
3. Schulz KF, Altman DG, Moher D. *CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials*. *Obstet Gynecol*, 2010 May;115(5):1063-70.
4. Fitoussi J P. *Le théorème du lampadaire*. Ed Les liens qui libèrent (LLL), 2013, Paris.
5. Gadamer H G. *Verità e metodo 2*, tr. it di R. Dottori. Ed Bompiani, 1996, Milano.
6. Russo MT. *Filosofia e medicina: il ruolo delle Medical Humanities*. *Acta Philosophica* 2001; 10,1:11-20.
7. Vattimo G, Paterlini P. *Non essere Dio: un'autobiografia a quattro mani*. Ed Aliberti, 2006, Reggio Emilia.

VERITÀ, CONOSCENZA, RELATIVISMO

Diego Marconi

Dipartimento di Filosofia e Scienze dell'Educazione, Università degli Studi di Torino, Via S. Ottavio 20, 10124 Torino

Parole chiave: *Verità*
Conoscenza
Giustificazione
Relativismo

Key words: *Truth*
Knowledge
Justification
Relativism

Riassunto

Vengono introdotte alcune distinzioni di base connesse con le discussioni sulla verità; vengono poi discusse alcune nozioni alternative di giustificazione; infine vengono distinte e criticate varie forme di relativismo.

Abstract

I introduce a few basic distinctions related to the issue of truth. Next, I briefly discuss alternative notions of justification. Finally, I distinguish and criticize several forms of relativism.

In ciò che segue, mi propongo di chiarire alcuni concetti di base che hanno avuto un ruolo importante nel dibattito filosofico sulla verità degli ultimi decenni, almeno nell'ambito della filosofia di tradizione analitica. Non mi propongo invece una presentazione sistematica delle moderne teorie filosofiche sulla verità, per cui rinvio alle ottime introduzioni esistenti, come (1) e (2).

Cominciamo da alcuni luoghi comuni sulla verità: affermazioni frequenti, presumibilmente largamente condivise, che sembrano riguardare la verità. Per esempio:

- (1) La verità non esiste.
- (2) Ci sono molte verità.
- (3) Ciascuno ha la sua verità.

E' plausibile pensare che, malgrado le apparenze, nessuna di queste affermazioni riguardi propriamente la verità. Ciò che si vuol dire con (1), di solito, è che è impossibile *conoscere* la verità: (1) è un'affermazione scettica, non una forma di nichilismo metafisico sulla verità. (2), di solito, vuol dire che ci sono molte *opinioni* diverse; e (3) aggiunge che ciascuno pensa che sia la sua opinione ad essere vera. Ma che rapporto c'è tra il concetto di verità e i concetti di conoscenza e di credenza (= opinione)?

1. Conoscenza e verità – La conoscenza, come vedremo presto, non è la stessa cosa della verità. Tuttavia, la conoscenza *implica* la verità: "X sa che *p*" implica "*p* è vero". Ce ne rendiamo conto immediatamente se riflettiamo sull'inaccettabilità di (4):

- (4) Giovanni sa che $2+2=29$, ma non è vero che $2+2$ fa 29.

Se diciamo che Giovanni *sa* qualcosa (per esempio, che $2 + 2$ fa 29) non possiamo dire che quel che sa non è vero; e correlativamente, se una proposizione *p* non è vera non possiamo dire che qualcuno sa che *p*. In che senso "non possiamo" dirlo, dato che l'abbiamo appena fatto? Nel senso che dirlo è contraddittorio, per le regole del nostro linguaggio. O, se si vuole essere più metafisici, per la natura dei concetti di verità e conoscenza. Che (4) ci risulti inaccettabile mostra una caratteristica della relazione tra conoscenza e verità: la conoscenza implica la verità. Invece di (4), possiamo dire (4')

- (4') Giovanni *crede* che $2+2=29$, ma non è vero che $2+2$ fa 29.

La credenza, infatti, non implica la verità: le opinioni non sono necessariamente vere. Contrapporre credenza e conoscenza è contrapporre qualcosa che può essere o non essere vero a qualcosa di cui affermiamo implicitamente che è vero, come in (5):

(5) Aristotele *credeva* che la caduta dei gravi fosse un moto uniforme, ma già Stratone di Lampsaco *sapeva* che è un moto accelerato

Parlando delle teorie scientifiche antiche, a volte facciamo confusione tra conoscenza e credenza: parliamo per esempio delle “conoscenze scientifiche dei Greci” sia a proposito di teorie che si sono rivelate essere vere, sia a proposito di teorie che si sono dimostrate false (come quella di Aristotele sulla caduta dei gravi). Ma sono confusioni a cui non è difficile rimediare.

Segue da tutto ciò che le conoscenze sono semplicemente credenze vere? Quella di Aristotele sui gravi non è una conoscenza perché è una credenza falsa, mentre quella di Stratone è una conoscenza perché è una credenza vera? Non è così, e per rendersene conto basta un piccolo esperimento mentale. Consideriamo un esempio di quel gioco di società in cui si mostra un grande vaso trasparente pieno di fagioli e si chiede ai presenti di dire quanti fagioli ci sono nel vaso. Supponiamo che Ada dica che ce ne sono 2013, mentre Bartolomeo dice che ce ne sono 1857 e Camilla che ce ne sono 1451. Vengono contati (e ricontati) i fagioli, e risultano essere 1451; ed è plausibile pensare che fossero già 1451 prima di essere contati, perché i fagioli non compaiono né spariscono per il fatto di essere contati. Dunque Camilla vince. Tuttavia, non diremmo che Camilla *sapeva* che i fagioli erano 1451; diremmo che ha tirato a indovinare, e le è andata bene perché ha in effetti indovinato. Indovinare è avere una credenza che è vera per caso (o per ispirazione divina, “divinazione”); cioè una credenza per cui non possediamo nessuna *giustificazione*. Il concetto di *indovinare* ci serve appunto a distinguere tra credenze vere per caso e credenze giustificate (e vere). Se non fosse possibile dire la verità per caso, non avremmo il concetto di *indovinare*.

Dunque, essere vero e essere giustificato sono entrambe condizioni *necessarie* per essere una conoscenza: una credenza *p* è una conoscenza

- *solo se p* è vera,
- *solo se p* è giustificata.

Nessuna delle due condizioni da sola è sufficiente: ci sono credenze vere che non sono conoscenze (v. il caso del vaso di fagioli) e allo stesso modo ci sono credenze giustificate che non sono conoscenze: per esempio, la credenza dei tolemaici che il Sole ruotasse intorno alla Terra era giustificata da osservazioni e calcoli (Tolomeo non aveva certo tirato ad indovinare), eppure non diremmo che Tolomeo *sapeva* che il Sole ruota intorno alla Terra, bensì che lo credeva.

Le conoscenze sono credenze vere e giustificate. Vale anche il converso? Cioè, le credenze che sono sia giustificate sia vere sono conoscenze? Essere una credenza vera e giustificata è *sufficiente* per essere una conoscenza? Così pensava Platone (nel *Teeteto*), e così si è pensato per molti secoli. Fino al 1963, quando un epistemologo relativamente oscuro, Edmund Gettier, pubblicò un breve articolo in cui smentiva Platone e i suoi molti epigoni⁽³⁾. Nell'articolo, Gettier presentava due casi immaginari ("controesempi di Gettier") in cui un soggetto X si formava una credenza *p* che era di fatto vera e per cui X possedeva una buona giustificazione; e tuttavia, in quei casi non avremmo detto che X *sapeva* che *p*. Un esempio (non dovuto a Gettier) è fornito dal seguente racconto:

Nel 2006, Piero guarda una trasmissione TV in cui si vede Michael Schumacher che vince il Gran Premio di Monza. Pensa quindi che Schumacher abbia vinto il Gran Premio di Monza del 2006. Ma la trasmissione era una registrazione di Schumacher che vinceva il Gran Premio di Monza del 2003. D'altra parte, Schumacher ha davvero vinto il il Gran Premio del 2006. Dunque, la credenza di Piero è vera. Ma è anche giustificata: normalmente pensiamo che le trasmissioni TV mostrino eventi contemporanei e provino che sono effettivamente avvenuti. E tuttavia, non diremmo che Piero sapeva che Schumacher ha vinto il Gran Premio di Monza del 2006.

Si tratta di un esempio immaginario, ma non è difficile produrre casi di Gettier reali⁽⁴⁾: basta creare una situazione in cui un interlocutore è indotto a derivare una conclusione vera da una premessa falsa, ma che l'interlocutore ha buone ragioni per credere. Se questi esempi, reali o immaginari, sono convincenti, segue che non basta che una credenza sia vera e giustificata perché sia una conoscenza. O deve essere realizzata un'ulteriore condizione, o ci vogliono delle restrizioni sulla nozione di giustificazione (una presentazione critica delle alternative si trova in⁽⁵⁾, o forse la nozione di conoscenza deve essere trattata come *primitiva*, cioè non definibile⁽⁶⁾.

Abbiamo detto che tutte le conoscenze sono vere: se una proposizione non è vera, non dovrebbe essere chiamata una conoscenza. Vale anche il converso? Cioè, tutte le verità sono conosciute? Su questo punto, il senso comune è incerto. Da un lato, sembra ovvio che abbiamo ancora molte scoperte da fare, per esempio in campo scientifico: dunque ci sono molte proposizioni vere che attendono di essere conosciute, e al momento non lo sono. Dall'altro lato, se di una proposizione non *sappiamo* che è vera, perché dovremmo dire che lo è? Vediamo come si può uscire da questo dilemma.

Cominciamo da una considerazione elementare. Ci sono molti casi in cui non sappiamo come stanno le cose, ma sappiamo che stanno o in certo modo, o in un certo altro. Per esempio, non sappiamo quante occorrenze della lettera 'a' ci sono in una copia del giornale "La Stampa" del 13 settembre 1938: nessuno si è mai dato la pena di contarle. Però sappiamo di certo che ce n'era o un numero pari, o un numero dispari. Per accertare come stanno le cose basta andare in archivio e contare le occorrenze della lettera 'a' sulla "Stampa" di quel giorno. Il risultato sarà o un numero pari, o un numero dispari; nel primo caso sarà vera la proposizione che le occorrenze della 'a' erano in numero pari, nel secondo caso sarà vera la sua negazione, cioè che erano in numero dispari. Nell'uno e nell'altro caso, c'è una verità che al momento non conosciamo. Quindi ci sono verità che non conosciamo, e sappiamo che ci sono; anche se non sappiamo *quali* siano.

In casi come quello delle occorrenze della lettera 'a', abbiamo a che fare con proposizioni la cui verità o falsità è facilmente accertabile (nel caso in questione, basta andare in archivio e contare). Altri casi pongono più problemi. Anzitutto, ci sono proposizioni di cui non è detto che siamo in grado di stabilire la verità o la falsità. Per esempio, invece della "Stampa" del 13 settembre 1938 prendiamo in considerazione la *Poetica* di Aristotele, e in particolare il suo Secondo Libro, dedicato al comico. In quel libro, comparivano presumibilmente molte occorrenze della lettera greca α , e il loro numero era certamente o pari, o dispari (ricordiamo che 0 è pari). Tuttavia, come tutti sanno grazie al *Nome della rosa* di Umberto Eco, il Secondo Libro della *Poetica* è andato perduto. Può essere che un giorno riemerge dalle sabbie d'Egitto, ma non ne abbiamo alcuna certezza. Dunque non sappiamo se potremo mai accertare che quel numero era pari, o invece dispari.

Ma c'è di peggio: ci sono casi in cui *sappiamo che non* potremo mai accertare se un certo numero è pari o dispari. Per esempio, quanti pianeti esistono in questo momento nell'Universo? Non lo sappiamo, e non potremo mai saperlo, per ragioni fisiche: molti di essi, presumibilmente, diventeranno

parte dell'universo visibile solo quando la nostra specie sarà estinta da tempo. Ora, sia nel caso della *Poetica* di Aristotele sia in quello dei pianeti molti di noi hanno una forte intuizione “ingenua” che quei numeri siano determinati e siano o pari o dispari; che siano quelli che sono, anche se non li conosciamo e non potremo mai conoscerli. Tuttavia, secondo alcuni filosofi –detti “antirealisti” – questa intuizione è, appunto, ingenua: gli enunciati di cui è impossibile determinare la verità o la falsità non sono veramente sensati, dunque non esprimono una proposizione, vera o falsa che sia.

Non mi addentro ulteriormente in questa discussione, che è stata particolarmente intensa negli anni '70-'80 del secolo scorso ma ancor oggi è tutt'altro che esaurita. Mi pare comunque assodato che ci sono verità non conosciute (ma conoscibili), come quelle relative alle copie della “Stampa” del 1938. “Vero” non implica “conosciuto”.

2. Giustificazione – I controesempi di Gettier sembrano dimostrare che non basta essere una credenza vera e giustificata per essere una conoscenza. Piero crede giustificatamente che Schumacher abbia vinto a Monza nel 2006, e in effetti è così; eppure non diremmo che Piero *sa* che Schumacher ha vinto quella corsa. Ma che cosa si intende esattamente per ‘giustificazione’? Se guardiamo all’uso corrente, troviamo tre modi di usare la nozione:

- In un primo uso, “giustificato₍₁₎” è sinonimo di “argomentato”. In questo senso diciamo, ad esempio, che le teorie razziste del nazismo erano giustificate, per intendere che venivano fatte derivare da certe premesse (peraltro false) e non semplicemente proclamate.
- In un secondo uso, “giustificato₍₂₎” è sinonimo di “argomentato *in modo convincente a partire da premesse plausibili*”; in questo senso diciamo che le teorie sul moto di Aristotele erano giustificate, o che era giustificata la teoria dell'etere.
- In un terzo uso, “giustificato₍₃₎” equivale a “argomentato *validamente a partire da premesse vere*”. Dato che ciò che è argomentato validamente a partire da premesse vere è a sua volta vero, in questo uso –ma non nei due precedenti– “giustificato” implica “vero”.

Naturalmente, “giustificato⁽³⁾” non è *sinonimo* di “vero”: possono esserci verità non giustificate⁽³⁾ perché nessuno ne ha prodotto una giustificazione. Tuttavia, questo senso di “giustificato” è troppo forte: come è stato osservato⁽⁷⁾, abbiamo il concetto di verità proprio perché vogliamo lasciare

aperta la possibilità che un'affermazione possa essere inadeguata alla realtà anche se ci sono molte ragioni per accettarla (= molte giustificazioni). Possiamo sbagliare con ottime ragioni.

D'altra parte, la nozione di giustificato⁽¹⁾, pur essendo corrente nel discorso comune ("Mi ha dato una giustificazione che faceva acqua da tutte le parti"), è troppo debole per gli scopi dell'epistemologia: se vogliamo capire che cos'è la conoscenza non siamo interessati ad argomentazioni purchessia ma a *buone* argomentazioni, cioè ad argomentazioni che portino da premesse plausibili a conclusioni altrettanto plausibili. Rimaniamo quindi con la nozione di giustificato⁽²⁾, che, purtroppo, è la più vaga delle tre. La disciplina filosofica detta "teoria della conoscenza" o "epistemologia" è, in buona parte, il tentativo di precisare questa nozione, ovvero di darne una teoria.

Le credenze di cui si tratta nei casi di Gettier sono, o possono essere ritenute giustificate⁽²⁾; ma questo non vuol dire che non siano criticabili. Se l'esempio è stato ben costruito, si tratta di giustificazioni che, normalmente, sarebbero considerate accettabili: se vediamo una corsa automobilistica in televisione è naturale pensare che la trasmissione sia in diretta, specialmente se sappiamo che proprio in quei giorni si corre quella determinata gara. Ma nel momento in cui ci viene descritto il contesto nel suo insieme, ci rendiamo conto della debolezza della giustificazione: una trasmissione TV non è necessariamente in diretta; il Gran Premio di Monza si corre tutti gli anni; Schumacher ha vinto quella gara più di una volta. Quella che sembrava una buona giustificazione non sembra più così buona. Eppure è un fatto che si tratta di un tipo di giustificazione che, nella vita normale, tendiamo ad accettare; se usassimo criteri più restrittivi, forse non sarebbero molte le credenze che saremmo inclini a trattare come conoscenze, e su cui, quindi, saremmo pronti a fare affidamento nella vita pratica. La nostra difficoltà sembra dunque riassumibile nei termini seguenti:

- (6) Una giustificazione⁽²⁾ è un'argomentazione basata su premesse plausibili;
- (7) Una premessa plausibile non è necessariamente vera;
- (8) Nel momento in cui una giustificazione risulta basata su una premessa riconosciuta come falsa (anche se plausibile), la giustificazione perde di efficacia e la credenza che essa giustificava non è più considerata una conoscenza.

Segue da (6)-(8) che, se per “giustificazione” si intende giustificazione₍₂₎, la conoscenza *non* è credenza vera giustificata. Come essa debba essere invece definita (se può esserlo) è un problema aperto.

3. **Verità e relativismo** - Un *relativista sulla verità* è uno che pensa che una stessa proposizione può essere vera per X e falsa, o comunque non vera, per Y. Per esempio, che la schiavitù è un male è vero *per noi*, ma non era vero *per Aristotele*; era vero *per Tolomeo*, ma non è vero *per noi* che il Sole gira intorno alla Terra; e così via. Ma che cosa vuol dire che qualcosa è vero *per qualcuno*? La risposta è tutt'altro che ovvia.

Di certo, “vero per X” non può voler dire “vero secondo X”, cioè nell'opinione di X. E' certamente corretto asserire che Tolomeo era dell'opinione che il Sole ruotasse intorno alla Terra, o che Aristotele era dell'opinione che la schiavitù fosse giusta, mentre secondo noi le cose stanno diversamente; ma questo non dice nulla sulla *verità* delle tesi in questione. Su ogni cosa possono esserci e di solito ci sono molte opinioni diverse e incompatibili; quelle opinioni possono essere tutte false, oppure una e una sola può essere vera e tutte le altre false. La varietà delle opinioni è del tutto compatibile con l'unicità e l'assolutezza della verità. E allora che cosa intende dire il relativista sulla verità?

Una cosa che potrebbe voler dire, ad esempio, è che ciascuno -o ciascuna epoca, ciascuna cultura, ecc.- è "rinchiuso" in un punto di vista: date le sue assunzioni, il modo in cui pensa e ragiona, ecc., *non può che* arrivare a quelle certe conclusioni. Data la struttura della società in cui viveva, i presupposti della sua etica e le sue idee sulla natura umana, Aristotele non avrebbe potuto arrivare alla conclusione che la schiavitù è un male. Ammettiamo, del tutto ipoteticamente, che sia così. E' questa una posizione relativistica? No; perché non esclude che ci sia un punto di vista *giusto*, da cui si raggiungono conclusioni assolutamente vere. In fondo, nel caso della conoscenza della natura tendiamo a pensare proprio così: la rivoluzione scientifica del XVII secolo ha introdotto e fatto prevalere il punto di vista *giusto*, assumendo il quale si sono via via raggiunte autentiche *conoscenze*, cioè si sono accertate molte *verità* (assolute, non relative al punto di vista in questione).

Perché si possa parlare di relativismo, occorre un passo in più: si deve sostenere che i vari punti di vista *si equivalgono*. Non c'è un punto di vista privilegiato, o un criterio neutrale che consenta di gerarchizzare i punti di vista. Il punto di vista della scienza moderna è *diverso*, certamente, da quello della scienza aristotelica; infatti criticiamo la scienza aristotelica. Ma lo facciamo -sostiene il relativista- non da un punto di vista neutrale o

“assoluto”, ma dal punto di vista della scienza moderna, cioè adottando i suoi criteri di giustificazione, non necessariamente condivisi dagli aristotelici.

Questa è indubbiamente una posizione relativistica: ogni presunta conoscenza dipende da –è relativa a- assunzioni, metodi di indagine, modelli argomentativi caratteristici di un punto di vista epistemico o *paradigma*, per usare, in uno dei suoi molti sensi, il termine introdotto da Thomas Kuhn⁽⁸⁾. Ma si tratta di relativismo *sulla verità*? La risposta è: solo se si identifica la verità con la giustificazione, cioè se si sostiene una *concezione epistemica* della verità.

Vediamo perché.

Ciò che si sostiene, nella forma di relativismo che stiamo considerando – detta “relativismo epistemico”- è che una proposizione può essere *giustificata* da un punto di vista (in un certo sistema, in base a certi presupposti, con certi metodi, ecc.) e non da un altro. Ma, come abbiamo visto, che una proposizione sia giustificata non implica che sia vera; tranne che –appunto- si sia sostenitori di una concezione epistemica della verità, cioè tranne che si pensi che una proposizione è vera se e soltanto se è giustificata. Altrimenti, che una stessa proposizione – “La schiavitù è un male” - sia giustificata per noi ma non per Aristotele non dice nulla sulla sua verità. Ora, spesso i relativisti epistemici *sono anche* sostenitori di una concezione epistemica della verità, ma le due posizioni sono indipendenti. Si può essere convinti che le giustificazioni siano relative a un sistema di conoscenze e tuttavia pensare, da realisti non relativisti, che c’è uno e un solo modo in cui le cose stanno, e che la *verità* delle nostre proposizioni dipende soltanto da come stanno le cose. Dunque una proposizione può benissimo essere giustificata in un sistema X, e tuttavia non vera; oppure vera, ma non giustificabile nel sistema X. Da un punto di vista realista, la relatività delle giustificazioni non coinvolge la verità.

Tuttavia, secondo alcuni filosofi, *non c’è* un “modo in cui le cose stanno”: tutti i fatti sono dati solo *in una descrizione*, condotta *in un certo linguaggio*, che esprime un determinato *schema concettuale*. Non esistono descrizioni “neutrali”. Possiamo descrivere il mondo nel linguaggio della fisica moderna, e allora ci saranno campi elettromagnetici e stati quantici; o possiamo descriverlo nel linguaggio della filosofia naturale del Rinascimento, e allora ci saranno influenze e segnature. Nello schema concettuale del Rinascimento *non ci sono* stati quantici, in quello della fisica moderna *non ci sono* influenze né segnature. Questa forma di relativismo, detta “relativismo concettuale”, è stata sostenuta da filosofi come Thomas

Kuhn⁽⁸⁾, Richard Rorty⁽⁹⁾, Ian Hacking⁽¹⁰⁾ ed è implicitamente presupposta da molti filosofi cosiddetti “continentali” (cioè eredi del pensiero di Nietzsche, Husserl, Heidegger e altri filosofi non analitici).

Per un relativista concettuale:

- esistono molti schemi concettuali alternativi,
- non c'è un criterio neutrale che determini qual è quello “giusto”,
- ciascuno schema concettuale determina quali sono i fatti possibili, cioè quali proposizioni *possono* essere vere.

Si noti: uno schema concettuale **S** non determina quali proposizioni *sono* vere, ma quali *possono essere* vere. **S** non determina che in questo conduttore passa una corrente di 220 volt, ma che la proposizione “in questo conduttore...” è *sensata*, cioè *può essere vera*. Se lo sia, verrà stabilito coi metodi di accertamento propri di **S**. In un altro schema **S'**, alternativo a **S**, la proposizione “in questo conduttore...” non sarà falsa per **S'**, ma *informulabile* in **S'**, cioè insensata (per **S'**). Quindi, a stretto rigore, neanche il relativismo concettuale è relativismo *sulla verità*: secondo il relativismo concettuale, non c'è una proposizione *p* che è vera in **S** e *falsa* in **S'**. Tuttavia, ci sono proposizioni vere in **S** e *non vere* (perché insensate) in **S'**. In questo senso, il relativismo concettuale riguarda la verità.

Apparentemente, il relativismo concettuale ha alcune conseguenze fortemente controintuitive. Per esempio, è verosimile che un relativista concettuale⁽⁹⁾ sosterrà:

(9) *Per noi il sale è NaCl, ma per Giulio Cesare non era NaCl.*

(9) ha un'interpretazione “innocua”, che tutti sarebbero disposti a sottoscrivere: può voler dire che Cesare non poteva né dire né pensare che il sale è NaCl; *non aveva accesso* al fatto che il sale è NaCl. Ma non è questa l'interpretazione che ne dà il relativista. Secondo lui, con **(9)** si intende dire che, ai tempi di Cesare, *non era un fatto* che il sale è NaCl. Questo fatto dipende dall'esistenza della chimica, che allora non esisteva. A quel punto, l'antirelativista sarà indotto a domandare che cos'era dunque il sale ai tempi di Cesare, dato che non era cloruro di sodio. Ma il relativista non avrà difficoltà a rispondere che era una sostanza biancastra che serviva a insaporire i cibi, a conservare la carne, che si ricavava dal mare ecc. L'antirelativista obietterà che allora il sale è cambiato, dai tempi di Cesare ad oggi: non era NaCl, mentre oggi lo è. Eppure, per quel che ne sappiamo, non è così: il sale era allora quel che è adesso. Cioè NaCl.

E' a questo punto che arriva la mossa decisiva del relativista concettuale. Quando diciamo che il sale non è cambiato –egli osserviamo supponendo che il sale abbia una *natura intrinseca*, che è stata identificata ad un certo punto come "essere NaCl". Ma *niente ha una natura intrinseca*: una sostanza ha la natura che le viene attribuita da uno schema concettuale. Come dice Rorty⁽⁹⁾, "Non c'è un modo in cui le cose stanno *comunque*, indipendentemente dal fatto che siano descritte e da come sono descritte".

Come si è visto, il relativista concettuale è in grado di difendersi abbastanza bene dalle obiezioni dell'antirelativista. Ma, in ultima analisi, la sua difesa è efficace solo se gli si concede che la natura delle cose dipende da come sono descritte, ovvero

Tesi R: C'è un mondo con certe caratteristiche solo se ci sono teorie che attribuiscono al mondo quelle caratteristiche.

Dobbiamo accettare la Tesi R? Secondo me no, a meno che non si sia disposti ad accettare una forma abbastanza forte di scetticismo. Infatti la Tesi va incontro alla seguente

Obiezione: Se le nostre scienze sono veridiche, c'era un mondo (con certe caratteristiche) prima che ci fossero esseri umani (capaci di produrre teorie che attribuiscono al mondo quelle caratteristiche).

Per esempio: se la nostra scienza è veridica, 65 milioni di anni fa c'erano sulla Terra dei dinosauri, anche se non c'erano menti in grado di teorizzare sui dinosauri. Di conseguenza, o le nostre teorie scientifiche sono false, o non è vera la tesi del relativista secondo cui le cose non hanno proprietà indipendentemente dalle nostre teorie, o schemi concettuali. Quindi l'assunzione di base del relativismo concettuale implica una forma di scetticismo: la tesi che le nostre migliori teorie scientifiche non sono veridiche. Non è detto che questa obiezione sia fatale –il relativista concettuale ha delle vie d'uscita, di cui qui non parleremo – ma certo mette il relativismo sulle difensive.

BIBLIOGRAFIA

1. Volpe G. *La verità*. Carocci, 2012, Roma.
2. Caputo S. *Verità*. Laterza, 2015, Roma.
3. Gettier E. *Is justified true belief knowledge?* *Analysis* 1963;23:167-168.
4. Williamson T. *The philosophy of philosophy*. Blackwell, 2007, Oxford.
5. Vassallo N. *Teoria della conoscenza*. Laterza, 2003, Roma.
6. Williamson T. *Knowledge and its limits*. Oxford University Press, 2000, Oxford.
7. Dummett M. *Frege. Philosophy of language*. Duckworth, 1973, London.
8. Kuhn T. *The structure of scientific revolutions*. University of Chicago Press, 1962, Chicago.
9. Rorty R. *Truth and Progress*. Cambridge University Press, 1998, Cambridge.
10. Hacking I. *Historical ontology*. Harvard University Press, 2002, Cambridge (Mass.).

VERITÀ E «FOLLIA»

Donato Munno

Professore Associato di Psicologia Clinica, Dipartimento di Neuroscienze, Scuola di Medicina, Università degli Studi di Torino
Mail: donato.munno@unito.it

Parole chiave: *Verità*
Follia

Key words: *Truth*
Madness

Riassunto

In questa relazione viene affrontato il rapporto tra verità e follia interpretabile secondo ottiche diverse quali quella clinica, quella soggettiva dei pazienti, quella oggettivabile, ma anche verità terapeutiche prive di valori assoluti. La ricerca della verità può essere indirizzata o verso la spiegazione scientifica o verso la volontà di comprensione dei vissuti del paziente. Importante ricordare i percorsi di autocura patologici non coincidenti con realtà cliniche terapeutiche. La follia è una possibilità umana con verità folli e verità reali lungo le quali il paziente va accompagnato in un percorso psicoterapico.

Abstract

In this report, we deal with the relationship between truth and madness. That relation could be interpreted in different perspective such as the clinical one, the subjective one of the patient, the objective one and as absolutism-free therapeutic truth. The research of the truth could be directed toward the scientific explanation or the comprehension of the patient experience. It is important to remember that the different pathological auto care ways do not always agree with the clinical therapeutic reality. The madness is a human possibility with mad-truth and real-truth and we should carry the patient in a psychotherapeutic path.

Partirei da una prima osservazione-ricordo di una visita al “Museo della Follia” sul Lago di Garda dove era esposto uno strumento “l’apribocca” utile per forzare i pazienti più difficili, mutacici, catatonici, depressi a comunicare e a verbalizzare la propria sofferenza. La sofferenza soggettiva della follia rappresenta la verità che deve essere individuata dallo psichiatra.

Non è chiara la coincidenza tra la conoscenza degli psichiatri e il comportamento delle persone con problemi psichici. Assistiamo oltre che ad una difficoltà nella relazione anche a una diffusione delle identità e quindi a un arcobaleno di verità.

Le verità cliniche oggettivabili e le verità soggettive sono soggette a cambiamenti, a nuove classificazioni categoriali che determinano nuove malattie e nuove patologie come sta accadendo come le Nuove Dipendenze frutto della post-modernità.

E’ importante ricordare l’influenza della cultura sulla espressività psicopatologica: qual è la vera malattia se varia con le culture? É importante individuare le dimensioni psicologiche, somatiche e di disagio sociale che portano all’insorgenza di un disturbo psichiatrico⁽¹⁾.

Questi percorsi avviano verso una “psichiatria di precisione”, così come sta nascendo una medicina di precisione.

Più percorsi scientifici sono coinvolti nella ricerca della verità, dalle scienze naturali, alle scienze umane, alle neuroscienze, ma soprattutto il punto di partenza deve coincidere con le ricerche sull’infanzia e sugli sviluppi psicologici e psicopatologici dell’individuo associati ai correlati biologici.

Approcci più filosofici e antropologici sostengono che la verità coincida con la persona e i suoi vissuti più profondi e non con il quadro sintomatologico più superficiale. Autori come Wahinger e Adler sostengono il principio relativo dei nostri percorsi di conoscenza e si rifanno al concetto del “come se” escludendo l’ipotesi di una verità assoluta, ma di una verità utilizzabile in chiave terapeutica.

Numerose sono le dimensioni della verità: vi sono verità teoriche legate ai diversi modelli interpretativi della mente, verità cliniche coincidenti coi nostri manuali diagnostici, verità soggettive narrate dai nostri pazienti, verità oggettivabili nel nostro riscontro relazionale, ma anche verità terapeutiche prive di valore assoluto.

Sempre su quest’onda culturale filosofi transumanisti americani considerano la vecchiaia e la morte non come un dato eterno e imm modificabile, ma patologie quindi una sfida per la medicina: sarebbero una nuova verità clinica e non dati esistenziali.

La verità clinica, o meglio ciò che nasce dalla relazione psichiatra-paziente, può essere spesso mascherata e confusa come accade nella bugia, nella menzogna, nel bugiardo patologico, nei deliri sino alle confabulazioni.

La verità può consistere in una simulazione, in una dissimulazione (ossia assenza di intenzionalità), in una finzione che consente di tollerare i disagi psicologici esistenziali di un individuo, oppure in compensazioni che consentono il superamento di una verità dolorosa.

Nella psicanalisi, profondo modello interpretativo della mente, esistono verità a strati, collocabili a livello dell'Es, dell'Io o del Super Io, sepolte nell'inconscio o presenti a livello cosciente, ma individuabili attraverso meccanismi di difesa che caratterizzano il quadro clinico e la personalità dell'individuo.

La follia è radicata nelle patologie psichiatriche: psicosi – nevrosi – abusi di sostanze – alcolismo – depressioni – disturbi di personalità – disturbi conversivi e psicosomatici – nuove patologie (verità e patologia virtuale).

Le sofferenze soggettive (le verità patologiche) si individuano attraverso percorsi che coincidono con le esperienze percettive ed emozionali, con le percezioni deliranti, con lo sguardo fisso che coglie la verità, la iperriflessività, lo sconvolgente senso di irrealtà, la frammentazione del pensiero, le alterazioni di significato o ricerche di significato nel casuale⁽²⁾.

La verità può perdere la sua coincidenza con la realtà quando insorga l'ansia che via via aumentando crea l'angoscia, l'incertezza, il dubbio, l'ideazione fobica, l'ideazione ossessiva sino a raggiungere ideazione di tipo delirante che spesso possono essere considerate dei "percorsi di autocura" per sconfinare poi in una dimensione disturbante e totalmente irreale.

Altre dimensioni della verità sono riferibili alla vera cura della follia: la psicoterapia, la psicofarmacoterapia, la protezione o il prendersi cura del paziente, o tutte queste insieme.

La ricerca della verità può essere indirizzata o verso la spiegazione dei sintomi o verso la volontà di comprensione dei vissuti del paziente e la presa in carico della sua dimensione clinica esistenziale⁽³⁾.

Argomento attuale è quella della vera identità sessuale coincidente con la verità biologica del medico o con la verità psicologica del paziente.

La visione psicologica personale può coincidere con la spiegazione scientifica per cui la verità soggettiva può essere sovrapponibile alla verità oggettivabile da parte della psichiatra.

Somme di verità possono verificarsi e confondere la nostra ricerca e la relazione con i nostri pazienti, articolando fra loro teorie, tecniche e modelli diversi della mente e da ultimo nuove tecnologie che potrebbero ulteriormente modificare e complicare le dimensioni della nostra personalità.

Siamo passati dal Malato immaginario di Molière al malato immaginario di ultima generazione: 30-40enne, iperconnesso, ansioso, collegato a programmi che trattano malattie e cure, dubbi sulle malattie, dipendenza da farmaci, ricerca di esami sempre più approfonditi⁽⁴⁾.

La ricerca di una verità assoluta, rassicuratrice, porta a una verità confusa e ansiogena.

Dietro una verità e una realtà insopportabili dal punto di vista clinico ed esistenziale esiste una prima tappa di compenso che coincide con forme di autocura patologiche non coincidenti con verità terapeutiche.

La ricerca della verità può portare ad una fuga dalla realtà ed a confondere il vero col verosimile e con l'irreale.

Esistono verità che ammalano coincidenti con un lavoro psicologico troppo insistente contro le difese dell'individuo, così come possono esistere storie che curano coincidenti con metafore chiarificatrici, trasformative e terapeutiche nel loro complesso.

La «follia» è una possibilità umana, esistono verità «folli» e verità reali. Ciò che può maggiormente disturbare è il percorso che l'individuo fa da solo o accompagnato per il loro raggiungimento. È quindi più importante agire sui disagi del percorso piuttosto che sulla modificazione della meta.

La distanza tra follia e non follia è quantitativa e qualitativa nello stesso tempo. Ciò che fa la differenza è il progressivo aggravarsi dei livelli di angoscia.

Esiste una scissione tra vita interiore e vita esterna, tra i percorsi esistenziali e i percorsi terapeutici, tra i diversi livelli di verità e le verità terapeutiche dovute all'aiuto interpretativo dello psicoterapeuta.

Le verità possono essere fantasiose, deliranti, inserite in una religione, in una cultura o in una filosofia.

Negli studi scientifici esistono verità probabilistiche e verità deterministiche, senza raggiungere mai i valori dell'assolutezza piena. Nelle perizie psichiatriche la ricerca della verità valutabile clinicamente ed oggettivamente, a volte distribuita nel tempo, a volte non individuabile nella sua complessità, è utilizzabile nei percorsi di accertamento giuridico, ma non sempre coincidente con una verità più ampia.

Esistono rapporti stretti tra demenza e verità e memoria. La perdita di memoria, di attenzione e di concentrazione modificano la nostra modalità percettiva della realtà.

Pre-verità e post-verità invadono la nostra società nei media e sui social. Ci vuole un secondo per guardare, ma molto tempo per vedere (psicoterapia).

L'essenziale rischia di risultare invisibile agli occhi ed alla mente.

BIBLIOGRAFIA

1. Torre M. *Psichiatria*. Unione Tipografico-Editrice Torinese, 1977, Torino.
2. Minkowski E. *Trattato di Psicopatologia*. Feltrinelli Editore, 1973, Milano.
3. Jaspers K. *Psicopatologia generale*. Idelson, 1967, Napoli.
4. Munno D. *Psicologia Clinica per medici*. Centro Scientifico Editore, 2008, Torino.

**DALLA PARRESIA ALLA LOGICA FUZZY
LA DIFFICILE PRATICA DEL “DISCORSO VERO” IN MEDICINA**

Germana Pareti

Dipartimento di Filosofia e Scienze dell’Educazione, Università degli Studi di
Torino, Istituto di Bioimmagini e Fisiologia Molecolare, CNR – Segrate (MI)
Via S. Pellico 7, 15121 Alessandria
Mail; germana.pareti@gmail.com

Parole chiave: *Verità,*
Vaghezza
Medico
Malattia
RCT

Key words: *Truth*
Vagueness
Doctor
Disease
RCT

Riassunto

Nel mondo antico (secondo Foucault) il medico doveva essere anche un parresiasta, il quale proferiva la verità, ma soprattutto aiutava a trovarla entro sé stessi. Oggi, in medicina il concetto di verità ha più significati. La verità è quella che si comunica al paziente sulla sua condizione di salute; ma si tratta anche di trovare risposte “vere” sulle malattie, le loro cause, diagnosi, prognosi e terapie. Senonché i contorni tra ciò che è malattia e ciò che non lo è sono sempre più sfumati, e il concetto di “sindrome” sta prendendo piede su quello più *tranchant* di malattia, non solo in ambito psichiatrico. Eppure questa impostazione, ispirata alla logica dei *fuzzy set* e al concetto di “vaghezza”, è valida in ambito medico, dove contano più le nozioni positive ed effettive che non le suggestioni metafisiche o le teorie logico-linguistiche? Diviso tra ricerca e pratica clinica, il medico ha un compito

sempre più complesso e difficile, sovrastato sia dall'incertezza dei *trial* di controllo randomizzati sia da imperativi etici ineludibili.

Abstract

According to Foucault, in the ancient world the doctor should also be a *parresiastes*, who uttered truth and helped to find it within himself. Today in medicine the concept of "truth" means many things. Firstly, it is to tell the truth to the patient, but also to find "true" answers to diseases, investigating their causes, diagnosis, prognosis and treatment. However, the boundaries between *what "disease" is* and *what it is not* are getting more and more indistinct, and the concept of "syndrome" is coming to replace the most trenchant one of disease, and not only in psychiatry. Is it plausible this approach – influenced by the logic of *fuzzy sets* and by the concept of "vagueness" – in a field such as the medical one, where positive and effective ideas are more relevant than metaphysical or logical-linguistic considerations? Therefore, the duty of the doctor is more complex and difficult, since it is dominated either by the uncertainty of the randomized control trials or by ineludible ethical imperatives.

1. La verità, nient'altro che la verità

In medicina si sostiene che la nozione di “verità” è multidimensionale, poiché si tratta di un concetto denso e poliedrico, con valenze diverse, secondo l’uso che se ne fa.

Una prima connotazione della verità va intesa come corrispondenza tra enunciazione e stati di cose. Questo primo significato di verità pertiene alla relazione medico/paziente, fondamentale nel programma delle *Medical Humanities*. Infatti, secondo il codice di deontologia professionale del medico e di tutto il personale sanitario, al paziente spetta il diritto di avere accesso alla verità circa la sua malattia, il decorso, la terapia e le prospettive di vita. Si tratta, però, di una verità che potrebbe rivelarsi così dolorosa da non desiderare affatto di conoscerla. In questi casi, la medicina (che è scienza, ma anche arte e pratica) fa appello a svariate discipline e, oggi, specialmente alla bioetica. Il modo in cui si comunica la verità è cambiato da quando la medicina, da paternalistica, si è trasformata in difensiva, e riconosce al malato la sua autonomia e il diritto di essere informato. Se la prognosi è infausta, pur mirando a realizzare il bene del malato, il medico non dovrà trascurare le possibili conseguenze di una comunicazione troppo diretta ed esplicita⁽¹⁾. In questi casi si consiglia un atteggiamento prudentiale, rispettoso della gradualità nella comunicazione, con l’impiego di una terminologia non traumatizzante, portatrice di speranza. Nell’atteggiamento di alleanza terapeutica si fondono competenza clinica, empatia e fiducia da parte del malato. Il giornalista americano Norman Cousins, divulgatore di temi e questioni in ambito medico, rese ufficiale la seguente dicotomia:

essere capaci di diagnosticare con esattezza è una buona dimostrazione di competenza medica; essere capaci di dire al paziente ciò che egli deve sapere è una buona prova di arte medica⁽²⁾.

2. Il ruolo del parresiasta

Il legame tra verità, medicina e filosofia, in particolare quella morale, è il tema di una serie di lezioni tenute a Berkeley da Michel Foucault, nell’autunno del 1983, sei mesi prima di morire⁽³⁾. Il suo era un corso dedicato al concetto di *parresia*, cioè al parlar franco, diretto, senza retorica. Più che alla disamina dei criteri di verità, Foucault – in quel particolare periodo della sua vita e dei suoi studi – era interessato alla *problematizzazione* di colui il quale dice la verità. Nel mondo greco, la parresia era fondamentalmente *epimeleia eautou*, cura di sé. Ed era un’attività rischiosa, perché critica. Proferendo ciò che sa esser vero, il

parresiasta metteva capo a una coincidenza tra opinione e verità, sulla quale non aveva dubbi. Instaurava così un rapporto speciale tra sé, ciò che diceva e l'interlocutore. Si trattava di un dovere, che spettava soprattutto a chi era dotato di nobili virtù morali, e si proponeva di aiutare il prossimo a vivere meglio. Come pratica e valore che si deve trasmettere, era anche una *techné*. Filodemo di Gadara, un epicureo del I secolo a. C., fu autore di un trattatello dedicato alla parresia, nel quale ci si imbatte in un paragone tra l'arte del pilotare una nave e l'arte del medico⁽⁴⁾. Entrambe esperienze pratiche, queste tecniche sfruttano il *kairos*, il momento propizio, hanno che fare con casi individuali e mirano a un fine. In ambito medico, per Filodemo la parresia era una terapeutica: il medico, come il capitano della nave, è colui il quale deve saper decidere, impartire ordini e istruzioni, esercitando potere e autorità. Con Diogene il cinico, la parresia diventerà provocazione, utile per liberarsi dall'autoinganno, dall'adulazione, dall'amore di sé. Con Galeno – nel II secolo d.C. – il parresiasta sarà invece un estraneo, non necessariamente un medico, bensì un mero dicitore di verità. Sebbene sia vantaggioso che il parresiasta non sia medico, nondimeno l'arte di vivere, *techné tou biou*, richiede pratica e addestramento, continua esercitazione.

Era stato il suo maestro di epistemologia Georges Canguilhem a insegnare a Foucault che i “giochi di verità”, i giochi del vero e del falso, si nascondono anche nella scienza, dove vigono sistemi di regole per produrre la verità. E, poco prima di morire di AIDS, Foucault scoprì che la verità si gioca sulla pelle del paziente, perché può essergli preclusa, sia come diagnosi sia nei confronti delle persone care, cui può essere impedito l'accesso al malato⁽⁵⁾. Per Canguilhem le verità scientifiche avevano un senso soltanto se ricondotte alle esperienze vissute dell'uomo sano e del malato: il medico è chiamato ad “arbitrare” il conflitto tra “sano” e “patologico”, ché la vita si svolge in maniera disomogenea nelle sue infinite manifestazioni. Nei casi in cui la malattia limita la capacità del vivente, il medico interviene con la sua arte correttiva, produttrice di un “nuovo normale”. Mentre Claude Bernard, che era stato uno dei suoi autori prediletti, considerava il “patologico” una modificazione *quantitativa* dello stato normale, Canguilhem sosteneva una differenziazione *qualitativa*, secondo la quale il patologico ha una sua propria normatività. Canguilhem arrivava al punto di credere che l'anormalità fosse inerente l'organismo, ragion per cui «il termine ‘normale’ non ha alcun senso propriamente assoluto o essenziale»⁽⁶⁾. Di qui rivalutava l'alterità, l'“altro dal vero” (*autre que le vrai*) concepito come scelta positiva, non lontana da quei “giochi di verità” che Foucault riconosceva, allorquando esortava a stare alla larga da dilemmi e alternative.

3. Logica e medicina ‘fuzzy’

Contestando l'impostazione aristotelica fondata sulla logica a due valori, secondo la quale una cosa, *nettamente*, «è o non è», il filosofo analitico della medicina di origine iraniana Kazem Sadegh-Zadeh ha propugnato, fin dagli anni '70, una rivoluzione in medicina in nome della *fuzzy logic*, che era stata introdotta nel decennio precedente dal matematico azero (quasi suo omonimo) Lotfi Zadeh. Un insieme *fuzzy* comprende oggetti altrettanto *fuzzy*, che hanno gradi diversi di appartenenza all'insieme, nel quale non sono stabiliti confini rigidi tra i suoi membri e gli elementi che non vi appartengono⁽⁷⁾. I principi della teoria *fuzzy* sono quelli di una logica qualitativa, nella quale inferenza, deduzione, implicazione e ragionamento denotano processi gradualità. Pertanto il giudizio diagnostico su un malato di diabete sarà formulato con variabili linguistiche che possono definire la sua condizione patologica in maniera grave, severa, moderata o lieve. Per Sadegh-Zadeh, lungi dall'essere una scienza naturale, la medicina si rivela distante dalla precisione del sapere biomedico⁽⁸⁾. Allora il concetto di malattia non può più intendersi in senso classico⁽⁹⁾, e salute e malattia diventano «attributi non aristotelici» che violano i due principi di non-contraddizione e del terzo escluso⁽¹⁰⁾. Il paziente è «un sistema altamente complesso in un ambiente di imprecisione, incertezza e vaghezza», caratteri che, lungi dal penalizzare la medicina degradandola ad arte, la trasformano in un «terreno fertile». Addirittura un soggetto potrebbe esser malato senza averne consapevolezza, “essere e non essere” malato nello stesso tempo, poiché salute e malattia «non sono mutuamente esclusive».

Sadegh-Zadeh ha descritto con successo alcune note malattie che si trovano nella tradizionale manualistica (polmonite lobare, appendicite, depressione) per concludere che il vocabolario medico è “pieno zeppo” di termini vaghi, appartenenti al linguaggio naturale. Del resto è normale che le cose stiano così, perché la medicina ha per oggetto «sistemi umanistici», che sfuggono alle tecniche quantitative, e la sua complessità consegue dai problemi politici, sociali, economici che caratterizzano l'essere umano, singolarmente o in gruppo⁽¹¹⁾. Pertanto, stati complessi quali attacco cardiaco, ictus, cancro mammario ecc. non sono confinabili a condizioni biologiche dell'organismo, bensì «sono accettati come malattie nella società umana» in conseguenza di criteri condivisi, quali per esempio avere una lesione corporea, provare dolore, essere dipendenti, sentirsi in uno stato di malessere ecc. Eppure, per quanto siano entrambi definiti ‘malattie’, infarto e ulcera gastrica non hanno alcun attributo comune.

Questa situazione, che sfugge alla logica classica, consegue dal carattere disomogeneo della medicina, costituita da un insieme di discipline (patologia, anatomia, fisiologia ecc.) tra loro troppo differenti per essere sussunte sotto la logica classica. Le malattie vanno piuttosto intese come condizioni umane, comuni ai membri di una società, i quali condividono valori, atteggiamenti e norme, e allora si capisce che non potrà mai esistere una logica generale della medicina, bensì tutt'al più una logica *fuzzy*, atta a formulare una teoria prototipo della *rassomiglianza* delle malattie. Una proposta, questa, che richiama la teoria delle *somiglianze di famiglia*, per mezzo della quale, nelle *Ricerche filosofiche*, Ludwig Wittgenstein formulava una nuova teoria del concetto, che non si fondava sull'idea di una corrispondenza tra gli "stati di cose" della realtà e le proposizioni.

Wittgenstein è uno dei filosofi di riferimento anche di Paolo Vineis, epidemiologo ambientale all'Imperial College di Londra, il quale è convinto che a proposito di malattie e virus non esiste una classificazione che si basi su criteri univoci. Gli stessi nomi e le definizioni delle malattie indicano tutt'al più un insieme di proprietà, ben lontano dall'essere omogeneo. Si tratta di una costellazione confusa di entità con contorni sfumati, una "nuvola di significati", parole con significati flessibili, cioè termini politetici⁽¹²⁾.

Paradigmatico il caso del cancro, in primo luogo perché i criteri che ne consentono la determinazione possono essere morfologici, genetici, biochimici ecc., ma anche perché alla sua comparsa concorrono sia cause esterne sia meccanismi interni, nonché la suscettibilità individuale a "riparare" i danni al DNA^(13,14). Il ricorso a un modello probabilistico e multifattoriale è valido particolarmente nel caso delle patologie psichiatriche (prima fra tutte la schizofrenia) che, pur avendo caratteristiche fisiologiche tipiche (anche) della vita quotidiana, presentano alterazioni sul piano fisico-chimico, come le allucinazioni⁽¹⁵⁾. Molte definizioni di malattie sono rigidamente monotetiche, perché sono identificabili sia i sintomi sia la causa, ma esiste un'ampia classe di malattie, in particolare quelle catalogate come "nuove" e, generalmente, le sindromi e le malattie autoimmuni, le quali sfuggono a questa catalogazione, e sono ambigualmente politetiche, come per esempio la sindrome della fatica cronica, la malattia di Lyme ecc. La stessa definizione di "virus" ne fa emergere il carattere di "classe politetica" costituita da membri, che pur condividendo un certo numero di proprietà, non ne presentano neppure una che possa considerarsi distintiva e discriminante della specie.

L'abbinamento tra il "proficuo" carattere dell'indeterminatezza dei confini e il conseguente potenziale progresso in medicina denuncia il carattere

limitativo delle classificazioni che, se pure sono utili allo sviluppo delle conoscenze, «possono essere viste come esercizi riduzionistici», non sempre in grado di rendere conto di una «realtà complessa, multiforme, instabile ed evolutiva»⁽¹⁶⁾. Al progresso della medicina contribuiscono invece le metafore, che, giocando sulle dissimiglianze, «suggeriscono nuovi significati», e aiutano a «rappresentare la conoscenza in modo dinamico».

In medicina si sostiene che sia sempre raccomandabile l'uso delle metafore. Tra le più famose vi sono quella militare e sportiva, dove il paziente è impegnato nella battaglia o nella gara da vincere (contro la malattia), e quella meccanicistica, ispirata da Cartesio che considerava il corpo alla stregua di una "macchina". A proposito delle metafore, si osserva che sono confortanti, perché rappresentano un sollievo contro l'algida terminologia medica. Sono benignamente ambigue, giacché «non sempre l'ambiguità è un male», e aiutano ad affrontare i molteplici cambiamenti, che si presentano nell'evoluzione della malattia. Molti clinici sostenitori del "potere nascosto" delle metafore⁽¹⁷⁾ hanno assunto un atteggiamento critico nei confronti di Susan Sontag, colpevole di averne invocato l'eliminazione dal vocabolario della malattia. D'altra parte, l'incertezza che le contraddistingue non va intesa come un tratto negativo, poiché rappresenta la cultura del dubbio, tipica della «finitezza umana». Del resto, l'"etica dell'incertezza" è un pilastro su cui si fondano le *Medical Humanities* alla ricerca di sempre nuove metafore, pena l'atrofia della capacità immaginativa del medico⁽¹⁸⁾.

4. Oltre la medicina basata sulle prove

Non sempre in medicina furono ascoltati i paladini della vaghezza, né l'indeterminatezza era ritenuta un pregio. Solo venticinque anni fa, era considerata un fattore negativo nel processo diagnostico e decisionale del medico, il quale doveva essere aiutato, affinché utilizzasse in modo «coscienzioso, esplicito e giudizioso [le] migliori prove disponibili al momento di prendere una decisione sulla cura del paziente». Questo era l'obiettivo di David Sackett, il fondatore dell'EBM, cioè della medicina basata sulle prove, con la quale mirava a far piazza pulita di un certo modo di esercitare la professione medica, che faceva appello alla mera esperienza personale, intuitiva, a iniziative raffazzonate, analogie e casi aneddotici⁽¹⁹⁾. Sackett aveva elaborato veri e propri programmi per insegnare ai clinici i procedimenti atti a produrre «evidenze solide e obiettive», e spiegava come interpretare e valutare la letteratura scientifica, applicandola ai singoli casi di studio. Parallelamente all'EBM, stava prendendo piede il modello di sperimentazione fondato su studi clinici controllati randomizzati, vale a dire

ricerche sperimentali con l'impiego di pazienti "allocati" in maniera casuale e occulta nei due gruppi del trattamento (da sperimentare e di controllo) al fine di minimizzare il cosiddetto *bias* e valutare in maniera imparziale l'efficacia di uno specifico trattamento.

Ma negli ultimi decenni queste impostazioni di ricerca hanno perso gran parte della loro efficacia, innanzitutto in conseguenza del crescente successo della medicina narrativa, che valorizza la *storia* del paziente ed è orientata verso una dimensione sociale, che rivaluta il contesto e i valori soggettivi. In effetti, la debolezza della medicina basata sull'evidenza si era già manifestata nei primi anni Duemila, allorché furono criticate le procedure che dovevano garantire l'evidenza nelle catene causali a fondamento di quelle che sono ritenute le "migliori prove disponibili" per stabilire le cure migliori. Nelle cosiddette "gerarchie di evidenza" gli studi di controllo randomizzati sono giudicati superiori a quelli basati sull'osservazione, i quali a loro volta sono ritenuti migliori di altri tipi di evidenza. Con la tesi Russo-Williamson⁽²⁰⁾ fu dimostrato, tuttavia, che quei procedimenti attribuivano importanza più all'evidenza prodotta dagli studi statistici che non a quella "dei meccanismi" implicati nei nessi causali. Al contrario, secondo Russo-Williamson, al fine di stabilire un legame causale, occorre stabilire innanzitutto se esiste un *meccanismo* che colleghi causa ed effetto.

Un'altra notevole scossa alla medicina rigidamente "scienziata" è venuta dai comitati etici. È stato soprattutto il metodo della randomizzazione a essere chiamato sul banco degli imputati. I suoi detrattori sono convinti che gli studi clinici randomizzati non siano assolutamente in grado di ridurre l'errore e il *bias*⁽²¹⁾. L'incertezza non può affatto essere scongiurata, nonostante che il metodo scientifico si basi su probabilità crescenti e su «approssimazioni di verità sempre più raffinate». È noto che il gruppo di controllo riceve un *placebo* o un farmaco di minor pregio e, di fronte a questi casi, come possono i medici curanti agire nell'interesse dei propri pazienti, se accettano che essi siano assegnati *casualmente* al gruppo di controllo? Inoltre è inverosimile che il medico non manifesti una personale preferenza verso un trattamento rispetto a un altro. La Dichiarazione di Helsinki (emendata nell'ottobre del 2013) stabilisce che: «È dovere del medico promuovere e salvaguardare la salute, il benessere e i diritti del paziente, inclusi quelli coinvolti nella ricerca medica». Si tratta di un dovere *individuale* verso il paziente, ma altresì *sociale*, poiché alla comunità di esperti spetta il compito di promuovere un progresso nei trattamenti clinici. La randomizzazione sarebbe "colpevole" di creare un conflitto tra questi due doveri, ché i trattamenti assegnati casualmente secondo il protocollo del *trial* fanno sì che pazienti dei due gruppi non si trovino nelle stesse condizioni di

partenza, un dilemma “eticamente intollerabile” per il medico curante. Per superare questa tensione, una via d’uscita potrebbe essere l’*equipoise*, cioè lo stato di equidistanza, che si realizza nei casi in cui il medico ritiene che il peso e la probabilità tra danno e benefici delle due cure proposte siano egualmente bilanciati⁽²²⁾. In pratica, però, l’*equipoise* non è una condizione facilmente ottenibile, ché potrebbe generarsi una frizione tra l’*equipoise* individuale, che è soggettiva e idiosincratca, e quella *clinica* della comunità degli esperti, i quali invece debbono trovarsi in una condizione di «genuina incertezza» su quale sia la terapia migliore.

Col passare del tempo, il concetto di verità in medicina appare sempre più sfocato e, in sua vece, emergono meno impegnative condizioni di incertezza e di vaghezza. Il che sembra voler dire che, alla fin fine, vi sono casi in cui sarebbe meglio non sapere.

Alcune considerazioni finali. La prima riguarda l’uso delle metafore, oggi molto enfatizzato in filosofia della scienza, dove si sottolinea che pensatori tra loro molto lontani, quali Thomas Kuhn e Donald Davidson, Richard Rorty e Mary Hesse, le hanno utilizzate. Tuttavia, in campo scientifico, in genere, si ammette l’uso delle metafore quando, di fronte a un fenomeno strano o alla scoperta di un fatto nuovo, la scienza non dispone ancora della sua spiegazione. Ma non appena si scopre la spiegazione, la metafora viene abbandonata. O meglio, potrà seguire il destino di tutte le metafore, impiegate per comodità, brevità e come esempio a scopo di didattica. In medicina sovente capita che si verifichi una frattura tra il piano della ricerca e quello dell’attività clinica, tra la diagnosi e la cura. È lecito domandarsi se il contatto umano, al quale fa appello l’intero impianto delle *Medical Humanities*, costituisca un fondamento valido per la ricerca della verità e la sua applicazione pratica, tanto più che in un’era di post-verità, quale quella in cui pare essere entrata la nostra società, sarebbero proprio i sentimenti, l’emotività e le credenze personale a rivelarsi più influenti della conoscenza dei fatti oggettivi.

Sul piano storico, va ricordato che la discrasia tra la verità e il dire la verità riecheggia la contrapposizione, descritta da Galeno (*De Sectis*) e ricostruita da Celso, che ebbe luogo nella medicina antica tra gli empirici e i razionalisti, allorquando i primi assunsero una posizione decisa nel rifiutare l’anatomia⁽²³⁾. Ribellandosi alla dissezione, gli empirici contestavano la *conoscenza* delle cause delle malattie, limitandosi piuttosto a osservare superficialmente e registrare in modo estemporaneo, a imitare o a riprodurre connessioni casuali, contingenti ecc.

Conoscenza e storia, o meglio *narrazione*, si sono alternate con diversa fortuna nel corso dei secoli. Nell’Ottocento l’anatomia patologica si propose

di localizzare le malattie negli organi e nei tessuti, accentuando la separazione tra la storia dei malati e la diagnosi della malattia. Poi la storia dei malati tornò in auge con l'epidemiologia, che rinviava alle spiegazioni politico-sociali delle malattie; è stata di nuovo allontanata con la biologia molecolare, che ha studiato le macromolecole alla base della fisiologia cellulare, per poi ripresentarsi con la genetica, che si occupa di discendenza e legami ereditari.

Oggi, in medicina, la verità e il dire la verità sono sempre più due cose diverse. Mentre la spiegazione della malattia si profila in maniera sempre più indipendente dall'esperienza del medico e dalla storia del malato, il "dire la verità" rientra nella funzione del "prendersi cura". La spiegazione ha tolto alla malattia le connotazioni morali, mentre, nel dire la verità sullo stato e sulle prospettive del paziente, il medico si trova in una condizione di dipendenza psicologica nei confronti del malato. Non di rado i medici e coloro che scrivono di medicina (e di filosofia della medicina!) confondono le conoscenze con i discorsi scambiati con i pazienti. Infine, la filosofia della medicina e la bioetica hanno dato il loro ingombrante contributo, accrescendo la tendenza a far passare tutto per narrazione. La bioetica era nata come tentativo di ricondurre la medicina alla morale; invece la medicina, e più in generale tutta la scienza, hanno estromesso la morale cara ai filosofi. Eppure, come si è visto nella presente discussione, questa ritorna, e ciò accade perché i medici non sono insensibili alle narrazioni fantasiose dei filosofi, e seguitano a mettere la filosofia su un piedestallo.

BIBLIOGRAFIA

1. Pegoraro A. *La verità al letto del malato: aspetti etici e deontologici*. In <http://www.provincia.bz.it/sanita/download/Pegoraro-it.pdf>. Cousins N. *Healing Heart. Antidotes to Panic and Helplessness*. Avon Books, 1984, New York.
2. Foucault M. *Discorso e verità nella Grecia antica*. Donzelli, 2005, Roma.
3. Filodemo di Gadara. *Sulla franchezza*. Il Prato, 2015, Saonara.
4. Favereau E. *Les derniers jours*. Libération, 25 giugno 2004.
5. Canguilhem G. *La connaissance de la vie*. Hachette, 1952, Paris.
6. Zadeh L. *Fuzzy Sets*. Inf Control. 1965; 8: 338-53.
7. Sadegh-Zadeh K. *The Fuzzy Revolution. Goodbye to the Aristotelian Weltanschauung*. Artif Intell Med. 2001; 21: 1-25.
8. Sadegh-Zadeh K. *The prototype resemblance theory of disease*. J Med Philos. 2008;33:106-139.
9. Sadegh-Zadeh K. *Fuzzy health, illness, and disease*, J Med Philos. 2000;25:605-638.
10. Zadeh L. *Outline of a new approach to the analysis of complex systems and decision processes*. IEEE T SYST MAN CY-S. 1973;3:28-44.
11. Vineis P. *Methodological Insights: Fuzzy Sets in Medicine*. J Epidem Comm H. 2008;62:273-78.
12. Vineis P. *Definition and Classification of Cancer: Monothetic or Polythetic?* Theor Med. 1993;14:249-56.
13. Vineis P, Porta M. *Causal Thinking, Biomarkers, and Mechanisms of Carcinogenesis*. J Clin Epidemiol. 1996;49:951-56.
14. Migone P. *Alcuni problemi della diagnosi in psichiatria. Il ruolo terapeutico*. 1995;12:28-31.
15. Materia E, Baglio G. *Medicina e verità: tra scienza e narrazione*. RecentProgMed. 2009;100:365-70.
16. <http://frontierpsychiatrist.co.uk/metaphors-in-medicine/>.
17. Verghese A. *The Physician as Storyteller*. Ann Intern Med. 2001; 135: 1012-17.
18. Lowes R. <http://www.medscape.com/viewarticle/844845>).
19. Russo F, Williamson J. *Interpreting Causality in the Health Sciences*. Int Stud Phil Sci. 2007;21:157-70.
20. Hellman S, Hellman DS. *Of Mice but Not Men: Problems of the Randomized Control Trial*, New Engl J Med. 1991;324:1585-89.
21. Freedman B. *Equipose and the Ethics of Clinical Research*. New Engl J Med. 1987;317:141-45.
22. Vegetti M. *Galeno e la rifondazione della medicina*. Dynamis. 1995; 5:67-101.

**DI NORMA SI MUORE.
UNA POSSIBILE SAGGEZZA OLTRE LE LINEE GUIDA**

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: *Dialogo medico-paziente*

Metodo

Conoscenza di sé

Plutarco

Key words: *Patient-practitioner relationship*

Method

Self-knowledge

Plutarch

Riassunto

Tra i dibattiti medici che animano il panorama italiano contemporaneo vi è la questione che verte sull'ammissibilità delle linee guida come criterio per stabilire se un paziente sia stato vittima o meno di malpratica medica. Il problema, così come emerge in particolar modo dalle recenti normative, sorgerebbe nella misura in cui la priorità data alla riduzione del rischio clinico porterebbe a trasformare le linee guida da semplici consigli a raccomandazioni rigidamente formalizzate. Questo rischierebbe infatti di assoggettare la prassi medica a una medicina "ufficiale" e snaturerebbe il rapporto medico-paziente.

Il periodo a cavallo tra Cinque e Seicento può servire come modello d'analisi per studiare questi temi. Analizzeremo come l'importanza data all'idea di non aderire in modo rigido ad alcun metodo fosse sostenuta tanto dai medici quanto dai pazienti. Da un lato, messa in crisi la validità del "patto di guarigione", si fa strada l'idea che l'azione del medico possa essere valutata a partire dai singoli procedimenti dell'arte medica e che questa perizia sia espressione della capacità di individuare criticamente i processi della natura. Dall'altro lato, il paziente deve possedere la consapevolezza di

ciò che giova a se stesso per non accettare supinamente il parere del medico. Si tratta di un periodo in cui la relazione di cura, pur essendo ormai regolata dalle nozioni di legittimità e canonicità, conserva, grazie alla critica alla sistematicità e grazie a un'ampia visione della salute, ancora interessanti aspetti di equità.

Abstract

Among the contemporary medical debates in Italy, there is the issue of whether clinical guidelines are to be considered admissible as criteria in establishing if a patient has fallen victim to medical malpractice. In particular, considering the current applicable regulations, the priority given to clinical risk is likely to transform clinical guidelines from being simple suggestions to being rigid and formulaic recommendations. This transformation runs the risk of subjugating medical practice to an "official" practice, distorting the very nature of the patient-practitioner relationship. The historical period between the second half of the 1500s and the mid 1600s can serve as an analytical model in studying this topic. We will study how during this timeframe both patients and practitioners preferred not to strictly adhere to any specific kind of method. On one hand, the growing amount of skepticism towards the "contract of cure", led to a shift in focus regarding criteria for practitioner evaluation, as more attention was placed on the single procedures pertaining to the medical arts rather than on the cure itself or the application of a method. On the other hand, it was up to the patient to be aware of what he himself would benefit from, in order to avoid passively accepting the practitioner's opinion. In this historical period the patient-practitioner relationship was already regulated by notions of validity and canonicity; nonetheless, due to a general critique towards systematic methods and a wide-viewed approach to health, it maintained interesting aspects of equity.

1. Metodo, conoscenza e responsabilità professionale

Nel 1663, Robert Boyle, tra i fondatori della Royal Society, raccontava due aneddoti per mostrare come la stretta aderenza al metodo galenico non portasse alcun beneficio agli uomini. Il primo riguardava un medico, che, quando gli venne chiesto perché non desse al paziente rimedi più generosi di quelli comuni, certo cauti ma che sembravano nuocere al paziente, rispose bruscamente: «così morirà *secundum artem*». Il secondo, invece, aveva per protagonista un dotto medico milanese il quale, trionfo della sua conoscenza, si vantava di aver trattato un uomo secondo il metodo più giusto al mondo: «è morto canonicamente» — dichiarava — «e con tutti gli ordini»⁽¹⁾.

Questi racconti su medici che si conformano a metodi consolidati ma forse inutili o datati e che non si sentono responsabili dell'effettiva cura del loro paziente ricordano le preoccupazioni di quanti, in particolar modo dalla comparsa della Legge Balduzzi nel 2012, hanno criticato l'applicazione delle linee guida all'ambito della responsabilità professionale medica. Come è noto, le linee guida nascono in contemporanea all'avvento della Medicina delle Evidenze, dall'esigenza di applicare le evidenze ottenute mediante studi scientifici e standardizzati alla pratica clinica o, come direbbe Robert Boyle, «a beneficio dell'umanità». Con la Legge Balduzzi, tuttavia, l'attenersi o meno a linee guida è diventata una delle condizioni in base a cui stabilire se il medico è innocente o imputabile a titolo di colpa grave o colpa lieve. Se questo uso delle linee guida per stabilire e cercare di ridurre la responsabilità penale del medico lascia perplessi, ancor più scalpore ha suscitato la recente approvazione della riforma Gelli. Con essa, infatti, non solo scompare l'importante riferimento alla graduazione della colpa, ma le linee guida finiscono per sembrare uno strumento di cui il medico farebbe bene a servirsi per la propria "incolumità", favorendo in tal modo la tendenza ad appiattare la capacità decisionale del medico su pratiche terapeutiche che rischiano di essere non adatte o superate⁽⁴⁾.

⁴ Secondo l'art. 3 della legge «L' esercente la professione sanitaria che nello svolgimento della propria attività si attiene a linee guida e buone pratiche accreditate dalla comunità scientifica non risponde penalmente per colpa lieve. In tali casi resta comunque fermo l'obbligo di cui all'art. 2043 c.c.». Nel suo intervento Gian Marco Caletti osserva come a proposito delle linee guida, che per la prima volta compaiono in un testo di legge e non solo in specifiche sentenze, la Legge Balduzzi si limiti ad affermare che devono essere «accreditate dalla comunità scientifica», che sono da interpretare come istruzioni di massima e che, come ha riconosciuto la Corte di Cassazione, non vi è un'equazione tra osservanza delle linee guida e esonero della responsabilità o, viceversa, tra inosservanza delle linee guida e affermazione della responsabilità⁽²⁾. Tuttavia la legge lascia spazio a molteplici interpretazioni, che non riducono

L'adozione del criterio dell'osservanza delle linee guida per risolvere questioni che ricadono nell'ambito della responsabilità professionale pone una serie di problemi che, ancora non affrontati o non debitamente considerati, preoccupano medici, giuristi, sociologi e filosofi. Sia la natura delle linee guida, che da semplici raccomandazioni diverrebbero prescrizioni formali, sia gli intrecci tra questioni giuridiche, economiche e mediche, ossia il fatto che l'esigenza di ridurre il contenzioso legale si sia mescolata con quella per gestire i costi delle cure, sono stati, ad esempio, al centro del seminario "Linee guida e buone pratiche" della Scuola di specializzazione in medicina Legale dell'Università di Trieste e Udine, tenutosi nel novembre 2016. Molti sono gli interrogativi sorti in questa sede, tra cui: quale può essere il ruolo di società scientifiche che, legittimate a emanare specifiche raccomandazioni, spesso condividono interessi economici con industrie farmaceutiche o società di assicurazioni? Come possono le linee guida, che in numerosissimi casi rispondono a esigenze di carattere economico-gestionale, essere prese in considerazione ai fini dell'attenuazione della responsabilità sanitaria? Quali soluzioni di compatibilità è possibile trovare tra l'uso corretto delle risorse e la qualità della cura? Come possono le linee guida rispondere ai bisogni di completezza e attualità se la conoscenza medica è, per sua natura, in perenne mutamento? Come può la discrezionalità del medico, fulcro della pratica clinica, essere sottoposta a linee guida?

Il periodo a cavallo tra Cinque e Seicento, quando le nozioni di metodo, conoscenza, prestazione e cura conoscono un'innovativa articolazione inserendosi nel più ampi dibattiti umanistici e sul metodo scientifico, può servire come modello d'analisi per studiare questi temi.

Questo periodo non conosce solo l'avvento di modelli alternativi alla medicina galenica, come la medicina chimica, che Boyle promuoveva per raggiungere miglioramenti in campo terapeutico; ma è anche un periodo in

certo il contenzioso penale, e in più non sembra affatto contrastare il fenomeno della medicina difensiva, una delle ragioni per cui dovrebbero essere utilizzate le linee guida. Una maggior confusione emergerebbe, inoltre, con la riforma Gelli, dove si parla di esclusione della responsabilità medica nel caso in cui il medico abbia seguito le linee guida e abbia compiuto un errore tecnico, ossia un errore di imperizia ma non di negligenza e imprudenza. Come osserva Patrizia Ziviz nel suo intervento, questa proposta, oltre a non fare alcun riferimento al livello di gravità del comportamento del sanitario e dunque alla graduazione della colpa, porterebbe, ad esempio, a condannare come pienamente responsabile un medico che ha scelto, in seguito a opportuna e personale valutazione, di non attenersi alle linee guida, ma che ha poi commesso un errore sul piano dell'imperizia. In tal modo si rischia di spingere gli operatori sanitari a conformarsi a raccomandazioni superate al fine di ottenere un riconoscimento giuridico sul piano della deresponsabilizzazione⁽³⁾.

cui prestazioni mediche offerte da parte di chi non ha una formazione medica universitaria interessano gran parte della popolazione e a tutti i livelli sociali. Boyle, ad esempio, osservò attentamente ben sessanta prestazioni del guaritore Valentine Greatrakes, che curava poveri e nobili affetti da diversi tipi di malattia mediante la sola imposizione delle mani. Il successo di tali prestazioni suscitò scalpore e si discusse a lungo sulle possibili basi scientifiche, oltrech  miracolose, dei frizionamenti del misterioso guaritore⁽⁴⁾. Si trattava di contrastare l'idea che una prestazione medica potesse essere valutata unicamente dal suo successo, dall'esito finale e non tanto dal suo essere fondata su principi scientifici. Questa idea era ancora utilizzata in et  moderna per attaccare quanti, pur pretendendo di distinguere il proprio operato da quello degli "empirici", si rivelavano poi guaritori inefficaci; essa tuttavia stava scomparendo, come ha mostrato Gianna Pomata analizzando le carte del Protomedicato bolognese, a livello giuridico.

Secondo la tradizione giuridica medievale, ancora pienamente valida fino al Cinquecento, il rapporto tra malato e curatore (fosse un medico, un chirurgo o un guaritore) era regolamentato, dal punto di vista giuridico, dal "patto di guarigione", secondo cui il curatore poteva ricevere il suo compenso solo alla fine della cura e solo se l'infermo era stato risanato. Questo patto — che attraverso il criterio del successo della cura garantiva una dimensione dialogica tra il curatore e il paziente, poich  dalla percezione personale di quest'ultimo dipendeva la descrizione della malattia e la decisione circa l'effettiva efficacia della cura — venne a poco a poco abbandonato. Nel corso del Sei e Settecento, periodo che conosce il formarsi della cosiddetta coscienza professionale medica, a regolare la relazione di cura   infatti il criterio della legittimit  e canonicit  della prestazione: un curatore pu  curare solo se possiede regolare licenza e se si mantiene nei limiti della sua mansione⁽⁵⁾.

Questo passaggio, secondo Pomata, ebbe diverse conseguenze nel modo di intendere il rapporto medico-paziente, tra queste segnaliamo il fatto che, nel corso del Seicento, il medico e il chirurgo dovevano chiedere di essere pagati mentre medicavano, ossia per le loro singole prestazioni, senza pi  attendere di aver realizzato la guarigione del loro paziente⁽⁶⁾. Questo aspetto pu  essere accostato al fatto che, a partire dalla fine del Cinquecento, nonostante i medici ancora rivendicassero l'importanza di possedere una conoscenza complessiva dei loro pazienti (delle loro abitudini, delle malattie degli altri membri della famiglia, ecc...), l'importanza che assume sempre pi  l'aspetto tecnico della medicina fa emergere l'idea che l'azione del medico possa essere valutata a partire dai singoli procedimenti dell'arte medica; e che la verit  contenuta in tali procedimenti dipenda da quella

perizia che, in opposizione all'improvvisazione degli "empirici", è intesa come il risultato di una mente in grado di individuare i processi della natura e la sua modalità di intervento rispetto ad essi.

L'articolarsi tra questi concetti, e tra la dimensione filosofica e quella sociale, andrebbero approfonditi; per il momento è sufficiente osservare come il prevalere, nel valutare la relazione di cura, dei criteri della legittimità e canonicità, se alla lunga porterà alla standardizzazione della pratica clinica (secondo Ivan Waddington a partire da metà Ottocento⁽⁷⁾), in un primo momento sembra invece aver favorito una nuova attenzione alle capacità che il medico deve possedere per poter opportunamente osservare la malattia. Tale capacità ricalca le abilità che al medico erano richieste, fin dall'epoca antica, per poter ascoltare e osservare i sintomi del paziente. Si riattinge infatti all'idea che l'educazione del medico — quindi la questione in che modo può il medico scegliere bene, piuttosto che come fa il medico a non sbagliare, centro invece delle normative — sia volta a farne un uomo dotato di giudizio. Questo poliedrico concetto, che racchiudeva una serie di virtù investigative, come la discrezione e la prudenza, con l'emergere sempre più la medicina come *ars* (e dunque con una più forte intersezione tra le nozioni di perizia, metodo e conoscenza), è ora inteso come ciò che guida quei procedimenti tecnici che permettono di osservare i mutamenti della natura e la scelta se assecondarli o meno⁵.

Questa stretta aderenza tra procedimenti e conoscenza permette di meglio comprendere in che modo, nonostante il primato del criterio della canonicità, si evitò di ridurre la pratica medica, fosse quella galenica o quella "sperimentale", all'aderenza a un metodo sistematico, alla totalità delle prospettive fino a quel momento accettate, rispettivamente, dalla comunità del College of Physicians o dalla Society of Chymical Physicians. La presa di coscienza circa la complessità della lettura di un testo antico condusse infatti la medicina umanistica a criticare una lettura priva di profondità storica tipica di alcuni galenici di stretta osservanza e questa stessa consapevolezza informò anche l'atteggiamento nei confronti del nuovo pensiero chimico. Gli aneddoti raccontati da Boyle da cui abbiamo avviato il

⁵ Inoltre comune, negli scritti che trattano della formazione del buon medico, diventa il tema secondo cui le conoscenze debbano sedimentare così da diventare un *habitus*, acquisizioni a portata di mano, o ancora, come scritto nel decreto ministeriale del 7 aprile 2006, un «suggerimento immediato per il clinico», dove però la soluzione qui proposta (che mostra come vi sia consapevolezza di come un aggiornamento continuo, da parte dei medici, che cerchi di star dietro alla mole sempre crescente di pubblicazioni scientifiche sia ostico) riguarda un supporto esterno, ossia l'incorporare le linee guida all'interno delle cartelle cliniche⁽⁸⁾.

discorso vengono, ad esempio, ripresi due anni dopo da Marchamont Nedham⁽⁹⁾, un sostenitore della medicina chimica che oggi definiremmo un giornalista critico nei confronti dell'establishment medico. Nedham afferma che la medicina, essendo divenuto un sapere che non porta ad alcun beneficio, deve essere ricostruita fin dalle fondamenta. Ma dal momento che i precetti della medicina devono variare con il variare della malattia (e non sono, come affermava ironizzando su un'ipotetica immutabilità dei principi della nemica monarchia spagnola, perpetui e validi dappertutto⁽¹⁰⁾), allora non sarà sufficiente sostituire principi ritenuti invalidi con principi nuovi. Occorrerà invece riconoscere non solo, come già diceva Celso, citato da Nedham, che «Difficilmente l'arte medica ammette qualche precetto universale»⁽¹¹⁾, ma anche che, se nessun precetto è perpetuo, allora non bisogna aderire in modo rigido ad alcun metodo: «vano pertanto è quel sapere che lega gli uomini a un metodo generale prestabilito, e li rende in grado di giustificarsi per ogni cosa essi facciano»⁽¹²⁾. Riprendendo Robert Boyle afferma che è invece osservando l'amplitudine della natura che veniamo persuasi del fatto che l'arte medica non può essere racchiusa in metodi generali⁽¹³⁾, mentre da Jean Fernel riprende la sentenza «colui che in ogni circostanza insiste in modo eccessivamente ostinato sul metodo scolastico, insieme alla malattia rimuove anche l'uomo dal mondo»⁽¹⁴⁾.

Riconosciuto dunque che il ridurre la pratica medica a un metodo sistematico, e in quanto tale "generall", conduce a un'astrazione, ossia a considerare la malattia e il paziente "fuori dal mondo", la proposta per distinguere l'azione svolta secondo arte (quindi con competenza, perizia, ordine...) percorre in realtà altre strade. Una di questa, l'abbiamo visto, consiste in una stretta aderenza tra metodo e conoscenza particolare, ossia nel superamento di una visione del metodo come insieme di prescrizioni che devono essere seguite di fronte a determinati sintomi verso una visione del metodo come capacità di acquisire conoscenza attraverso procedimenti che, eseguiti con perizia e diligenza, permettono di osservare i mutamenti della natura. Consideriamo ora un'altra strada, ossia il fatto che al fine della guarigione anche al paziente deve essere garantita la capacità di prendere decisioni.

2. Il paziente e la conoscenza di sé: abitudini, piaceri individuali e la capacità di esprimerli

Il secondo aspetto su cui ci soffermeremo non riguarda tanto il fatto che la cura adottata dal medico deve essere sempre ritagliata su un paziente che possiede caratteristiche individuali — tema centrale tanto nelle *practicae*

medievali, che avevano appunto il compito di mettere in relazione universale e particolare, quanto negli odierni interventi contrari alle linee guida — ma riguarda la conoscenza che il paziente ha della tipologia di cura a lui più adatta e la sua capacità di esprimerla. Tale questione, se opportunamente considerata, permetterebbe di andare al di là sia dell'irriducibilità della sintesi tra universale e particolare sia del semplice consenso informato e potrebbe riempire di significato quanto nei decreti di promozione di linee guida viene definito l'«obiettivo di assistere i clinici ed i pazienti nel prendere decisioni»⁽¹⁵⁾.

Deferenza e ossequio non erano il solo atteggiamento possibile prima dell'introduzione del consenso informato. Anzi, il “patto di guarigione” di cui parlavamo poggiava proprio sull'idea che la malattia fosse definita attraverso la percezione che il malato aveva del proprio corpo. Verso la fine del Cinquecento, quando il “patto di guarigione” inizia ad essere guardato con scetticismo, il rinnovato interesse verso la medicina preventiva e il divenire la salute una parte integrante del progetto della filosofia moderna fanno sì che le lettere e i diari degli intellettuali dell'epoca continuino ad essere pieni di casi di auto-anamnesi. Sebbene fosse riconosciuto che «nessuno può ben giudicare se stesso per quanto riguarda la salute, la malattia o ogni altra cosa, poiché un fazioso amore di sé, dubbi spaventosi e false speranze comprano, corrompono o atterriscono il giudizio»⁽¹⁶⁾, il ruolo del paziente nel processo di cura era ritenuto essenziale, giacché con il termine salute non si intendeva solo il superamento dello stato di malattia, ma anche prevenzione e longevità, benessere e felicità, sviluppo delle proprie capacità intellettive e morali.

Uno degli aspetti più interessanti della medicina preventiva moderna e insieme dello scetticismo filosofico di quest'epoca riguarda la rivendicazione della conoscenza che ciascuno ha di ciò che gli fa bene. Questa idea poteva essere espressa per contrastare la conoscenza dei medici, come quando Montaigne dichiarava «Quanto alla salute del corpo [...] nessuno può fornire esperienza più utile di me, che la presento pura, nient'affatto corrotta e alterata dall'arte o dall'opinione»⁽¹⁷⁾; o quando Cornaro, in seguito ad un'incidente avvenuto in carrozza, si rifiutò di seguire i consigli dei medici e «senza usare altra sorte di remedio, *come io, m'haveva pensato*, me ne guarì»⁽¹⁸⁾. Oppure poteva essere utilizzata per andare contro il rigore di un metodo, come quando Bacone scriveva: «Esiste una saggezza al di là delle regole della medicina. La medicina migliore per preservare la salute è l'osservazione individuale di ciò che fa bene o male»⁽¹⁹⁾.

Tali affermazioni, secondo cui, lontano da modelli prestabiliti, l'appagamento spirituale e fisico derivante dalla propria salute è il frutto di un'intima conoscenza di sé, potevano richiamarsi a numerose fonti antiche. Ma è nel *De tuenda sanitate praecepta* di Plutarco, contenuto nei *Moralia*, la cui eco in età moderna ebbe vasta risonanza, che il tema della conoscenza di sé è legato, in particolar modo, alla critica verso un eccessivo rigore⁶. Plutarco, ad esempio, riporta come Socrate esortasse a non mangiare «senza avere appetito e bere senza avere sete» ma, precisa subito dopo, «non fu un divieto assoluto» e non significava rifiutare leccornie e manicaretti, ma cibarsene solo in quanto mezzo di nutrimento⁽²²⁾. Altrove critica come puerili l'uso di bagni freddi e sostiene che sia meglio farli caldi, ma aggiunge che, quando ci sentiamo in uno stato fisico appropriato, conviene non farli proprio⁽²³⁾. O ancora, in riferimento al buon equilibrio tra pasto, moto e sonno, Plutarco riporta tre diverse opinioni: i medici raccomandano di porre un intervallo tra il pasto e il sonno, Aristotele sostiene che il passeggiare dopo pranzo ravvivi il calore del corpo, altri ancora dichiarano che non c'è nulla di meglio per la digestione che il riposo. La soluzione proposta da Plutarco è quella di seguire tutti i consigli e tenere il corpo tranquillo senza però far cadere la mente nell'inerzia con l'aiuto di piacevoli conversazioni⁽²⁴⁾. La condanna nei confronti di chi propone regimi eccessivamente severi è così totale. Un regime troppo rigoroso e, come si dice, «all'unghia», pone il corpo in uno stato di grande apprensione e incertezza, smorza l'ardimento dello spirito, lo fa sospettare di ogni azione e di ogni occupazione e attività sia piacevole sia gravosa, per cui non intraprende nulla con risolutezza e coraggio. Il corpo deve essere trattato come la vela di una nave, che non si restringe e riduce troppo in tempo di bonaccia, né si allenta sventatamente nel dubbio⁽²⁵⁾.

La condanna di Plutarco all'eccessivo rigore era anche una critica allo specialismo in quanto atteggiamento che impedisce una corretta osservazione dei segni e un'accurata meditazione personale. Al posto di impressionare gli altri utilizzando una terminologia medica precisa o esibendo la propria erudizione su trattati medici, Plutarco esorta a imparare dagli errori altrui «ascoltando [...] attentamente le circostanze più semplici e ovvie, indigestione, insolazione, affaticamento, insonnia...», a «esaminare e

⁶ Sull'antirigorismo medico di Plutarco si può consultare l'introduzione alla traduzione di Luigi Senzasono⁽²⁰⁾, mentre sulla diffusione e influenza dell'opera in Inghilterra si veda Schurink 2008⁽²¹⁾. Nei prossimi anni sarà forse possibile trovare qualcosa di interessante nella serie *Brill's Plutarch Studies*, inaugurata quest'anno come luogo di incontro e discussione per i nuovi e numerosi studiosi del pensatore di Cheronea.

confrontare il nostro regime di vita con quello dei pazienti», a osservare i malati per «imprimere l'idea» del valore della salute⁽²⁶⁾. La critica verso chi impone con irragionevole durezza l'osservanza delle regole diventa così proposta di una vita attiva e lontana da costrizioni: meglio [...] accomodare sempre il nostro regime generale ai cambiamenti richiesti dalle evenienze, senza asservirlo né costringerlo a un unico schema, a un'esistenza esercitata ad adeguarsi a determinate circostanze, numeri e periodi. Questa rigidità imposta all'alimentazione e ai digiuni, al moto e al riposo, non è un modo di vivere sicuro e facile, civile e umano, ma piuttosto simile all'esistenza di un'ostrica o al fusto di un albero; una vita di esseri fissati e ristretti a un'oscurità inerte, a una solitudine priva di amici, all'astensione ingloriosa dalla politica⁽²⁷⁾.

Il *De tuenda sanitate praecepta* si concludeva con la dura sentenza di Tiberio, secondo cui un uomo che a sessant'anni porge il polso a un dottore è ridicolo:

..."è certamente vero che ognuno deve conoscere le sue pulsazioni, molto differenti dall'uno all'altro, né deve ignorare la combinazione di caldo e di secco propria del suo corpo e le cose che giovano o nuocciono alla sua natura quando le usa. È un incosciente, un cieco e un sordo domiciliato nel proprio corpo chi lo impara da altri e chiede al medico se sta meglio in estate o in inverno, se sopporta più facilmente l'umidità o l'arsura, se ha per natura il polso rapido o lento. Infatti è utile, ed è facile averne nozione, poichè sperimentiamo e conviviamo continuamente con queste cose"⁽²⁸⁾.

Alla stessa figura storica si richiameranno Montaigne⁽²⁹⁾, Cartesio⁽³⁰⁾ e Burton⁽³¹⁾, che riporteranno il motto dell'imperatore secondo cui «ogni uomo che ha passato i trent'anni deve essere medico di se stesso», ogni un uomo maturo dunque, facendo attenzione agli esercizi che compiva, a quello che beveva e che mangiava, doveva rispondere a se stesso delle cose che gli erano nocive o salutari. Ma cosa voleva dire essere medico di se stesso? Lasciando da parte gli intenti polemici, come la critica ai metodi sistematici e al sapere dei medici, consideriamo ora l'importanza che veniva data alle abitudini, ai piaceri individuali e alla capacità di restare con la schiena dritta di fronte al medico in situazioni di malattia.

L'antico assioma ippocratico *Vis medicatrix Naturae*, che ancora guidava, sebbene in modo ambiguo, gran parte dell'azione terapeutica in epoca moderna⁽³²⁾, era rafforzato dalla concezione galenica, secondo cui il corpo, essendo un insieme di organi teleologicamente orientati, può essere lasciato alle regole del buon vivere per il suo pieno funzionamento⁽³³⁾. Questo

portava a riconoscere che i maggiori effetti sulla cura di sé derivavano dal cambiare le abitudini, piuttosto che dall'assumere farmaci. Cornaro, ad esempio, scriveva che se uno è in grado di mantenere una vita ordinata, allora non ha più bisogno né di medici né di medicine, perché «si farebbe Medico da per sé, & perfettissimo [...] perchè può ben ciascuno con diverse sperienze conoscere la complessione perfettamente, & le sue proprietà più occulte, & qual vino; & qual cibo faccia per il suo stomaco»⁽³⁴⁾. Più che una critica all'establishment medico vi è la rivendicazione del fatto che, per quanto riguarda la conservazione della propria salute, non c'è niente di meglio che imparare a condurre una vita regolata che è «medicina naturale e propria nostra»⁽³⁵⁾. Cornaro non nega che nel riconoscere e curare la malattia ci sia bisogno del medico, anzi riconosce, all'inizio del trattato, che sono proprio i medici ad avergli consigliato di seguire una vita sobria e ordinata per guarire dalla crapula. Più rappresentativo della posizione di Cornaro sembra invece il riconoscimento, da un lato, di uno specialismo medico, con i suoi pregi e i suoi limiti, dall'altro, del valore di una conoscenza delle operazioni della natura nel proprio corpo.

Se per Cornaro tale conoscenza doveva condurlo a una vita all'insegna della moderazione, concetto al centro di ogni buon regime, altri autori concedevano anche una certa importanza ai piaceri individuali. Montaigne arrivava a dire «tutto quello che si rivela salutare alla nostra vita si può chiamare medicina»⁽³⁶⁾ o ancora «la salute io l'ho libera e intera, senza regole e senz'altra disciplina che quella delle mie abitudini e del mio piacere»⁽³⁷⁾. Ed Elyot riconosceva che «anche i pasti e le bevande che più aggradano colui che mangia devono essere preferiti a ciò che è migliore ma insapore»⁽³⁸⁾.

Il fatto di dare «grande autorità ai miei desideri e propensioni»⁽³⁹⁾ era ritenuto indispensabile per una buona relazione con il medico, che non era visto come un'autorità indiscussa. Scriveva Montaigne: «L'arte della medicina non è così assoluta che noi siamo senza autorità, qualsiasi cosa facciamo: essa cambia secondo i climi e secondo le lune, secondo Fernel e secondo l'Escale. Se il vostro medico ritiene che non sia bene che dormiate, che facciate uso di un certo vino o di un certo cibo, non datevene pensiero; ve ne troverò un altro che non sia del suo parere»⁽⁴⁰⁾. Mentre Bacone osservava: «Alcuni medici sono così condiscendenti e arrendevoli all'umore del malato, da non imporre la cura efficace alla malattia; altri sono così metodici nel seguire i precetti della medicina, da non rispettare sufficientemente la condizione del malato. Se ne scelga uno di natura intermedia, se non la si può trovare in una sola persona se ne utilizzino due di diverso tipo»⁽⁴¹⁾. Dietro queste affermazioni “utilitaristiche”, vi era l'idea

che un atteggiamento inopportuno nei confronti del medico o della medicina — e che era individuato in una posizione di soggezione, di arrendevolezza di fronte all'impostura — era considerato proprio di un'anima non libera dal timore della morte e del fallimento: «è il timore della morte e del dolore, l'intolleranza del male, una furibonda e indiscreta sete della guarigione che ci acceca così» scriveva Montaigne a proposito del supino contegno che assumono gli ammalati⁽⁴²⁾. Similmente per Elyot il campo dell'igiene era ciò che permetteva di comprendere il sopraggiungere di una discrasia e di essere in dialogo con il medico in tempo di malattia, di non accettare supinamente i suoi consigli ma di valutarli e guardarli con scetticismo. Nel difendersi da quanti lo avevano accusato di aver scritto un libro di medicina pur non essendo medico, Elyot scriveva infatti che esso è una guida per il paziente, il quale deve essere in grado di riportare con una certa precisione ciò che ha preceduto il manifestarsi della malattia e adattare i consigli e i rimedi del medico alle proprie esigenze e abitudini^(43, 44). Anche in questo caso la fonte può essere rintracciata in Plutarco, che esortava, quando si avvertono difficoltà di digestione e di moto⁽⁴⁵⁾, oppure si ha fame in modo innaturale, si dorme in modo discontinuo, si fanno brutti sogni, si cade preda a depressioni e timori senza che vi sia un motivo⁽⁴⁶⁾, a non comportarsi come quando si è sani e precipitarsi alle terme o ai simposi. Bisogna, invece, cambiare le proprie abitudini così da evitare in seguito di rimanere a letto per molti giorni «adulando servilmente i medici» e «piegandosi a molti atti e parole indecenti e ignobili per l'affanno e la paura»⁽⁴⁷⁾.

3. Osservazioni finali

Le critiche che tra Cinque e Seicento avvennero intorno all'adozione di metodi sistematici in medicina possono essere presentati come un modo per non giungere al contenzioso legale. Se la medicina, come si ricordava all'inizio del seminario, ha la pretesa di parlare della verità, può essere opportuno considerare il dialogo medico-paziente come momento in cui si può realizzare l'incontro tra:

- (i) la verità di un metodo, qualora questo sia inteso in modo da non limitare la conoscenza e l'azione tanto del medico quanto del paziente;
- (ii) la verità del medico, che si identifica con la procedura che sceglie di attuare;
- (iii) la verità del paziente, il quale può essere effettivamente coinvolto nelle decisioni di cura se diventa medico di se stesso nell'accezione sopra esaminata, ossia non colui che ha una conoscenza di tutti i campi della medicina o della precisa azione dei farmaci nel corpo, ma colui che conosce

se stesso, le proprie abitudini e i propri piaceri, e sa dare voce alle proprie aspirazioni.

Dove ciò è da intendere, come spero di aver mostrato, non tanto sullo sfondo delle nozioni di certezza ed evidenza scientifica, ma a partire dal concetto di equità nella relazione tra medico e paziente, la quale è possibile se ad entrambi è garantita la libertà nel prendere decisioni.

BIBLIOGRAFIA

1. Boyle, R. *Some considerations of the Usefulness of Experimental Natural Philosophy*. 1663: 117-118, London.
2. Scoretti C, Cavicchi I, Caletti GM, Ziviz *Linee guida e buone pratiche. Implicazioni giuridiche e medico-legali. Cosa cambia nella sanità*. Seminario della Scuola di specializzazione in Medicina Legale dell'Università di Trieste e Udine, Accademia Medico Giuridica delle Venezie, a cura di Lorenzo Ventre. 2016, Trieste.
3. Scoretti C, Cavicchi I, Caletti GM, Ziviz *Linee guida e buone pratiche. Implicazioni giuridiche e medico-legali. Cosa cambia nella sanità*. Seminario della Scuola di specializzazione in Medicina Legale dell'Università di Trieste e Udine, Accademia Medico Giuridica delle Venezie, a cura di Lorenzo Ventre. 2016, Trieste.
4. Kaplan B. *Greatrakes the Stroker: the Interpretations of his Contemporaries*. Isis. 1982; 73: 178-185.
5. Pomata G. *La promessa di guarigione: malati e curatori in antico regime*. Laterza, 1994, Roma-Bari.
6. Pomata G. *La promessa di guarigione: malati e curatori in antico regime*. Laterza, 1994: 300-302, Roma-Bari.
7. Waddington I. *Power and Control in the Doctor-Patient Relationship: A Developmental Approach*. University of Leicester Press, 1978, Leicester.
8. Decreto del Presidente della Repubblica 7 aprile 2006 (Approvazione del Piano Sanitario Nazionale 2006-2008). *Gazzetta Ufficiale*, 17 giugno 2006, n. 139, S.O.
9. Nedham M. *Medela Medicinæ*. Richard Lowndes, 1665: 207, London.
10. Nedham M. *Medela Medicinæ*. Richard Lowndes, 1665: 205, London.
11. Nedham M. *Medela Medicinæ*. Richard Lowndes, 1665: 206, London.
12. Nedham M. *Medela Medicinæ*. Richard Lowndes, 1665: 232, London.
13. Nedham M. *Medela Medicinæ*. Richard Lowndes, 1665: 208-209, London.
14. Nedham M. *Medela Medicinæ*. Richard Lowndes, 1665: 482, London.
15. Decreto del Presidente della Repubblica 7 aprile 2006 (Approvazione del Piano Sanitario Nazionale 2006-2008). *Gazzetta Ufficiale*, 17 giugno 2006, n. 139, S.O.
16. Cavendish M. *Sociable Letters*. William Wilson, 1664, London. Ed. a cura di James Fitzmaurice, Broadview Press, 2004: 283, Peterborough.
17. Montaigne M. *Essais*. Abel L'Angelier, 1595, Parigi. Ed. it a cura di Fausta Garavini e André Tournon, *Saggi*. Bompiani, 2012: 2009, Milano.
18. Cornaro A. *La Vita Sobria*. Tea, 1993: 38, Milano.
19. Bacone, F. *Essayes or Counsels, Civil and Morall*. Iohn Haviland dor Hanna Barret and Richard Whitaker, 1625, London. Ed. it. a cura di Giovanna Ferrari, *Saggi*. Sellerio, 1996: 124, Palermo.

20. Plutarco. *Precetti igienici*, a cura di Luigi Senzasono. D'Auria, 1992, Napoli.
21. Schurink F. *Print, Patronage, and Occasion: Translations of Plutarch's 'Moralia' in Tudor England*. *The Yearbook of English Studies*, 2008; 38: 86-101.
22. Plutarco. *Norme per mantenersi in buona salute*. In "La vita felice", 2014: 63-95, 71-72. Einaudi, Torino.
23. Plutarco. *Norme per mantenersi in buona salute*. In "La vita felice", 2014: 63-95, 84. Einaudi, Torino.
24. Plutarco. *Norme per mantenersi in buona salute*. 88-89. In "La vita felice", 2014: 63-95, Einaudi, Torino.
25. Plutarco. *Norme per mantenersi in buona salute*. In "La vita felice", 2014: 63-95, 79. Einaudi, Torino.
26. Plutarco. *Norme per mantenersi in buona salute*. In "La vita felice", 2014: 63-95, 79. Einaudi, Torino.
27. Plutarco. *Norme per mantenersi in buona salute*. In "La vita felice", 2014: 63-95, 79. Einaudi, Torino.
28. Plutarco. *Norme per mantenersi in buona salute*. In "La vita felice", 2014: 63-95, 94, Einaudi, Torino.
29. Montaigne M. *Essais*. Abel L'Angelier, 1595, Parigi. Ed. it a cura di Fausta Garavini e André Tournon, *Saggi*. Bompiani, 2012: 2011, Milano.
30. Descartes R. *The Philosophical Writings of Descartes, 3, The Correspondence*. Cambridge University Press, 1991: 275-276, Cambridge.
31. Gowland A. *The Worlds of Renaissance Melancholy: Robert Burton in Context*. Cambridge University Press, 2006: 113, Cambridge.
32. Newton H. "Nature Concocts & Expels: *The Agents and Processes of Recovery from Disease in Early Modern England*". *Social History of Medicine*. 2015; 28: 465-486.
33. Vegetti M. 1983. *Metafora politica e immagine del corpo nella medicina greca*. In "Tra Edipo ed Euclide", 1983: 41-58, 54. Il Saggiatore, Milano.
34. Cornaro A. *La Vita Sobria*. Tea, 1993: 42, Milano.
35. Cornaro A. *La Vita Sobria*. Tea, 1993: 24, Milano.
36. Montaigne M. *Essais*. Abel L'Angelier, 1595, Parigi. Ed. it a cura di Fausta Garavini e André Tournon, *Saggi*. Bompiani, 2012: 1417, Milano.
37. Montaigne M. *Essais*. Abel L'Angelier, 1595, Parigi. Ed. it a cura di Fausta Garavini e André Tournon, *Saggi*. Bompiani, 2012: 1417, Milano.
38. Elyot T. *The castell of health*. Widdow Orwin, 1595 (1534): 24-25, London.
39. Montaigne M. *Essais*. Abel L'Angelier, 1595, Parigi. Ed. it a cura di Fausta Garavini e André Tournon, *Saggi*. Bompiani, 2012: 2023, Milano.

40. Montaigne M. *Essais*. Abel L'Angelier, 1595, Parigi. Ed. it a cura di Fausta Garavini e André Tournon, *Saggi*. Bompiani, 2012: 2027. Milano.
41. Bacone, F. *Essayes or Counsels, Civil and Morall*. Iohn Haviland dor Hanna Barret and Richard Whitaker, 1625, London. Ed. it. a cura di Giovanna Ferrari, *Saggi*. Sellerio, 1996: 125, Palermo.
42. Montaigne M. *Essais*. Abel L'Angelier, 1595, Parigi. Ed. it a cura di Fausta Garavini e André Tournon, *Saggi*. Bompiani, 2012: 78, Milano.
43. Elyot T. *The castell of health*. 130. Widdow Orwin, 1595 (1534), London.
44. Richards J. "Useful Books: Reading Vernacular Regimens in Sixteenth- Century England". *Journal of the History of Ideas*. 2012; 73: 247-271.
45. Plutarco. *Norme per mantenersi in buona salute*. In "La vita felice", 2014: 63-95, 77. Einaudi, Torino.
46. Plutarco. *Norme per mantenersi in buona salute*. In "La vita felice", 2014: 63-95, 80. Einaudi, Torino.
47. Plutarco. *Norme per mantenersi in buona salute*. In "La vita felice", 2014: 63-95, 78. Einaudi, Torino.

LA VERITÀ NELLA COMUNICAZIONE CON IL MALATO

Francesco Scaroina

Primario Emerito ASL TO 2, Spec. Medicina Interna
Mail: f.scaroina@libero.it

Parole chiave: *Verità*
Comunicazione
Malattia

Key words: *Truth*
Communication
Disease

Riassunto

La comunicazione a un malato della diagnosi e della prognosi della sua malattia, ad alta complessità e gravità e con esiti presumibilmente infausti, è una questione assai dibattuta tra i clinici nell'ambito dell'etica medica e si inserisce nella difficile gestione di una corretta relazione medico-paziente. La verità scientifica e la verità prognostica, rappresentando i punti critici dell'informazione, devono sottostare alla censura di "quanta" comunicazione dare al malato, e la stessa nozione di verità necessita di una "personalizzazione" poiché pur mantenendo la sua afferenza da una concezione scienziata che la riduce nei termini di qualcosa che è valido solo se in ragione e sottoposto a una procedura di verifica, questioni di carattere umano, giuridico ed etico vengono messe in campo mettendo alla prova la professionalità del sanitario. Il problema, dunque, non consiste nel "cosa dire", ma nel creare "condizioni relative di "verità": disporre cioè di una relazione che crei le condizioni opportune per avvicinarsi poco per volta. Senza il dialogo la verità può risultare anche dannosa e il dibattito epistemologico, oggi, distingue diversi tipi di verità: corrispondenza, rivelazione, coerenza, conformità, utilità. Lo stesso Codice Deontologico Medico si esprime in modo molto chiaro: «*Le informazioni riguardanti prognosi gravi o infauste o tali da poter procurare preoccupazione e sofferenze particolari al paziente, devono essere fornite con circospezione,*

usando terminologie non traumatizzanti, senza escludere mai elementi di speranza». Il medico, dunque, deve saper scegliere da caso a caso la pista migliore nel crocevia della comunicazione: tra rivelazione, coerenza e utilità quale meglio moduli i tre capisaldi fondamentali - verità, umanità e gradualità -, per rafforzare la vicinanza al malato e per non rinunciare all'ineliminabile rapporto di fiducia. In sintesi, la verità indica il contenuto della comunicazione (è la conoscenza: è cerebrale), l'umanità specifica il modo della comunicazione (è affettiva: è il cuore), infine la sua gradualità scandisce i tempi. La comunicazione della verità deve scorrere lenta e riflessiva come i grani del rosario.

Abstract

Clinicians discuss the ethical question of communication of both diagnosis and prognosis to a patient with unfavourable prognosis. Scientific truth and prognostic truth are the critical issues of information, thus they must be submitted to limiting rules, while the same notion of truth needs a case by case correction, since human, juridical and ethical reasons challenge physician's proficiency and his use of a scientific, hence verifiable approach. Therefore the physicist should focus not on the content of his communication but on the conditions of an approach step by step to the truth. Without dialogue the truth might be harmful and the epistemological debate now identifies five different types of truth: correspondence (with the present knowledge of the physician), revelation (explanation of the symptoms), agreement (with the knowledge the patient can obtain), appropriateness (to patient's education), usefulness (to patient's awareness). The medical ethics code establishes: *The physician must use caution when he gives information concerning prognoses that are serious, unfavorable, painful, cause of concern. Deeply disturbing words should be avoided, while hope should not be excluded.*

Among revelation, agreement, usefulness, the physician should choose the best path to truth, humanity, gradualness, in order to strengthen the feeling of being close and trustworthy. Summing up: the truth points at the content of communication (it is the knowledge, i.e. it is cerebral), humanity specifies the manner (it is the heart), gradualness gives the timing. The communication of the truth must flow slow and reflective, like the rosary beads.

Il tempo della comunicazione

La triade classica Medico-Malattia-Malato necessita, da sempre, di solide fondamenta basate sul delicato rapporto tra “scienza e coscienza” (*episteme* e *doxa*), e alternante tra “verità e opinione” (*aletheia* e *doxa*)⁽¹⁾.

Il dilemma sulla comunicazione a un malato relativamente grave o terminale e, soprattutto, quanta comunicazione, è una questione assai dibattuta tra i clinici nell’ambito dell’etica medica e si inserisce nella complessa e impegnativa relazione medico-paziente, rappresentandone il punto cruciale^(2,3).

La famosa frase dell’inventore dello smoking, Henry Poole, sarto dell’ammiraglio Horatio Nelson, *one size does not fit all* (una taglia unica non va bene per tutti) semplifica con estrema chiarezza come debba destreggiarsi il medico moderno tra una evidence-based-medicine derivata dalla sperimentazione clinica e condizione indispensabile per proporre una medicina certa, e la sua esperienza, la sola che consente l’indispensabile conoscenza dell’individuo in cura con tutte le sue variabili: si tratta della costante ambiguità tra certezza e dubbio, anche nel campo della comunicazione. Cioè, come dare le informazioni e come riceverle.

Come oggi sta emergendo il concetto di “personalizzazione” delle terapie, perché ogni individuo ha una taglia biologica diversa e non è possibile fargli indossare un farmaco confezionato in una unica taglia, anche la nozione della verità nella comunicazione necessita di una “personalizzazione” poiché pur mantenendo la sua afferenza da una concezione scienziata che la riduce nei termini di qualcosa che è valido solo se in ragione, e sottoposto a una procedura di verifica, questioni di carattere umano, giuridico ed etico vengono messe in campo mettendo alla prova la professionalità del sanitario.

Nella comunicazione, il criterio fondamentale è il bene globale della persona e deve essere rispettato il principio della gradualità: ovvero “i tempi” della comunicazione.

Il rapporto tra medico e paziente non è una mera notifica, non è un atto, ma un processo: la gradualità della comunicazione è funzionale sia alla verità sia alla modalità umana di ciò che si comunica.

Al medico è richiesta una grande capacità di discernimento nel saper rispettare i tempi del malato e sapersi ritmare ad essi. Il tempo dedicato al dialogo per cogliere le domande del paziente e anche per suscitarle allo scopo di indirizzarle gradualmente alla conoscenza del proprio stato di salute, è tempo medico, è parte della terapia, è coesenziale all’arte medica.

Il clinico bolognese Augusto Murri affermava nei suoi Pensieri e Precetti del 1924⁽⁴⁾: «*essere capaci di diagnosticare con esattezza è una buona*

dimostrazione di competenza medica; essere capaci di dire al paziente ciò che egli deve sapere è una buona prova di arte medica».

L'invito al dialogo prudente, ma attento a cogliere ogni più piccola sfumatura della personalità del malato erano i costanti suggerimenti nelle sue lezioni di clinica medica⁽⁵⁾.

Il dibattito epistemologico ha distinto diversi tipi di verità, quali: corrispondenza, rivelazione, coerenza, conformità, utilità, ma la questione fondamentale è che, rispetto al malato, prima delle verità viene il dialogo.

Senza il dialogo le verità possono risultare anche dannose.

Il problema, dunque, non consiste nel “cosa dire”, ma nel creare “condizioni relative di verità” disporre cioè di una relazione che crei le condizioni opportune per avvicinarsi poi alla verità.

Nel passato, numerose dottrine filosofico-religiose che si richiamavano a un tipo superiore di saggezza proveniente da Dio erano convinte che alcune verità potessero uccidere.

Da essa andavano protetti gli individui non sufficientemente colti o iniziati.

La verità doveva restare appannaggio di pochi : sia la verità detta che quella acquisita.

La parola “verità”

L'etimologia della parola *verità* è riconducibile al sanscrito *vrta* = *fatto, accadimento*. Pertanto il termine *verità* indica qualcosa di realmente accaduto nei fatti.

Un'altra interpretazione etimologica attribuisce l'origine della parola *verità* alla radice *var-* che nello zendo (la lingua dei testi sacri zoroastriani dell'antico Iran) vuol dire *credere*; del resto anche il sanscrito *varami* significa *scelgo, voglio*.

Questa seconda interpretazione etimologica sottolinea, piuttosto, che l'aspetto fattuale e reale della verità, il suo significato ed il suo valore etico, morale e perfino spirituale indichi ciò in cui credo, ciò che scelgo, voglio, spero....mettendo in luce l'importanza della libera e volontaria adesione ad essa.

Curiosamente, comune è la radice lessicale che raccoglie le due parole ebraiche che indicano “verità” (*emeth*) e “morte” (*meth*); esse si differenziano per una sola lettera, la *aleph* che manca nella parola “morte” ed è presente, invece, nella parola “verità”. La verità è eterna, ma quando le viene tolta la *aleph*, che è il più piccolo valore di *emeth*, allora rimane *meth*, la morte.

Complessa e non univoca è la spiegazione di questa ambiguità lessicale.

Secondo l'interpretazione rabbinica più comune la verità (*emeth*) comprende in sé tutto il mondo ed è da considerarsi la vita stessa: la verità è la vita stessa (*chaim*).

E la morte non va intesa come il suo contrario, ma è necessaria per permettere alla vita di esistere.

Si badi morte, non il morto, in quanto, sempre secondo la letteratura rabbinica, il “morto” rappresenta, al contrario, un concetto negativo.

Graficamente la parola *emeth*, che significa appunto solidità, sicurezza, è composta da tre consonanti che hanno gambe solidamente appoggiate sul piano (אֱמֶת) della Torà, mentre il suo contrario, la bugia, in ebraico *shaqar* (שָׂקָר) poggia su tre lettere con gambe corte e in bilico su un punto solo, risultando così molto instabili.

L'idea espressa è che *shaqar en la reglaim* (le bugie hanno le gambe corte) è in accordo con il detto talmudico (Shabbat, 104 a) che “la bugia è priva di gambe”.

Al serpente, prima creatura al mondo a dire le bugie, furono tolte le zampe e fu condannato a strisciare.

Infine, le consonanti di *emeth* sono lontane fra loro, mentre quelle di *shaqar* (shin, qof, resh) sono vicine: la verità è poco frequente, la menzogna molto frequente.

Verità e informazione

Chi pensa che la verità sia un'informazione, nuda e algida, da trasferire al malato, proprio come si trasferiscono le conoscenze agli studenti di medicina, ritiene che la verità della medicina sia una, che sia necessariamente esatta e incontrovertibile e che vi sia, rispetto ad essa, quasi un dovere morale di dire o non dire. Soprattutto, contano solo le verità scientifiche.

Di queste verità, spesso, il malato non sa che farsene, anche perché nessuno, ammesso che la verità sia infausta, potrà togliergli dalla testa che essa sia vera in generale – ma non per lui – e che spesso la medicina sbaglia: che lui può essere più fortunato di altri e sopravvivere alla crudeltà della verità. Oppure saranno informazioni che lo deprimeranno inutilmente.

Sempre i mistici del passato, utilizzando un linguaggio poetico e simbolico, dicevano anche che la verità può accecare: che è come guardare il sole. Troppa luce fa male agli occhi se non si hanno gli strumenti idonei: così come certe verità possono uccidere.

Bisogna interpretare correttamente questo concetto: il fatto che la verità possa uccidere non significa che si muore davvero, ma che si muore al “vecchio io”.

La verità, qualunque verità, fa rinascere l'individuo ammalato in un habitus mentale nuovo che deve adattarsi poco per volta alla via crucis della malattia.

Con la verità si avvia la morte del “vecchio io” e la rinascita di un nuovo individuo, una nuova personalità con una nuova visione del tempo e del proprio futuro.

Nel Monastero di Clausura di Ferrara⁽⁶⁾ c'è un curioso e raro affresco che raffigura Gesù che sale da sé i pioli di una scala che lo conduce alla croce.

Gesù conosce la verità preannunciata dalle profezie, ma sul Calvario si scontra con la verità concreta della sua prossima fine. E nel momento della crocifissione Gesù accetta questo atto crudele per poter realizzare la “Sua” rinascita nella Resurrezione.

La verità, dunque, anche quella più crudele, deve preludere a una rinascita, non necessariamente negativa, triste e disperata, ma anche positiva ed esaltante.

Un medico ha il dovere di operare secondo la verità scientifica che possiede e ha studiato, ma anche quello di orientare il malato, mediante la sua opinione, alla nuova realtà.

Questo lascia intendere che la verità scientifica non basta a prendere una decisione sul malato perché essa va integrata con una valutazione di natura diversa contingente, situazionale, personale, e di valore.

Tutto ciò intesi come “opinione”, cioè come sinonimo di “coscienza”, risultato di valori morali, considerazioni sociali e quant'altro. Dunque “opinione” assume un significato di valutazione più completa di una valutazione tecnica.

Il malato, quando affronta la verità sulla sua malattia, ha all'inizio un istintivo rifiuto ad accettarla, per poi rendersi conto che anche la malattia fa parte del ciclo inevitabile della vita: la malattia arriva perché è la “sua ora”⁽⁷⁾. Non sempre, in passato, i codici deontologici avevano riflettuto sui problemi del rapporto tra verità e opinione tendendo, anzi, a considerare tale espressione come un rottame ippocratico.

Scienza e coscienza non dovevano più rappresentare l'obiettivo di una corretta pratica clinica.

Però, nella revisione dell'ultimo codice deontologico FNOMCeO del 2016 si riprendono con più prudenza i principi di una corretta informazione:

Art. 33 Informazione e comunicazione con la persona assistita: «Il medico deve fornire al paziente la più idonea informazione sulla diagnosi, sulla prognosi, sulle prospettive e le eventuali alternative diagnostico-terapeutiche e sulle prevedibili conseguenze delle scelte operate ... Le informazioni riguardanti prognosi gravi o infauste o tali da poter procurare

preoccupazione e sofferenza alla persona, devono essere fornite con prudenza, usando terminologie non traumatizzanti e senza escludere elementi di speranza. La documentata volontà della persona assistita di non essere informata o di delegare ad altro soggetto l'informazione deve essere rispettata⁽⁸⁾»

L'art. 33 obbliga, infatti, il medico alla informazione più ampia e idonea per quanto riguarda prognosi, prospettive, eventuali alternative diagnostiche e terapeutiche e conseguenze delle scelte operate, ma riconferma il compito di assicurare l'informazione facendo riferimento alle capacità di comprensione del cittadino.

È ovvio che diversi saranno i criteri che il medico dovrà seguire per adeguare l'informazione allo status del soggetto che la dovrà ricevere. L'informazione, infatti, dovrà assumere connotazioni diverse, e dovrà essere fornita con gradualità a seconda delle condizioni oltre che fisiche e psicologiche anche socio-culturali del malato.

Viene confermata, quindi, la necessità di una particolare prudenza e l'uso di terminologie non traumatizzanti allorché sia necessario informare il cittadino su prognosi gravi o infauste o, comunque, tali da procurare preoccupazioni e sofferenze alla persona.

Particolarmente importante è l'opportunità, in ogni caso, di non escludere la speranza per non lasciare solo con la propria disperazione il cittadino malato. E anche se l'informazione è il presupposto indefettibile per la dichiarazione del "consenso" da parte del paziente, questa informazione veritiera deve essere fornita con tutte le necessarie accortezze, anche d'ordine terminologico e psicologico, specie nei riguardi di prognosi gravi o infauste.

Tutto ciò presuppone l'instaurazione di un forte e stabile rapporto medico-paziente fondato sulla fiducia reciproca. È più che certo che la comunicazione medico-malato è al centro del percorso di cura e guarigione: essa può aumentare l'aderenza alle terapie e migliorare la qualità della vita.

Questo denso e poliedrico concetto di verità riporta di nuovo all'approccio biblico-teologico della parola che evidenziava la sua intima correlazione con solidità, fedeltà, costanza.

La verità implica una relazione sicura e si pone su un piano storico-esistenziale. «Dire la verità», nell'orizzonte semantico biblico (emeth = ciò che è sicuro, stabile), evocava meno il problema dell'esattezza della dichiarazione, ma molto di più la stabilità derivante da un patto.

Proprio questa concezione appare perciò più vicina alla qualità del rapporto terapeutico, per cui la verità non è solo trasmissione di informazioni pur «scientificamente esatte» da parte del curante, ma implica un impegno di fedeltà che si vuole esprimere e realizzare.

Si aprono, così, più ampie prospettive a riguardo della “veracità”, come virtù tesa alla verità e alla attuazione di essa, nella fedeltà a se stessi e agli altri.

Ciò rende possibile la fiducia e la certezza “nella e della” comunicazione, di cui costituiscono il fondamento necessario. Solo la fiducia consente all'interlocutore di interpretare, comprendere e reagire adeguatamente alle parole e gesti che riceve. L'atteggiamento verace del medico veglierà sulla giustezza del contenuto e del fine rispetto alla verità sottostante, integrando le circostanze, il luogo, i tempi⁽⁹⁾.

Rifiuto della verità

Nella pratica quotidiana va affrontato talvolta anche il caso del malato che non vuole conoscere e sfugge la verità: diversa è la connotazione dell'atteggiamento che il medico deve mettere in atto accompagnando questo malato verso una rivelazione progressiva, come già consigliava nel 1992 il Comitato Nazionale di Bioetica (C.N.B.)⁽¹⁰⁾: *«con un approccio graduale che tenga conto volta per volta di ciò che il paziente desideri effettivamente sapere, oltretutto quanta parte di verità egli sia in grado di sopportare, mantenendo un atteggiamento il più possibile franco e corretto».*

Si tratta, per il medico, di instaurare una comunicazione della verità nell'ambito della quale vengano interpretate e comprese le ansie del malato con atteggiamento di solidarietà, al fine di far maturare nello stesso la consapevolezza e la conseguente accettazione del suo stato.

Come evidenziato dal C.N.B.: *«attraverso la somministrazione delle informazioni si profila il ritorno della funzione del medico come elemento decisivo per la condotta del malato; infatti nella amministrazione delle informazioni il medico ha ampi spazi di intervento. In particolare nei casi di situazioni inguaribili egli “dovrebbe costruire le alternative possibili e dare informazioni in modo che il paziente possa scegliere quella che più gli si adatta».*

Tali accorgimenti nella trasmissione delle informazioni evidenziano come i comportamenti indicati dal codice siano cosa diversa dalla mera e neutra sottoposizione al paziente di tutta l'informazione disponibile, senza alcuna selezione o adattamento al caso specifico, come in alcuni Paesi (vd. USA) può accadere, ove risultino prevalenti preoccupazioni di natura contrattualistica legate alla eventuale responsabilità che può derivare, in sistemi assicurativi privati, da una non completa informazione.

Per concludere, quando il medico presenta la verità clinica, alla fine delle sue indagini, e deve formulare la prognosi, elemento fondamentale nella pratica medica, deve essere accorto ed essere consapevole che questa sua

verità genererà una nuova prospettiva di vita.

Il malato, da quel momento, si trasformerà in un viandante che si trova all'improvviso in un mare di nebbia e solo con la sua forza interiore troverà l'indicazione per un diverso, ma sicuro cammino.

Ma questa verità può e deve essere detta solo a quei malati che sono in grado di reinventarsi o reimpostare la propria vita ?

E agli altri?

Forse la non verità farebbe bene.

Verità e inganno

Alla luce del rapporto esistente fra gli interlocutori, e fra soggetto e oggetto in questione, va rivista la «competenza» della stessa parola usata per evitare ogni inganno.

Risulta chiaro il rifiuto della menzogna, la cui legittimazione «in certi casi» rappresenta sempre una minaccia alla fiducia e alla certezza di un rapporto, e può indurre al sospetto per ogni affermazione, anche realmente «buona».

Ma è necessario comprendere meglio il senso morale della bugia, superando una concezione «oggettivistica» di essa, per una visione più sfumata, attenta alla antropologia della comunicazione (motivazione-intenzione, conseguenze...).

In particolare, sembra opportuno affidare alla veracità complessiva del soggetto in relazione con l'altro la decisione per le situazioni estreme di una difficile comunicazione.

La verità ebraica (*emeth*) è contrapposta alla menzogna (*sheker*), ma non è detto che la menzogna sia sempre e solo negativa.

Nella Genesi (50-16) si dice che, dopo la morte di Giacobbe e la sua sepoltura nella grotta di Makhpelà, i figli di Giacobbe e fratelli di Giuseppe si preoccuparono molto di ricevere da Giuseppe il male che loro avevano fatto a lui. Allora tornarono in Egitto e dissero a Giuseppe che il loro padre Giacobbe aveva ordinato, prima di morire, che Giuseppe li perdonasse per il male che gli avevano fatto. Giuseppe obbedì a questo ordine del padre e i rapporti familiari tornarono buoni.

In nessun versetto della Genesi si dice che Giacobbe abbia mai ordinato questo perdono. Si tratta dunque di una bugia, ma a fin di bene, che nel Libro viene accettata.

I commenti rabbinici successivi (ad esempio il commento di Rashì⁽¹¹⁾) si richiamano proprio a quel versetto (50-16) per affermare che la bugia a fin di bene è ammessa.

I rabbini invitavano a visitare i malati con assiduità, senza trattarli da

malati, ma come se fossero persone sane, coinvolgendoli nelle questioni della vita comune.

Ne derivava che era consentito mentire, direttamente o anche indirettamente per omissione, a un malato grave per nascondergli la morte imminente. Questo è un modo di dire una bugia a fin di bene.

Alle volte, sia per chi la dice, ma soprattutto per chi l'ascolta, serve un passaggio intermedio di "non verità", di "illusione", che andrà ulteriormente discusso e che aiuti il malato, lentamente, a svelare il "disinganno": cioè che la reale prognosi non è quella iniziale, addolcita, in cui si credeva o si sperava.

Allora, c'è una verità assoluta? Una valenza assoluta nelle cose? Il bene è male o quello stesso bene può essere male tra cinque minuti? E viceversa?

In effetti, oltre le apparenze la vita ha altri significati e una verità drammatica sulla propria salute può far emergere dalla profondità dei pensieri una prospettiva nuova di vita: far nascere, cioè un uomo nuovo. Più profondo e, forse, più sincero.

Dinanzi alla verità prognostica annunciata dal medico il malato all'inizio accuserà un colpo ferale, ma poi si riprenderà purché tale verità sia accompagnata da umanità e gradualità, le tre fondamentali attenzioni che il medico deve usare come strumenti di una corretta comunicazione.

Si è commentato l'affresco di Gesù che sale da solo sulla croce. Una scena simile la troviamo anche in una miniatura di Niccolò da Verona⁽¹²⁾ che mostra ancora meglio l'impeto con cui Gesù sale la scala osservato e accompagnato dalla passività degli altri personaggi.

Addirittura, da sotto la croce due uomini gli porgono il martello e i chiodi, come ad un carpentiere che deve fare da sé il lavoro, aiutato dai suoi assistenti, che guardano e imparano.

Per analogia e per ricondurre il ragionamento alla Medicina, il medico con le sue parole che illustrano la verità clinica al malato, drammatica, con prognosi non favorevole, è come un assistente che offra chiodi e martello al malato. Solo la consapevolezza e l'elaborazione dell'informazione indurranno nel malato la ricostruzione del proprio "io" e una inevitabile rinascita in un futuro diverso.

Il malato deve, appunto, compiere la "morte del vecchio io", e costruire un piano di rinascita verso una nuova realtà.

Diagnosi e prognosi

È sempre un errore per il medico prospettare un orizzonte temporale – giorni, mesi, o anni – alla vita del malato, e non è vero che sia obbligato a farlo per legge.

Secondo le norme di deontologia medica dire la verità è un dovere del medico e conoscerla è un diritto del paziente. Ma va fatto un distinguo, perché la verità sulla malattia è composta da due momenti: la diagnosi e la prognosi.

La diagnosi va comunicata sempre perché è una conoscenza verificabile, documentata e documentabile. È dunque certa, con i limiti intrinseci di ogni certezza in medicina, che non è una scienza esatta. Nell'informare della diagnosi il compito del medico è dunque spiegare qualche cosa che è scritto nero su bianco e che, se venisse taciuto, sarebbe comunque prima o poi scoperto attraverso altre vie: la cartella clinica, l'amico male informato, l'infermiere o il vicino di letto in ospedale.

Sapere la propria diagnosi per errore è il modo peggiore, perché la persona si sente ingannata, perde la fiducia nel medico e nella cura proposta, e precipita in un mare di ipotesi fantasiose e spettri allarmanti.

Anche la prognosi va comunicata dal medico e non da altri: ma il discorso è molto diverso perché la prognosi è un'ipotesi basata sulla proiezione delle statistiche e i dati riferiti alla malattia del paziente.

Ogni malato è diverso, ogni persona è un unicum. Non esistono percentuali certe di remissione o di condanna perché troppe sono le variabili in campo e per questo nessun medico potrà mai essere sicuro di cosa succederà veramente a quel paziente.

Il codice deontologico medico parla molto chiaro e si riprende la frase già citata: *«Le informazioni riguardanti prognosi gravi o infauste o tali da poter procurare preoccupazione e sofferenze particolari al paziente, devono essere fornite con circospezione, usando terminologie non traumatizzanti, senza escludere mai elementi di speranza».*

Dunque la legge ci dice che il medico quando fa una prognosi deve esplorare chi gli sta di fronte, valutare quanto sia in grado di capire e quanto voglia conoscere.

Quando il medico comunica la prognosi deve pensare che non sta parlando di ciò che è, ma di ciò che potrebbe essere: del futuro e delle aspettative della persona malata.

La prospettiva cambia e il suo obiettivo deve essere di mantenere un benessere e una serenità compatibile con la situazione clinica.

In sintesi, il medico ha il dovere di mantenere un visione ragionevolmente ottimistica. Deprimere il paziente e creargli angoscia con una visione buia non serve a nulla: non aiuta il paziente, non aiuta il medico. Un malato angosciato è più difficile da curare e invece la speranza e la fiducia che può infondere un medico si trasforma in forza d'animo per il paziente e in voglia di combattere la malattia ad ogni stadio.

Pertanto, la verità indica il contenuto della comunicazione (è la conoscenza: è cerebrale); l'umanità specifica il modo della comunicazione (è affettiva, è il cuore); la gradualità scandisce i tempi della comunicazione.

La comunicazione della verità deve scorrere come i grani del rosario. Nell'etica della comunicazione la verità non può essere concepita come un semplice "oggetto" da trasmettere all'altro senza nessuna implicazione dei sentimenti.

La comunicazione della verità deve essere somministrata salvaguardando il rapporto di fiducia tra medico e paziente e questo rapporto di fiducia deve fondarsi sulla correttezza e sulla sincerità.

Nella pratica quotidiana il medico può anche inserire consapevolmente uno spazio di "non verità" nei colloqui: ma la "non verità", non deve essere menzogna.

La verità non va sottaciuta, ma è altrettanto vero che essa non va semplicemente notificata nella sua nuda e cruda realtà. Qui viene in aiuto uno dei fondamenti dell'arte medica di ispirazione ippocratica: *primum non nocere*. Si tratta del principio di non maleficenza o di beneficenza, che da sempre regola la relazione medico-paziente.

Perciò, una verità umana.

La comunicazione quindi, sia al malato che ai suoi congiunti, non deve essere un atto, ma un processo e ciò che spesso l'ammalato domanda non è tanto di essere lasciato nell'ignoranza, quanto di non essere lasciato solo.

Il medico deve saper scegliere da caso a caso la pista migliore nel crocevia della comunicazione: tra rivelazione, coerenza e utilità quale meglio moduli i tre capisaldi fondamentali □ verità, umanità e gradualità □, per rafforzare la vicinanza al malato e per non rinunciare all'ineliminabile rapporto di fiducia.

Conclusione

Una fiaba molto pertinente dei fratelli Grimm, *I messaggeri della morte*⁽¹³⁾, suggerisce in modo fantastico ma vero quanto spesso per il medico sia importante, nel seguire il malato nel suo percorso di malattia, cogliere il dubbio, le sensazioni e la consapevolezza della gravità della propria condizione e, attraverso il progredire dei sintomi, come gli si sveli poco per volta il destino umano della malattia e la sua inarrestabile fine. Cioè, quanto la verità emergerà da sé.

Saranno i sintomi a dire, sarà l'astenia e la debolezza progressiva a chiarire le natura e il destino del male, sarà l'inefficacia delle terapie a concludere e a spostare il ragionamento verso la definitiva comprensione.

Non saranno le parole dette o non dette, le false allusioni o le mezze verità a portare il malato alla consapevolezza finale della malattia, ma sarà quell'uomo nuovo, sofferente, emaciato, sfinito a intravedere in una sospirata fine la verità del suo destino.

Una volta un gigante camminava su una strada maestra, quando, d'un tratto gli si slanciò addosso uno straniero e gridò:

□ *“Alt, non un passo di più!”*

□ *“Come,” disse il gigante, “tu nanerottolo che potrei schiacciare con un dito, tu vuoi sbarrarmi la strada? Chi sei da parlare con tanto coraggio?”*

□ *“Sono la Morte,” rispose l'altro, “e nessuno può resistermi e anche tu dovrai obbedire ai miei ordini.”*

Ma il gigante rifiutò e si mise a lottare con la Morte. Con un pugno abbatté la Morte che cadde accanto ad un sasso e il gigante se ne andò per i fatti suoi.

La Morte se ne stava lì sconfitta e così stanca e sfinita che non riusciva più ad alzarsi.

“Come finirà,” disse, “se mi tocca rimanere in quest'angolo. Al mondo non morirà più nessuno, e sarà così affollato che non ci sarà più posto per tutti.” Intanto, per la strada, veniva un bel giovane fresco e sano.

Quando vide quel corpo mezzo svenuto, gli si accostò pieno di compassione, lo sollevò, lo fece bere dalla sua fiaschetta e attese che riprendesse le forze.

□ *“Sai chi sono?,” disse lo sconosciuto alzandosi “sai chi stai aiutando?”*

□ *“No,” rispose il giovane, “non ti conosco.”*

□ *“Sono la Morte,” disse, “non risparmio nessuno, e non posso far eccezione nemmeno per te. Tuttavia, perché tu capisca che ti sono riconoscente, ti prometto di non assalirti all'improvviso e, prima di venire a prenderti, di mandarti i miei messaggeri.”*

□ *“Bene,” disse il giovane, “tanto di guadagnato a saper quando vieni, così mi dai modo di non temerti.*

Ma giovinezza e salute non durano a lungo, presto vennero al giovane malattie e dolori, che di giorno lo tormentavano e gli impedivano di dormire la notte.

□ *“Morire, non morirò,” pensava. - “perché la Morte mi manderà i suoi messaggeri”*

Appena si sentì meglio, ricominciò a vivere il suo buon tempo. Ed ecco, un giorno qualcuno gli batté sulla spalla, si volse, e dietro stava la Morte che disse:

□ *“Seguimi, e arrivata l'ora di dire addio al mondo.”*

□ *“Come,” disse l'uomo, “vuoi forse mancare alla tua parola? Non mi hai promesso che prima di venire mi avresti mandato i tuoi messaggeri? Io non ho visto nessuno.”*

□ *“Taci,” rispose la Morte, “non ti ho mandato un messaggio dopo l'altro? Non ti è venuta la febbre, che ti ha assalito, spossato e squassato? Non sei stato stordito dalla vertigine? L'artrite non ti ha attanagliato le membra? Non hai sentito rombi alle orecchie? E il male ai denti non ti ha rosato la bocca? La vista non ti si è oscurata? E, oltre a tutto ciò, mio fratello gemello, il sonno, non ti ha fatto pensare a me, ogni notte? Non giacevi la notte, come se fossi già morto?”*

L'uomo non seppe rispondere, si rassegnò al suo destino e seguì la Morte.

BIBLIOGRAFIA

1. Cavicchi I et al. *Le parole ultime. Dialogo sui problemi del "fine vita"*. Ed. Dedalo, 2001, Bari.
2. Questo argomento è stato ampiamente dibattuto in *Verità e falsità in medicina*. Torino Medica, Rivista dell'Ordine dei Medici di Torino. 2017, anno XXVIII, 2.
3. Grandis G C. *La comunicazione della verità al malato: un punto di vista etico*. In Olivieri V. "La verità sostenibile nella relazione operatore sanitario-paziente". Ed. Lib. Cortina, 2011, Verona.
4. Murri A. *Pensieri e Precetti, a cura di A. Gnudi, A. Vedrani, Zanichelli ed.*, 1924, Bologna.
5. Murri A. *Il cammino del vero. Lezioni di clinica medica. A cura di M. Veglia*. Carocci collana Piccola biblioteca letteraria, 2003, Roma.
6. Monastero di Clausura delle Monache Benedettine di S. Antonio in Polesine. Affresco trecentesco opera di artisti di scuola giottesca-emiliana.
7. Per ulteriori approfondimenti si consiglia la lettura del saggio: Kübler-Ross E. *La morte e il morire*. Cittadella, 1976, Assisi. La Ross è una psichiatra fondatrice della psicotanatologia e uno dei più noti esponenti dei *death studies*.
8. Codice di Deontologia Medica 2014 (rev. 2016). FNOMCeO. Art. 33.
9. Pegoraro R. *La verità al letto del malato: aspetti etici e deontologici*. In "Atti del Convegno del Comitato etico provinciale di Bolzano", 2 dicembre 2005.
10. La nostra società e i modelli di medicina - CNB 20 giugno 1992 - Informazione e consenso all'atto medico. Monanari Vergallo G. *Il rapporto medico-paziente. Consenso e informazione tra libertà e responsabilità*. Ed. Giuffrè, 2007, Roma.
11. Rashi ben Eliezer (1040 -1105), conosciuto con il nome latinizzato di Salomon Isaacides, è stato uno dei più famosi commentatori medievali della Bibbia.
12. La Passione di Niccolò da Verona (min. XIV sec. In un testo in lingua franco-italiana. Venezia, Bibl. Naz. Marciana).
13. *Fiabe dei Grimm. Tutte le fiabe dei fratelli Grimm*

ERRORI DELLA SCIENZA BIOMEDICA

Davide Schiffer

Professore Emerito di Neurologia, Università degli Studi di Torino
Centro Ricerche, Fondazione Policlinico di Monza, Vercelli

Parole chiave: *Scienze biomediche*
Conquiste
Errori
Meccanismi

Key words: *Bio-medical sciences*
Achievements
Mistakes
Mechanisms

Riassunto

L'articolo parte da come si costruisce la scienza, discute della validità della sua obiettività e verità, e afferma la relatività dei suoi dati. Mette in luce i possibili errori degli scienziati e i loro perché, ma nega che la scienza possa sbagliare perché è di per sé sbagliata.

Abstract

The article starts from the bases on which science is built, discusses the validity of its objectivity and truth and supports the relativity of its products. It lightens the possible mistakes of scientists and their reasons, but it denies that science could be wrong, because it is wrong by itself.

In campo biomedico, la trattazione della “verità” ci obbliga a distinguere fra “verità” e “certezza scientifica”. Che la prima esista è un problema metafisico. Che la certezza scientifica sia una verità è un problema epistemologico che noi risolviamo oggi negandolo. È come la differenza fra l’esistente e il fatto: come dice Eco, il primo certamente esiste, mentre il fatto, come le leggi scientifiche, è una costruzione dell’uomo. Esisterebbero poi gradi diversi di certezza basati sulla probabilità, ma il rapporto fra verità e realtà non è fisso ed immutabile; esso dipende da molti fattori fra cui gli strumenti per rilevare il mondo esterno.

Parlerò degli errori della scienza o meglio degli scienziati, rifacendomi ad un libro di qualche anno fa⁽¹⁾. “La crisi delle scienze europee e la fenomenologia trascendentale” di Husserl del 1937⁽²⁾ scosse la certezza del metodo scientifico inaugurato da Galileo Galilei e da Isacco Newton. La condanna della matematizzazione dei *plena*, come tendente a vedere la realtà sotto forma di formule matematiche e geometriche che escludevano l’esperienza umana, dette origine alla Fenomenologia. L’interesse di questa non stava più nella cosa in sé, *das Ding an sich* di Kant, ma nelle esperienze di essa e la struttura dell’esperienza era la finalità della nuova disciplina^(3, 4, 5, 6). La fenomenologia si estese ad altre discipline fra cui la storia con l’introduzione di due concetti fondamentali: l’eraclitano *πάντα ῥεῖ ὡς ποταμός* che storicizzava tutto, compresa la storia e il concetto di “pregiudizio” nel senso di una “pre-conoscenza” che poteva condizionare l’integrazione del nuovo nel proprio vissuto e conduceva al relativismo. Si è aggiunto poi il principio di indeterminazione di Heisenberg⁽⁷⁾. Nella scienza ci si comporta come se la natura fosse oggettiva, ma poi si finisce per tenere conto dell’“epoché” e della “riduzione eidetica” di Husserl per privilegiare la struttura dell’esperienza. Un’abbondante letteratura^(8, 9, 10) ci ha insegnato che la scienza non procede per stratificazione di dati scientifici, ma per cambiamento di parametri. Questi fungono da misura nell’acquisizione di nuovi dati e sappiamo oggi che non esistono verità scientifiche assolute, ma solo contingenti e temporanee e che il famoso punto di “demarcazione”, discusso da Popper, fra scienza e non-scienza non è più così netto.

Nel libro prima citato ho assunto come campione la percezione visiva, come veicolo di informazione scientifica, per vedere come si costruiscono i codici, per esempio della Patologia. Il riconoscimento degli oggetti del mondo esterno avviene secondo le regole della *Gestaltpsychologie*, con l’intervento del linguaggio, con il meccanismo semiotico della complementarità del binomio segno/apparato di lettura, e con il raffronto con il “sistema analogico di segnalazione interno”, dato dalle immagini

mentali, ovviamente in senso simbolico e non pittorico, che si sono costruite nel corso dell'evoluzione con lo stesso meccanismo. Sono i famosi *patterns*. Errori possono essere commessi in tutte queste fasi. A parte le "inferenze inconse" di von Helmholtz che si esercitano già nello staccare la figura dal fondo, possono intervenire meccanismi iponoici e ipobulici⁽¹¹⁾, ideologizzazioni o anche malafede nell'integrazione nel vissuto. Il mondo microscopico e quello interiore non sono disgiungibili e vi è un travaso dall'uno all'altro che può essere fonte di errore perché il rilievo dell'oggetto è tutt'uno con la sua interpretazione e di questo vi sono infiniti esempi. Nell'interpretazione poi l'immaginario gioca un ruolo enorme, come hanno recentemente sottolineato Gallagher e Zahavi⁽¹²⁾, due fra i più attivi fenomenologi americani. La nostra immaginazione va ben al di là della funzione ipotetica e decorre libera, come nelle *rêveries*. Con il loro prodotto, l'immaginario, che non passa attraverso le sensazioni, la coscienza supera la materialità verso la libertà. Dicono che è stato più utile alla scienza di tanti Termociclatori. A tutto questo si devono aggiungere due limitazioni, inevitabili.

La prima è la necessità di manipolazione il mondo esterno per renderlo adatto ad essere osservabile al microscopio, per cui diventa diverso da quello che si suppone sia.

La seconda è il linguaggio che si interpone fra l'osservatore e la realtà: la comunicazione è linguistica. Conoscere vuol dire denominare e si ricordino a questo proposito gli universali di Guglielmo d'Occam, Abelardo e Duns Scoto, in linea con quello che sarà il famoso detto di Linneo "*nomina si nescis, peruit cognitio rerum*". Quello linguistico può essere uno dei tanti determinismi, accanto a quello anatomico, molecolare, psichico, genetico etc., riferendosi alla nostra assunzione del mondo esterno secondo categorie linguistiche⁽¹³⁾. In scienza, la certezza e l'obiettività sono quelle che risultano dalla critica e dalla convalida che viene dall'inter-soggettività scientifica, e cioè dalla comunità degli scienziati, la quale stabilisce se un certo dato è secondo i parametri vigenti o no. Un dato vecchio può essere un errore per non rientrare più nei parametri e un dato nuovo può esserlo per non essere ancora nei parametri. In questo ambito si situano il pionierismo scientifico o la "bufala". Nessuno potrà mai dire se un dato oggi inverosimile lo sarà ancora domani.

Due questioni interferiscono con il concetto di certezza.

La prima riguarda la modalità con cui un dato scientifico viene divulgato e appreso dalla comunità. Si parla quindi di riviste scientifiche specializzate. Recentemente sono comparsi sull'*Economist* due articoli importanti: *When*

the science goes wrong” e “*Unreliable research. Trouble in the lab*”⁽¹⁴⁾. Sono dei *cahier de doléance* che illustrano pecche ed errori che il primo articolo attribuisce direttamente alla “scienza che sbaglia” e che il secondo, un po’ meno incongruente, invece ai ricercatori che sbagliano, ma non so con quanta consapevolezza di questa distinzione. Le riviste si autopromuovono influenzando sull’orientamento della produzione scientifica. *Nature*, *Science* e *Cell*, le tre più importanti riviste in campo biomedico, usano criteri di selezione strettamente improntati al metodo matematico-statistico, non accettano lavori di controllo che potrebbero convalidare o no lavori già pubblicati, privilegiano lavori con novità eclatanti e usano come arma di ricatto l’*Impact Factor*, che dovrebbe servire alla valutazione della rivista e invece è usato per la valutazione dei ricercatori, con il risultato che a due anni dalla pubblicazione il 50% dei lavori è già obsoleto.

In secondo luogo non si tiene conto che gli approcci metodologici alla ricerca cambiano nel tempo, magari insensibilmente. Due sono oggi le maggiori contestazioni ai criteri di selezione in auge: una è proprio al metodo matematico-statistico con la riconsiderazione del p come criterio di validità statistica, basato sull’“inganno” della curva di Gauss come maschera all’imponderabile e all’imprevedibile errore nascosto nel punto della sua maggior precipitazione: il cosiddetto “cigno nero” (*black swan*) di Taleb⁽¹⁵⁾. La seconda è data da quanto proviene oggi dal mondo dei “sistemi complessi” di cui il campione è Edgar Morin⁽¹⁶⁾ e di cui ha disquisito con la “fine dell’*onniscientismo*” Marco Ceruti⁽¹⁷⁾: l’approccio ai sistemi semplici, che contiene qualcosa di assoluto e di divino, in cui ad un *input* corrisponde invariabilmente un *output*, se usato per sistemi complessi, come quelli biologici ricchi di contingenza, in cui ad un *input* corrispondono più *output* si rischia l’errore, perché vengono riconosciuti come *outputs* solo quelli che conosciamo già. Un esempio è dato dalla validità che può avere l’estrazione di algoritmi dal computer per curare certe malattie, come il cancro, dopo averci messo tutte le informazioni di cui si dispone, ma non quelle che non conosciamo. Si dimentica spesso che in scienza il progresso ha condotto ad un allargamento del campo della nostra ignoranza e non ad una restrizione.

BIBLIOGRAFIA

1. Schiffer D. *Attraverso il microscopio. Neuroscienze e basi del ragionamento clinico*. Springer, Milano, 2011.
2. Husserl E. *La crisi delle scienze europee e la fenomenologia trascendentale*. Il Saggiatore, Milano, 1961; *Ricerche logiche*. Il Saggiatore, Milano, 1968.
3. Heidegger M. *Essere e tempo*. Longanesi, Milano, 2005.
4. Sartre JP. *Critique de la raison dialectique*. Gallimard, Paris, 1960.
5. Merleau Ponty M. *Fenomenologia della percezione*. Il Saggiatore, Milano, 1972.
6. Gadamer HG. *Verità e metodo. Lineamenti di un'ermeneutica filosofica*. Bompiani, Milano, 1983.
7. Heisenberg W. *Fisica e filosofia*. Il Saggiatore, Milano, 1982.
8. Hanson NR. *I modelli della scoperta scientifica*. Feltrinelli, Milano, 1978.
9. Kuhn A. *La struttura delle rivoluzioni scientifiche*. Einaudi, Torino, 1999.
10. Popper K. *Logica della scoperta scientifica. Il carattere autocorrettivo della scienza*. Einaudi, Torino, 2010.
11. Kretschmer E. *Psicologia medica*. Sansoni, Firenze, 1952.
12. Gallagher S e Zahavi D. *La mente fenomenologica*. Raffaello Cortina, Milano, 2009.
13. Mandelbaum D. *Selected writings of Edward Sapir: language, culture and personality*. California University Press, Berkeley, Los Angeles, 1949. Whorf B. *Language, thought and reality. Selected writings of Benjamin Lee Whorf*. Technology Press of Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Mass, 1997.
14. The Economist, 2013. *When the science goes wrong* e *“Unreliable research. Trouble in the lab”*.
15. Taleb NN. *Il cigno nero. Come l'improbabile governa la nostra vita*. Il Saggiatore, Milano, 2008.
16. Morin E. *La sfida della complessità. Le défi de la complexité*. Le Lettere, Firenze, 2011.
17. Ceruti M. *La fine dell'onniscienza. Epistemologia della complessità*. Studium, Roma, 2015.

VACCINI: VERITÀ E FALSI MITI DAL '700 AI GIORNI NOSTRI

Fabio Zampieri, Alberto Zanatta

Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Università degli Studi di Padova

Parole chiave: *Vaccinazione*
Antivaccinisimo
Vaiolo

Key words: *Vaccination*
Antivaccination movements
Smallpox

Riassunto

I vaccini, nel corso degli ultimi decenni, sono stati criticati non tanto dalla scienza ufficiale, che, anzi, ha dimostrato la loro sicurezza al di là di ogni ragionevole dubbio, quanto da una parte di ciò che si potrebbe definire come l'*opinione pubblica*. Tale pratica ha una storia centenaria la cui conoscenza può risultare molto istruttiva anche per la comprensione dell'attuale dibattito. Alcune delle argomentazioni oggi utilizzate per criticare le vaccinazioni, infatti, sono simili a quelle sviluppate e diffuse nel tardo Ottocento. Conoscere le ragioni che accomunano i giudizi negativi del passato e del presente può essere illuminante per comprenderne alcuni degli equivoci di fondo che alimentano le attuali polemiche e spingono sempre più genitori a rifiutare di vaccinare i propri figli. I dibattiti intorno alla vaccinazione dimostrano che i temi della salute individuale e della salute pubblica si svolgono all'interno di una delicata dialettica fra verità scientifica e mondo dei valori, nella quale l'accettazione di una pratica sanitaria dipende non solo dalla sua efficacia, ma anche dal modo in cui è presentata e compresa dalla popolazione.

Abstract

Since the last decades, part of the public opinion in the western world is criticizing vaccines and public vaccination campaigns, even if official sciences have

demonstrated their safety beyond any doubt. Vaccination is a practice having a centenary history, the knowledge of which can be useful for understanding actual debate. Some arguments used today for criticizing vaccinations, in fact, are similar to those developed and diffused between the late XIX and the beginning of the XX century. To be acquainted with the reasons shared by the negative judgments of the past and the present could be illuminating for understanding some misunderstandings at the base of current polemics which push some parents not to vaccinate their child. Debates around vaccination show that the issues of individual and public health are discussed inside a delicate dialectic between scientific truth and moral values, in which the acceptance of a scientific practice does not depend only by its efficacy, but also by the way it is presented and understood by the population.

La vaccinazione rappresenta una tecnica la cui scoperta e diffusione costituisce una storia centenaria e complessa che può risultare istruttiva anche per la comprensione del presente dibattito pro e contro i vaccini. Alcune argomentazioni utilizzate dai movimenti antivaccinisti fra il tardo Ottocento e i primi del Novecento si basano su ragionamenti simili a quelli adoperati nel corso degli ultimi anni. Questa lunga tradizione ha indotto alcuni degli attuali partecipanti a riutilizzare vecchi argomenti senza, tuttavia, essere certi se il loro contesto sia ancora valido⁽¹⁾. Una loro conoscenza può risultare utile, se non indispensabile, per sciogliere alcuni fraintendimenti di fondo che alimentano le attuali polemiche.

La lunga storia della vaccinazione può essere suddivisa in diversi periodi, a seconda di ciò che si ritenga più significativo e determinante. Una delle possibili ripartizioni distingue quattro periodi storici principali:

1. La scoperta della vaccinazione jenneriana e la sua diffusione nel mondo occidentale, fino ai primi programmi di vaccinazione obbligatori per intere popolazioni di diversi stati nazionali (1796-1880).

2. I movimenti contro la vaccinazione a cavallo fra la fine dell'Ottocento e i primi decenni del Novecento che hanno favorito l'attenuazione delle politiche statali nei confronti dell'obbligatorietà delle vaccinazioni (1880-1920).

3. Fra la fine della Seconda Guerra Mondiale e gli anni Novanta del XX secolo si è diffusa la credenza, sia da parte degli operatori sanitari sia da parte della popolazione, che la medicina fosse in grado di sconfiggere definitivamente le malattie infettive. Ciò grazie sia alle vaccinazioni sia all'efficacia delle nuove cure farmacologiche. Tale speranza fu ridimensionata a causa dell'emergenza di nuove e drammatiche patologie come l'AIDS e l'Ebola, o dalla ri-emergenza di malattie che si ritenevano sotto controllo, come la tubercolosi. Quest'ultima, insieme ad altre, riemergeva e sta riemergendo attraverso agenti patogeni resistenti agli antibiotici, selezionati da lunghi anni di uso massiccio di questi farmaci negli ospedali e da parte della popolazione (1940-1990).

4. Infine, fra la fine del XX e il principio del XXI secolo, si assiste al risveglio di posizioni negative nei confronti della vaccinazione, ma anche allo sviluppo di nuovi vaccini e di nuove possibilità nella gestione democratica delle campagne di vaccinazione⁽²⁾.

La scoperta della vaccinazione ha una data ben precisa, il 14 maggio 1796, quando il medico britannico Edward Jenner (1749-1823) inoculò un bambino di otto anni, James Phipps (1788-1853), con la linfa d'una pustola del vaiolo delle vacche (vaiolo vaccino), dimostrando, dopo qualche

settimana, che James risultava immune, grazie a questo trattamento, al terribile vaiolo umano. James, figlio del giardiniere di Jenner, dovette subire numerose procedure sperimentali per dimostrare la validità della scoperta del medico. Egli, infatti, fu volontariamente infettato di vaiolo umano fino a otto volte diverse e portato come prova vivente dell'efficacia e della sicurezza della vaccinazione.

L'origine del vaiolo si può far risalire, con buone probabilità, al periodo in cui la specie umana introdusse l'allevamento. Il contatto sempre più ravvicinato con le specie addomesticate favorì la trasmissione di malattie infettive animali all'uomo quali vaiolo, peste e tubercolosi. In ogni caso, i più antichi casi di vaiolo sono stati accertati attraverso l'analisi delle mummie egiziane. La prima epidemia storicamente registrata, inoltre, sembra sia avvenuta durante la guerra fra egiziani e ittiti nel 1350 a.C. Malattia antichissima, dunque, il vaiolo era diventato endemico in Europa a partire dal 1600 ed era responsabile di circa un decimo della mortalità generale. Coloro che sopravvivevano, inoltre, potevano restare orribilmente sfigurati dalle cicatrici delle pustole che si formavano nella fase acuta della malattia.

Sin dall'antichità esisteva una pratica diffusa soprattutto in oriente, attraverso la quale l'immunizzazione nei confronti del vaiolo veniva indotta nei soggetti sani introducendo in essi la linfa ("inoculazione" per via cutanea) o la polvere delle escare ("insufflazione" per via nasale) delle pustole presenti nella pelle delle persone ammalate⁽³⁾. Il metodo dell'"insufflazione" era comune in Cina sin dal X secolo, mentre in India si utilizzava la via cutanea⁽⁴⁾. Probabilmente, tali pratiche derivavano dall'osservazione secondo cui la guarigione dal vaiolo proteggeva il paziente da una nuova infezione⁽⁵⁾. L'inoculazione, o variolazione, fu introdotta in Europa e Nord America al principio del XVIII secolo^(6,7,8,9), in particolare grazie all'attività di Lady Mary Wortley Montagu (1689-1762), consorte di Edward Wortley Montagu (1678-1761), ambasciatore britannico presso l'impero Ottomano stanziato a Istanbul dal 1716 al 1718. Qui, Lady Mary apprese la pratica circassa (popolazione situata nel nord del Caucaso) dell'immunizzazione contro il vaiolo, detta "variolazione", che ella chiamò "innesto" e descrisse in diverse lettere⁽¹⁰⁾. La variolazione utilizzava il pus raccolto dalle pustole del vaiolo in casi lievi della malattia e lo introduceva in una scarificazione della cute di individui non affetti per promuovere l'immunità verso l'infezione. Il fratello di Lady Mary era morto di vaiolo nel 1713 e la famosa bellezza della stessa Mary era stata deturpata dalla malattia nel 1715.

Ella fu talmente convinta dell'efficacia della variolazione da far inoculare il proprio figlio di 5 anni nel 1718⁽¹¹⁾. Il *Royal College of Physicians* di Londra fu favorevolmente colpito dalla nuova tecnica e non tardò a promuoverla in patria.

La variolazione, dunque, si diffuse velocemente in tutta Europa e in America, vista l'endemicità e l'alta mortalità del vaiolo in quel periodo. Allo stesso tempo, tuttavia, la nuova pratica diede vita a vivaci polemiche filosofiche, politiche e scientifiche riguardo alla sua efficacia, ai rischi ad essa collegati e al suo uso di massa. Infatti, non sempre introdurre il virus del vaiolo umano, sebbene in forma attenuata, in un paziente sano portava all'immunizzazione. Al contrario, il soggetto poteva ammalarsi di vaiolo vero e proprio o, addirittura, divenire il vettore di un'epidemia iatrogena. Il 16 aprile 1760 il matematico svizzero Daniel Bernoulli (1700-1782) presentò all'*Académie Royale des Sciences* di Parigi una ricerca statistica sui vantaggi/svantaggi della variolazione, dimostrando che un abitante di una grande città aveva una probabilità fra 1/4 e 1/8 di morire di vaiolo, mentre il rischio di morte a causa della variolazione era di 1/200⁽¹²⁾. Il matematico e filosofo Jean D'Alembert (1717-1783) rispose all'analisi di Bernoulli sottolineando la contraddizione fra principio morale e analisi probabilistica, in un quadro, per di più, in cui nulla si sapeva dei meccanismi causali in virtù dei quali la variolazione poteva essere o non essere efficace^(2,13). In un certo modo, tale contraddizione è rilevata ancora oggi, quando, a fronte di milioni di vite salvate, i detrattori della vaccinazione si appellano all'inaccettabilità della morte di alcuni pazienti che può accadere per imprevisti effetti collaterali dei vaccini.

Tuttavia, le polemiche relative alla variolazione non sono rilevanti in questo contesto, perché tale pratica fu soppiantata da quella della vaccinazione a cui si è già fatto cenno. Inoltre, fu la vaccinazione jenneriana a divenire il paradigma, soprattutto grazie all'opera del fondatore della microbiologia Louis Pasteur (1822-1895), di tutti gli interventi dello stesso tipo contro altre malattie trasmissibili e modello di riferimento per le strategie preventive^(2,14).

L'efficacia della vaccinazione, infatti, indusse i pionieri a ritenere che questo metodo fosse l'unico e il solo in grado di permettere l'eradicazione del vaiolo e, in generale, delle malattie infettive, attraverso campagne di vaccinazione che coinvolgessero tutti gli individui di una popolazione e, potenzialmente, del mondo. Jenner sosteneva che "l'annichilazione del vaiolo" dovesse essere il risultato finale della vaccinazione⁽¹⁵⁾. Luigi Sacco (1769-1836), protagonista principale della vaccinazione in Italia, dichiarò, allo stesso modo, che il vaccino fosse "l'unico mezzo per estirpare

radicalmente il vajuolo umano”^(16, 17). Il vaccino anticarbonioso di Pasteur del 1881 fece dichiarare che il carbonchio sarebbe stato “presto un ricordo” e quello antirabbico del 1885, sempre introdotto da Pasteur e accolto trionfalmente tanto dalla comunità scientifica quanto dall’opinione pubblica, portò a proclamazioni ancora più trionfali: «Si vedrà il giorno in cui, grazie all’igiene militante e scientifica, alcune malattie scompariranno, come sono scomparsi certi animali antidiluviani»⁽²⁾. Tale speranza tuttavia fu disattesa, perché le malattie infettive sono ancora ben presenti presso la specie umana e, semmai, malattie un tempo quasi del tutto sconfitte, come la tubercolosi, tendono a riapparire in una forma resistente agli antibiotici. Tuttavia, è giusto anche sottolineare che il vaiolo è, finora, l’unica malattia infettiva umana completamente eradicata a livello planetario. Anche in questo caso si dispone di una data ben precisa: dopo una campagna mondiale di vaccinazione iniziata nel 1958 dall’Organizzazione Mondiale della Sanità, il vaiolo fu ufficialmente dichiarato debellato in un documento del 9 dicembre 1979⁽⁴⁾.

La vaccinazione, dunque, si diffuse con straordinaria rapidità in tutto il continente Europeo e in America e diede vita a vere e proprie vaccinazioni di massa organizzate dai diversi governi nazionali. Il governo spagnolo organizzò persino una spedizione che a partire dal 1803 portò il vaccino nelle colonie d’America, dove il vaiolo aveva infierito per secoli dopo essere stato importato dagli europei in seguito alla scoperta del nuovo continente. Questa può essere considerata la prima vaccinazione su larga scala della storia. Sia detto per inciso, per preservare il vaccino durante la lunga spedizione, furono imbarcati 22 orfani ai quali fu innestato il vaiolo vaccino di braccio in braccio, di modo che potessero fornire una continua fonte di pus dal quale ricavare la materia vaccinica⁽¹⁸⁾.

A fronte degli straordinari successi della vaccinazione antivaiolosa, i meccanismi alla base dell’immunizzazione prodotta dal vaccino restarono sconosciuti per la scienza medica nel corso di tutto l’Ottocento e di buona parte del Novecento, lasciando un vuoto conoscitivo nel quale si poterono insediare i primi movimenti antivaccinisti. Movimenti che si alimentarono dal fatto che, anche nei paesi europei dove la vaccinazione era stata applicata su larga scala, si verificarono comunque gravi epidemie, in particolare negli anni fra 1824-1829, 1837-1840 e 1870-1871, in quest’ultimo caso a seguito della guerra franco-prussiana che favorì un’epidemia di vaiolo che causò circa mezzo milione di morti in tutt’Europa. Se da una parte diversi stati nazionali risposero a queste emergenze sanitarie stabilendo l’obbligatorietà dei vaccini nelle popolazioni, dall’altra queste stesse emergenze e conseguenti legislazioni favorirono l’emergere di diversi movimenti

antivaccinisti. I quali, oltre ad argomentare sulla base dell'evidente limitazione della copertura del vaccino, potevano rifarsi anche al fatto che la vaccinazione, per com'era praticata all'epoca, comportava il rischio di costituire il vettore di altre malattie infettive come sifilide e tubercolosi. Infatti, come nel caso della spedizione spagnola in America, la vaccinazione avveniva perlopiù da braccio a braccio umano, senza cioè ricorrere alla fonte vaccinica del virus. Sorprendentemente, dunque, non furono solamente motivazioni d'ordine religioso o ideologico a fomentare i partiti degli avversari della vaccinazione, ma anche argomentazioni ricavate da realtà di fatto, sebbene potessero essere interpretate diversamente, come si vedrà in seguito. Sin dai tempi dell'innesto del vaiolo umano la chiesa si era costituita come parte attiva nella promozione della pratica di immunizzazione. È vero altresì che erano abbastanza diffusi certi opuscoli anonimi, in particolare nella prima metà del Settecento, in cui si sosteneva che l'innesto del vaiolo umano fosse contrario, di fatto, ai disegni della Provvidenza, ma è altrettanto vero che questa non fosse né l'opinione dominante, né tantomeno ufficiale della Chiesa^(4,19,20). Quando fu introdotta la rivoluzionaria pratica di Jenner, infatti, la Chiesa non si oppose alle campagne di vaccinazione, tutt'altro. In Italia, per esempio, la popolazione di ogni città e villaggio da sottoporre alla vaccinazione era riunita nelle parrocchie locali⁽²¹⁾. Tuttavia, alcuni argomenti religiosi furono ripresi fra fine dell'Ottocento e primi del Novecento, nel periodo cioè di attività dei maggiori movimenti antivaccinisti. Nella maggior parte di articoli, libri e pamphlet pubblicati per screditare le politiche sanitarie che obbligavano alla vaccinazione si poteva trovare un cenno anche alla problematica teologica. Se Dio avesse voluto che l'uomo fosse vaccinato, si sosteneva, lo avrebbe fatto Lui stesso. Oppure, si sosteneva che salute e malattia fossero appannaggio della volontà di Dio, non delle pratiche umane, e che Dio proteggesse i suoi figli a prescindere dalla vaccinazione⁽²²⁾:

I movimenti antivaccinisti più vasti e organizzati di questo periodo emersero in Inghilterra e negli Stati Uniti. In Inghilterra, uno dei più famosi oppositori fu Alfred Russell Wallace (1823-1913), altrimenti famoso come co-scopritore, insieme a Charles Darwin (1809-1882), del principio della selezione naturale. La sua figura rimane, e probabilmente sempre rimarrà, un enigma per gli storici della scienza. Egli diede senza dubbio fondamentali contributi alle scienze biologiche, eppure, nella seconda parte della sua vita, si dedicò a quelle che in seguito si rivelarono cause perse da un punto di vista scientifico. Dopo aver terminato la maggior parte delle sue monografie scientifiche, Wallace si interessò sempre più di tematiche sociali abbracciando un socialismo radicale. Fu un appassionato sostenitore dello

spiritualismo, sostenne la nazionalizzazione delle terre e si scagliò, appunto, contro la vaccinazione antivaiolosa obbligatoria⁽¹⁾. Per quanto riguarda la legislazione sulla vaccinazione in Gran Bretagna, il primo *Vaccination Act* risale al 1840: la legge assicurava la gratuità del vaccino e, allo stesso tempo, proibiva la vecchia pratica della variolizzazione. Nel 1853 la vaccinazione fu resa obbligatoria per tutti i bambini e prevedeva sanzioni per i genitori che non facessero vaccinare i figli. La legge fu inasprita in due ulteriori occasioni: nel 1867 e nel 1871, quando fu creato un apposito ufficio per l'identificazione dei casi di mancata vaccinazione. In questo contesto si collocò la polemica di Wallace e dei movimenti antivaccinisti che portarono, nel 1889, alla creazione di una *Royal Commission* per la revisione della legge la quale, infine, fu emendata nel 1898 con la determinazione della possibilità dell'obiezione di coscienza. Al principio del XX secolo, fino a 200.000 bambini non furono vaccinati, una misura pari a circa il 25% di tutte le nascite nel Regno Unito⁽²³⁾.

Le polemiche contro i vaccini cominciarono in Inghilterra proprio in seguito alle modifiche della legge del 1867, in quanto le opposizioni si scagliarono contro le sanzioni coercitive previste per coloro che si fossero astenuti dal far vaccinare i propri figli. Fra i gruppi antivaccinisti vi era certamente una grande diversità, ma sarebbe scorretto etichettarli uniformemente come anti-modernisti e anti-scientifici. Molti degli oppositori, infatti, si basavano su argomenti quantitativi (dati statistici) e si richiamavano abilmente ai valori dell'illuminismo. Fra questi, Wallace può essere considerato l'esempio più significativo, perlomeno nel suolo britannico. Innanzitutto, la sua avversione alla vaccinazione si basava sul suo riformismo sociale e su di una conseguente visione olistica della salute e della malattia. Non negava che il vaiolo fosse una malattia infettiva⁽²⁴⁾ ma era altrettanto certo che le differenze nella suscettibilità causate da deficienze nutrizionali e sanitarie giocassero il ruolo maggiore nell'epidemiologia della malattia⁽⁴⁾. La suscettibilità, dunque, variava a seconda delle classi sociali. Più che rendere obbligatorie le vaccinazioni, sosteneva Wallace, si doveva migliorare la qualità di vita delle classi sociali più povere.

Significativamente, infatti, scriveva quanto segue:

«Not only are many persons apparently insusceptible through life to some of these [infectious] diseases, but all the evidence goes to show that, if the whole population of a country lived under thoroughly healthy conditions as regards pure air, pure water, and wholesome food, none of them could ever obtain a footing [...]»⁽²⁴⁾.

In secondo luogo, Wallace usò ampiamente i dati sul tasso di vaccinazione e sulla mortalità per vaiolo col fine di dimostrare che il tasso di mortalità per vaiolo incrementava col tasso di copertura della vaccinazione, invece di diminuire come sostenevano coloro che erano favorevoli al vaccino⁽²⁵⁾. Tuttavia, Wallace si basava su *statistiche attuariali* costruire su tavole di mortalità che non potevano dimostrare un nesso causale fra copertura vaccinale e mortalità. Le statistiche inferenziali, infatti, non erano ancora state introdotte⁽⁴⁾. In questa situazione, sia i sostenitori sia gli oppositori potevano manipolare i dati liberamente, trovando in essi solidi argomenti a loro favore. Se oggi è internet il luogo dal quale si traggono dati spesso inaffidabili o del tutto errati per costruire gli argomenti nel dibattito sulla vaccinazione, nel corso dell'Ottocento la fonte di malintesi era costituita, essenzialmente, dalle tavole di mortalità.

Per quanto riguarda l'obbligatorietà delle vaccinazioni, è bene sottolineare che il richiamo alla libertà individuale espresso dagli antivaccinisti Inglesi di fine Ottocento è nato in un contesto del tutto diverso da quello attuale. La legislazione sulla vaccinazione vittoriana faceva parte di un sistema sanitario e giudiziario iniquo, coercitivo e differenziato per classi: i poveri e le classi lavoratrici erano assoggettate alla piena forza della legge, mentre le classi più agiate disponevano di vaccini migliori e potevano facilmente evitare le ammende se non cooperavano. Non a caso, sempre restando nel caso inglese, il *National Health Service* fu creato nel 1948 anche per portare maggiore giustizia sociale nel servizio sanitario⁽⁴⁾. Dunque, il tentativo di affermazione della libertà di scelta individuale era rivolto nei confronti di un sistema coercitivo e antidemocratico ed era, in questo senso, legittimo. È chiaro come oggi la situazione delle democrazie occidentali sia del tutto diversa. Si tornerà su questo punto.

Può essere senz'altro utile, in questo contesto, citare anche i movimenti antivaccinisti degli Stati Uniti. Il metodo jenneriano fu introdotto in America dal dr. Benjamin Waterhouse (1807-1894), professore di medicina ad Harvard che aveva letto e apprezzato l'opera di Jenner. Egli si procurò del vaccino dall'Inghilterra e vaccinò diverse persone a Cambridge e Boston⁽²⁶⁾. Nel 1813, il Congresso degli Stati Uniti emanò l'*Act to Encourage Vaccination* e fra 1802 e 1840 la vaccinazione fu praticata in tutto il nord America, portando all'eliminazione quasi radicale del vaiolo. A partire dalla fine di questo periodo, le vaccinazioni caddero in disuso proprio perché si riteneva la malattia ormai del tutto debellata e, quindi, non più necessaria alcuna operazione di immunizzazione dei soggetti sani. Tuttavia, qualche decennio dopo, in una situazione in cui la maggior parte della popolazione

non era più stata vaccinata e si trovava quindi suscettibile alla malattia, il vaiolo ricomparve in tutta la sua virulenza. Nel momento in cui diversi stati americani reagirono alle nuove epidemie riesumando e rinforzando le leggi esistenti o creandone di nuove, emersero anche i movimenti antivaccinisti. Fra gli antivaccinisti, alcuni agivano come lupi solitari e, in effetti, non riuscirono a diffondere le loro critiche e riserve. Al contrario, coloro che si organizzarono in movimenti e società compatte riuscirono a far breccia nell'opinione pubblica⁽²²⁾. In particolare, l'*Anti-Vaccination Society of America*, fondata a New York nel 1879 da William Tebb (1830-1917), fra i maggiori anti-vaccinazionisti britannici, e dai medici americani Alexander Wilder (1823-1908) e Robert A. Gunn, ebbe un notevole successo. William Tebb fu un ricco commerciante inglese che usò la sua fortuna per fondare e sostenere diverse cause sociali. Per esempio, fu sostenitore del vegetarianismo e del pacifismo; fu contrario, oltre alla vaccinazione obbligatoria, anche alla vivisezione e all'imperialismo. In Inghilterra, fu portato in tribunale 13 volte per essersi rifiutato di vaccinare il proprio figlio⁽²⁷⁾. Nel 1880, Tebb fondò anche la *London Society for the Abolition of Compulsory Vaccination* (LSACV), società che diventò la *National Anti-Vaccination League* (NAVL) nel 1896, della quale fu primo presidente. Wilder fu una figura eclettica di medico, politico (contrario alla schiavitù), storico della medicina e sostenitore di una medicina olistica basata sull'uso delle erbe e sull'integrità psico-fisica dell'individuo. Di Robert Gunn purtroppo non si conosce quasi nulla, se non che fu un sostenitore dell'omeopatia.

Dal 1880, i rappresentanti americani furono regolarmente inviati alle conferenze annuali dell'*International Anti-Vaccination League*. In quella del 1883, tenuta a Berna in Svizzera, si suggerì di chiedere agli Stati Uniti l'abrogazione della legge per cui gli immigrati in America dovessero dar prova di essere stati vaccinati con successo. Nel suo *Compulsory Vaccination in England*, Tebb accusava questa legge di trattare gli immigrati alla stessa stregua degli schiavi, privandoli cioè della loro libertà. In effetti si eseguivano vaccinazioni obbligatorie, spesso con la forza, già nelle navi in rotta verso l'America⁽²⁸⁾.

Le associazioni antivacciniste americane si evolsero ulteriormente nei primi anni del Novecento, in seguito alla sempre più stretta regolamentazione della professione medica e dei brevetti per la produzione e distribuzione di farmaci. Tali associazioni divennero un luogo d'incontro di tutti coloro i cui interessi venivano minacciati dall'intervento governativo nella salute pubblica che diveniva sempre più cospicuo e capillare. Per esempio, l'*American Medical Liberty League*, fondata nel 1918, si

esprimeva contro le vaccinazioni, l'abilitazione professionale medica, le leggi federali sui controlli del cibo e dell'acqua, la quarantena in caso di malattie infettive e tanti altri programmi di salute pubblica⁽²²⁾. Fra i praticanti non ortodossi, gli omeopati rappresentarono sicuramente il gruppo più importante. Nella prima metà dell'Ottocento l'omeopatia, basata sulla prescrizione di piccole dosi di prodotti naturali e sul concetto del potere curativo della natura, era una pratica medica, paradossalmente, spesso più salutare di quelle della medicina ortodossa, quest'ultima ancorata all'uso di salassi, purganti e sostanze medicamentose spesso più tossiche che benefiche come il mercurio. Man mano che la medicina scientifica progredì nel corso del secolo e sempre di più a partire dal Novecento, gli omeopati perdettero credibilità, spesso reagendo con violente critiche contro le pratiche scientifiche convenzionali e aderendo a ogni società e istituzione che le osteggiasse. Molti di loro giocarono un ruolo principale nella fondazione e nell'implementazione delle società antivacciniste, in quanto la vaccinazione era vista come una pratica fortemente caratteristica della medicina scientifica ortodossa⁽²²⁾. Basti pensare alla prima di esse, la già nominata *Anti-Vaccination Society of America*, i cui due fondatori americani, Alexander Wilder e Robert A. Gunn, erano seguaci dell'omeopatia.

È importante sottolineare che, fra i componenti dei movimenti anti-vaccinisti sia inglesi che americani, vi erano anche coloro che avevano sofferto la perdita di un caro a causa di ciò che venivano chiamati "accidents of vaccination". Questi effetti collaterali erano determinati, essenzialmente, da metodi ancora grossolani di inoculazione del vaiolo vaccino che, come già accennato, potevano costituire veicolo di altre malattie, in particolare sifilide e tubercolosi. Inoltre, le vaccinazioni erano spesso praticate da personale senza un'autentica formazione medica, come quacqueri od ostetriche. Il filosofo britannico Herbert Spencer (1820-1903), per esempio, aveva descritto la vaccinazione come la "sifilizzazione all'ingrosso della società"⁽²⁹⁾. Henry Bergh (1813-1888), medico americano attivista del movimento contro la vivisezione, in un articolo presso la *North American Review*, sosteneva che:

«[...] dove la vaccinazione è generale e rigidamente forzata, il tasso di mortalità per tubercolosi è più alto, mentre dove la vaccinazione è solo vagamente o per nulla forzata, la totalità di morti per tubercolosi è meno numerosa⁽³⁰⁾».

Bergh criticò la vaccinazione anche perché sosteneva che si utilizzavano metodi violenti con le vacche per ricavare la linfa vaccinica.

In effetti, i centri urbani erano quelli dove maggiormente si praticavano le vaccinazioni, visto che erano le sedi, con ospedali e università, di quella medicina scientifica che promuoveva la pratica. Allo stesso tempo, tali centri, caratterizzati da sovrappopolamento e povertà, costituivano i maggiori focolai di tubercolosi. Bergh, in questo modo, correlava due fatti – alta copertura vaccinale e alta incidenza di tubercolosi – che, tuttavia, non avevano una relazione causale certa fra loro⁽²²⁾. Il fatto che la vaccinazione potesse trasmettere altre malattie portò alcuni a temere che, attraverso l'inoculazione di materiale vaccinico, potessero essere trasmesse persino le caratteristiche delle vacche. Il dr. J. F. Banton di Cleveland, per esempio, nel suo *Vaccination Refuted* del 1882, giungeva a sostenere che la vaccinazione introducesse nel sangue “un bioplasma, portatore di morte – contenente tutti i vizi, tutte le passioni e tutte le malattie della vacca”⁽³¹⁾.

Un ultimo argomento utilizzato contro la vaccinazione è quello relativo ai diritti umani. La vaccinazione obbligatoria, in sostanza, era concepita come una violazione dei diritti umani fondamentali. Questa tesi fu sposata persino da alcuni medici favorevoli alla pratica. Se gli antivaccinisti paragonavano l'obbligatorietà del vaccino alle persecuzioni religiose e alla schiavitù, i più moderati non potevano non notare che si trattasse, in effetti, di una coercizione che mal si sposava con l'inalienabile diritto alla libertà dell'uomo⁽²²⁾. Restando in tema religioso, l'occultista e omeopata Swinburne Clymer (1878-1966), vice presidente dell'*Anti-Vaccination Society* degli Stati Uniti, sosteneva che, così come l'efficacia della circoncisione nel prevenire alcune malattie non significava che tale pratica dovesse essere obbligatoria per tutti, allo stesso modo si doveva intendere la vaccinazione, cioè come una pratica che ognuno dovesse decidere di intraprendere o no, a suo rischio e pericolo⁽³²⁾.

Tuttavia, nel corso del Novecento e in particolare a partire dalla fine della Seconda Guerra Mondiale, i movimenti antivaccinisti si estinsero, perlomeno come movimenti di opposizione compatti e organizzati formalmente. Ciò fu dovuto, essenzialmente, a due fattori. Il primo, interno alla scienza medica, è ascrivibile al suo straordinario avanzamento scientifico, tecnologico e, soprattutto, pratico, misurato dalla sempre maggior efficacia nel comprendere e contrastare le malattie umane e dal fondamentale contributo all'aumento dell'aspettativa di vita della popolazione occidentale. Il secondo, esterno alla medicina, è costituito dalla maggior accettazione, da parte della popolazione, del ruolo del governo nella salute pubblica⁽²²⁾.

Per concludere questa prima parte storica, si deve ricordare e sottolineare che nel corso di tutto l'Ottocento e di buona parte del Novecento i

meccanismi alla base dell'immunizzazione erano quasi del tutto sconosciuti. Non restava, dunque, che sostenere la bontà, o l'inefficacia, delle procedure di vaccinazione con dati statistici e con modalità di analisi, peraltro, lungi dall'essere efficaci. Tuttavia, come argomenta giustamente Bernardino Fantini:

«Nella valutazione di un rischio in una situazione di incertezza relativa ai meccanismi casuali, soprattutto quando si tratta di una questione di vita o di morte, la logica dei numeri non può sostituire la logica dei valori e non è possibile dissociare i calcoli matematici e probabilistici dalle dimensioni etiche»⁽²⁾.

Il concetto di “rischio” resta ancor oggi legato al dibattito sulla vaccinazione. Ma oggi, a differenza di ieri, conosciamo come e perché funziona il vaccino e ne siamo a conoscenza anche senza la necessità di stime statistiche relative alla sua efficacia.

Tuttavia, i vaccini, nel corso degli ultimi decenni, sono stati criticati più che mai non tanto dalla scienza ufficiale, che, anzi, ha dimostrato la loro sicurezza al di là di ogni ragionevole dubbio, quanto da una parte di ciò che potremmo grossolanamente definire come l'*opinione pubblica*. In Italia, per esempio, dal primo gennaio al 2 aprile 2017 i casi di morbillo sono saliti a 1.333, contro i 237 dei primi tre mesi del 2016. Il 32% di chi ha contratto la malattia ha avuto almeno una complicanza e il 39% è stato ricoverato. L'88% non era vaccinato⁽³³⁾. Tra l'altro, l'Italia è stata direttamente richiamata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2015 per il fatto che le coperture medie nazionali hanno raggiunto il livello più basso degli ultimi 10 anni per quasi tutte le vaccinazioni. Un'analisi dei video che trattano della vaccinazione pubblicati in Italia su *YouTube*, ha dimostrato che, sebbene quelli a favore siano in numero maggiore di quelli a sfavore, questi ultimi ricevono un maggior numero di condivisioni e apprezzamenti positivi⁽³⁴⁾. Inoltre, solo il 25 luglio di quest'anno la Cassazione, dopo due gradi di giudizio presso il Tribunale e la Corte d'Appello di Salerno, ha smentito il presunto legame fra vaccini e autismo. Che sia stata necessaria la Cassazione e, anzi, che sia stato necessario l'intervento della giurisprudenza a supporto della scienza medica, prova, indirettamente, quanto le riserve e le critiche nei confronti dei vaccini, in questo caso basate sui presunti rischi della pratica, siano radicate nella popolazione italiana.

Quali sono le ragioni per cui molti genitori, in Italia e in tutto il mondo occidentale, scelgono, oggi, di non vaccinare i propri figli? Una ragione diremmo “psicologica” è piuttosto simile a quanto accaduto negli Stati Uniti

nella seconda metà dell'Ottocento, subito dopo gli straordinari successi della prima campagna antivaiolosa. La popolazione, cioè, sembra aver smarrito, perlomeno in parte, la percezione del rischio delle malattie infettive. La generazione dei quarantenni attuali è la prima che ha avuto la fortuna di non avere contatti diretti sul lavoro o nelle scuole con persone offese dalla poliomielite o sfregiate dal vaiolo, o parenti deceduti per malattie infettive. Così non è stato per la generazione precedente. Per questa ragione la percezione sociale del rischio è svanita, ma il rischio reale rimane. Le malattie infettive comuni non vengono più percepite come pericolose dalla popolazione e i vaccini non sono più ritenuti necessari ⁽³⁵⁾. Così come accadde in America nel secondo Ottocento, anche ora si può sostenere, paradossalmente, che il successo stesso delle vaccinazioni abbia portato la popolazione a ritenere che queste abbiano fatto il loro dovere una volta per tutte e che non sia più necessario, perciò, continuare a vaccinare i membri delle nuove generazioni.

Un'altra ragione può essere ricavata a partire dalla constatazione che, spesso, sono i genitori provenienti dalle classi sociali più istruite a mettere in dubbio le vaccinazioni e a scegliere conseguentemente di non vaccinare i propri figli. Ciò perché genitori istruiti sono più propensi a informarsi, prima di intraprendere un qualche intervento sanitario su di sé e ancor di più se si tratta della propria prole, ma lo fanno, spesso, non essendo in grado di distinguere fra informazioni corrette e fuorvianti o, peggio, tendenziose. Oggigiorno il mezzo principale per ottenere informazioni è internet. Il quale, nella misura in cui contiene una mole pressoché sterminata di informazioni totalmente libere da ogni vincolo, non permette, di per sé, un adeguato orientamento fra questa massa di dati e rende perciò difficile distinguere fra informazioni vere, parzialmente vere, false o parzialmente false ⁽³⁵⁾. Di conseguenza, restando al tema dei vaccini, anche le persone più istruite possono essere tratte in inganno per quanto riguarda le verità strettamente scientifiche e sperimentali sul tema. D'altronde, la stessa classe medica fu ingannata, perlomeno al principio, da un articolo tristemente celebre, pubblicato in un'altrimenti autorevole e prestigiosa rivista scientifica come *Lancet* nell'ormai lontano 1998, che metteva in correlazione il vaccino trivalente contro morbillo, orecchioni e rosolia con l'autismo ⁽³⁶⁾ salvo poi essere in grado di smascherare la frode dell'autore che aveva palesemente falsificato i dati. Si scoprì che il primo autore dello studio, l'ex medico britannico Andrew Jeremy Wakefield, era stato pagato per alterare i risultati per supportare le cause intentate da un avvocato contro le aziende farmaceutiche produttrici dei vaccini. Non solo, vi era anche un palese conflitto d'interessi, visto che Wakefield aveva brevettato un sistema di

vaccini alternativo al trivalente classico. Tuttavia, ormai la notizia si era diffusa ben al di là della comunità scientifica e non bastarono le smentite degli stessi autori, la radiazione dall'albo dei medici per Wakefield, e centinaia di prove contrarie per arginare ciò che si potrebbe individuare come uno dei fattori trainanti della ripresa dello scetticismo contro i vaccini nel mondo occidentale.

Anche in questo caso il confronto col passato è istruttivo. L'esempio più significativo rimane quello di Alfred Russell Wallace. L'esempio, cioè, di come un individuo altamente istruito (nel caso di Wallace potremmo parlare anche di vero e proprio genio scientifico), possa essersi scagliato contro i vaccini basandosi su informazioni scorrette o partendo da ideologie che hanno comportato una distorsione dei fatti. Wallace, innanzitutto, utilizzò in modo scorretto i dati delle tavole di mortalità britanniche giungendo a sostenere che i tassi di mortalità di vaiolo aumentavano con l'aumentare della copertura vaccinica. D'altronde, la scienza statistica dell'epoca non era ancora sufficiente avanzata per permettere un'elaborazione soddisfacente di tali dati. Wallace si trovò di fronte, in sostanza, a una mole di informazioni che non era in grado di interpretare correttamente. Sebbene il paragone possa sembrare un po' forzato, la sua situazione è analoga a quella di milioni di persone che, oggi, consultano internet senza le competenze necessarie per distinguere fra dati scientifici e distorsioni pregiudiziali. In secondo luogo, Wallace era a tal punto impegnato nel tentativo di promulgare un miglioramento delle condizioni sociali della popolazione inglese da ascrivere alla miseria sociale qualsiasi disagio e qualsiasi malattia dell'uomo. Egli, cioè, sosteneva che le condizioni salubri di vita e un nutrimento di qualità fossero ampiamente sufficienti a garantire la salute del corpo e la sua capacità di affrontare autonomamente, mediante ciò che oggi conosciamo come il sistema immunitario, la sfida delle malattie infettive. Le teorie di Wallace, in quanto sostenute da un'autorità scientifica del suo peso, ebbero un sicuro impatto sulle fasce più istruite della popolazione che, sicure della sua autorità, accettarono acriticamente le sue idee. Un altro esempio dal passato, di quella che potremmo definire cattiva informazione potenzialmente seducente per persone istruite, è costituito dalle inferenze del medico americano Henry Bergh. Correlando i tassi di mortalità per tubercolosi con i tassi di copertura dei vaccini, infatti, egli stabilì, erroneamente, che i due dati fossero causalmente correlati. Questa conclusione, seppur errata, aveva comunque un'aura di scientificità e, in quanto tale, convinse certamente diversi genitori americani istruiti ad aderire al movimento antivaccinista e a non far conseguentemente vaccinare i propri figli.

I vaccini dunque vengono criticati, oggi come ieri, o per una falsa sensazione di sicurezza nei confronti delle malattie infettive, o per l'inadeguatezza fra circolazione delle informazioni e capacità di comprenderle e interpretarle. Per quanto riguarda le argomentazioni principali sviluppate oggi da coloro che sono contrari alla vaccinazione, si possono catalogare in due categorie generali: a) i vaccini sono inutili; b) i vaccini sono pericolosi.

Alla prima categoria appartengono tutte quelle argomentazioni che si rifanno, in un modo o nell'altro, alla capacità del corpo di resistere alle malattie infettive senza l'intervento della vaccinazione. A loro volta, la radice storica comune di queste argomentazioni si può far risalire a un concetto altrimenti fondamentale nella storia della medicina occidentale, quello di *vix medicatrix naturae* che si riferisce al potere della natura, umana e non, di guarire sé stessa in modo autonomo. Nelle *Epidemie IV* del *Corpus Hippocraticum*, si sostiene che «La natura è il medico delle malattie». Alcuni ritengono che morbillo e rosolia siano malattie lievi e che sia dunque preferibile, semmai, esserne infettati e guarirne, piuttosto che immunizzarsi attraverso la vaccinazione. In realtà, anche queste malattie "lievi" possono avere complicanze gravi. Se possono determinarsi in bambini sani, poi, figuriamoci quanto possano essere pericolose in bambini con qualche altro problema di salute. Il potere della natura è stato largamente invocato anche dai movimenti antivaccinisti del passato, a maggior ragione vista l'ancora scarsa efficacia della medicina ottocentesca e dei primi del Novecento. Tale potere poteva essere interpretato anche in riferimento ai prodotti naturali, cioè essenzialmente alle piante, e alla loro maggior efficacia e scarsa o nulla tossicità per la cura delle malattie, a differenza dei farmaci prodotti in laboratorio, in primis in vaccini. Si è già detto che i naturopati furono fra i maggiori protagonisti della fondazione e organizzazione dei movimenti antivaccinisti americani, ma anche in questo caso la storia si ripete. Sono infatti i sostenitori delle medicine alternative, innanzitutto la naturopatia, coloro che anche oggi ingrossano le fila dei detrattori delle vaccinazioni e forniscono alcuni degli argomenti che catturano maggiori proseliti. Basta una breve ricerca online per verificare che molti, forse la maggior parte dei siti o blog che criticano i vaccini sono, allo stesso tempo, sostenitori di un approccio "naturale" alla salute e alla malattia (si veda, a titolo d'esempio, il sito www.mednat.org). È innegabile che la crisi della medicina scientifica occidentale, sempre più tecnologica e sempre meno in grado di sostenere un necessario e complementare approccio umanistico al paziente, abbia contribuito ad alimentare le posizioni degli antivaccinisti che, in quanto tali, sono anche in qualche modo avversi a *tutta* la medicina tradizionale⁽³⁷⁾.

Infine, citiamo anche un ultimo argomento che fa parte di questa prima categoria, quello cioè secondo il quale le malattie infettive stavano già scomparendo autonomamente senza l'intervento dei vaccini (si veda, per esempio: <http://nexusedizioni.it/CT/ci-inganniamo-sul-valore-dei-vaccini-5532>). Si tratta d'un uso scorretto e fuorviante, ancora una volta, dei dati statistici. Certamente l'incidenza di alcune malattie è diminuita prima dell'introduzione delle vaccinazioni, come quella del morbillo. Diminuzione che, in ogni caso, è stata resa possibile grazie al miglioramento delle condizioni di vita delle popolazioni occidentali e alle migliori cure mediche. Tuttavia, ciò non significa che tali malattie sarebbero sparite naturalmente, visto che non si conosce alcuna malattia infettiva che, nella storia, abbia mai avuto questo destino (la stessa peste è ancora presente in diverse zone del pianeta). Inoltre, che il morbillo sia attualmente mantenuto a un basso tasso d'incidenza proprio grazie alle vaccinazioni è chiaramente dimostrato dal fatto che l'abbassamento del livello della copertura vaccinale, dovuto alle polemiche degli ultimi anni, stia comportando un preoccupante aumento della sua incidenza.

Alla seconda categoria (i vaccini sono pericolosi) appartengono le argomentazioni secondo le quali i vaccini possono causare o la stessa malattia per la quale intendono immunizzare o altre malattie, note o sconosciute. Nel remoto passato della vaccinazione antivaiole queste argomentazioni potevano avere una certa consistenza, perché, effettivamente, le vaccinazioni a volte potevano costituire veicolo di altre malattie come sifilide e tubercolosi. Per non parlare della precedente tecnica di vaiolizzazione che poteva causare vere e proprie epidemie di vaiolo iatrogeno. Tuttavia, il progresso della scienza medica ha permesso di ridurre al minimo, o piuttosto di eliminare del tutto, questi potenziali effetti collaterali. E non vale nemmeno la pena di tornare sull'ipotesi del tutto falsa della correlazione fra vaccinazioni e autismo. Sicché tali argomentazioni, oggi, rappresentano solamente il rigurgito di un passato che, fortunatamente, non esiste più. È vero, tuttavia, che da qualche decennio si discute molto della presenza di elementi chimici pericolosi come mercurio, alluminio e formaldeide all'interno dei vaccini, i quali potrebbero causare danni ancora ignoti ai bambini nei quali sono iniettati. Queste teorie hanno solitamente come bersaglio polemico le case farmaceutiche. Queste, cioè, confortate dall'obbligatorietà dei vaccini e dagli scarsi controlli governativi, non seguirebbero protocolli rigorosi per risparmiare sui costi di produzione. A queste teorie si può rispondere attraverso un *fact checking* pubblicato dall'Istituto Superiore della Sanità italiano in seguito alle sempre maggiori polemiche derivate dal decreto legislativo in studio presso Camera e Senato

per l'introduzione dell'obbligatorietà dei vaccini. Una delle domande-risposte suona come segue:

I vaccini contengono sostanze tossiche e pericolose come mercurio, formaldeide, alluminio? Falso: nessuno dei vaccini commercializzati in Europa contiene da diversi anni derivati del mercurio, di cui peraltro non è mai stata dimostrata la pericolosità nelle quantità e nelle forme contenute nei vaccini. Le quantità di formaldeide, alluminio e altre sostanze sono minime e tali da non causare alcun danno alla salute⁽³⁸⁾.

Detto per inciso, l'introduzione dell'obbligatorietà dei vaccini in Italia si potrebbe definire come una re-introduzione. In molti governi regionali precedenti all'unità d'Italia, infatti, esistevano leggi che già stabilivano questa obbligatorietà. Addirittura, nei Principati di Lucca e Piombino, il Principe Felice Pasquale Baciocchi (1762-1841) stabilì, con un decreto del 9 ottobre 1805, la prima vaccinazione obbligatoria per legge del mondo⁽³⁹⁾. Nell'introduzione storica sui movimenti antivaccinisti non è stato incluso il caso italiano perché, di fatto, l'Italia non conobbe, all'epoca, alcun vero e proprio movimento di questo tipo. Curiosamente, oggi l'Italia è, al contrario, uno dei paesi occidentali che sta registrando uno dei cali maggiori di vaccinazioni.

Che le cause farmaceutiche specolino sui vaccini, inoltre, è un'idea del tutto infondata per il semplice fatto che la spesa sanitaria per le vaccinazioni è di molto inferiore a quella per la maggior parte degli altri farmaci. Per esempio, nel rapporto OSMED sulla spesa sanitaria in Italia del 2015, si può constatare, dati alla mano, che il fatturato delle case farmaceutiche per i farmaci contro l'epatite C è stato di 1 miliardo e 721 milioni di euro, per quelli contro l'HIV di 672 milioni, mentre la vendita complessiva di tutti i vaccini ha fruttato appena 317 milioni di euro⁽⁴⁰⁾. Visto poi che la quasi totalità dei vaccini non è più coperta dal brevetto, si può sostenere che il vero "favore" alle cause farmaceutiche lo fanno coloro che non vaccinano i propri figli, esponendo loro e chi sta loro vicino a rischi sanitari potenzialmente a costo incomparabilmente più alto, economico e sociale, dei vaccini stessi.

Infine, vi è un ulteriore elemento critico principale. A prescindere dalla credenza nell'efficacia o meno delle vaccinazioni, la maggior parte dei detrattori si è scagliata e si scaglia tutt'oggi contro l'obbligatorietà per legge della pratica sanitaria. Nel corso dell'Ottocento i governi avevano politiche sanitarie e modalità di azione profondamente diverse da quelli attuali. Ricordiamo che i governi dei primi anni dell'Ottocento permisero la sperimentazione del vaccino antivaioleso su orfani e prigionieri, prima che fosse testato sul resto della popolazione. Inoltre, tali governi solo vagamente,

nella migliore delle ipotesi, si preoccupavano di diffondere un'informazione corretta, di modo da permettere alla popolazione di comprendere l'utilità di ciò che, per l'epoca, costituiva una nuova pratica. D'altronde, è giusto ribadire che poco o nulla si sapeva dei meccanismi immunologici al principio dell'Ottocento e la situazione sarebbe rimasta pressoché invariata fino alla seconda metà del Novecento. Come già detto, inoltre, i governi ottocenteschi erano caratterizzati da metodi coercitivi violenti e riservavano trattamenti profondamente diversi a seconda della classe sociale degli individui e delle famiglie. Si trattava di stati nazionali ancora piuttosto giovani e i cui interventi di regolamentazione della vita pubblica erano visti, in molti casi, con ostilità. Oggi, naturalmente, la situazione è profondamente diversa, eppure anche oggi, in qualche modo, l'autorevolezza dello stato è messa in questione nel suo tentativo di imporre le vaccinazioni. In effetti, se non vi è una vera e propria avversione nei confronti degli stati occidentali, c'è sicuramente un diffuso sentimento di sfiducia nei confronti della classe politica e delle sue azioni. Le ancora persistenti ripercussioni della crisi finanziaria globale scoppiata negli USA nel 2007, le esitazioni e difficoltà delle classi politiche nel rispondere alle tante emergenze sociali emerse nel corso di questi anni hanno sicuramente favorito la diffusione di tale sentimento di sfiducia. Il quale, a sua volta, costituisce una base importante delle critiche nei confronti dell'obbligatorietà dei vaccini⁽⁴¹⁾. Critiche che, in ogni caso, devono essere contestualizzate stato per stato, mentre qui si sta facendo un discorso generale⁽⁴²⁾. Tuttavia, il tema della vaccinazione non implica tanto la fiducia nel governo, quanto una solida e informata coscienza civica, la formazione della quale dovrebbe costituire una priorità nei programmi di educazione occidentali⁽⁴²⁾. Bisogna tenere presente, infatti, che la decisione di non vaccinare il proprio figlio non costituisce una scelta puramente individuale e privata dei genitori, perché può avere importanti ripercussioni sulla società. I bambini non vaccinati, infatti, se infettati possono costituire dei serbatoi di germi che si possono diffondere e attaccare potenzialmente tutte le persone non coperte dal vaccino. A chi sostiene che l'obbligo della vaccinazione è in qualche modo incostituzionale, è doveroso ricordare l'Articolo 32 della costituzione, che recita:

«La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti. Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge».

La salute dell'individuo è interesse non solo del singolo, ma anche della collettività. Recentemente è stato pubblicato un interessante articolo che ha dimostrato quanto l'abbassamento della copertura vaccinale contro il morbillo negli Stati Uniti stia comportando un aumento della spesa pubblica sanitaria. In particolare, un abbassamento del 5% di copertura è correlato con un aumento di spesa di 2.1 milioni di dollari l'anno⁽⁴³⁾.

Per concludere, i dibattiti intorno alla vaccinazione, sia passati che presenti, dimostrano che i temi della salute individuale e della salute pubblica si svolgono all'interno di una delicata dialettica fra verità scientifica e mondo dei valori, nella quale l'accettazione di una pratica sanitaria dipende non solo dalla sua efficacia, ma anche dal modo in cui è presentata e compresa dalla popolazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Weber T. Alfred Russel Wallace and the Antivaccination Movement in Victorian England. *Emerg Infect Dis.* 2010;16:664-668.
2. Fantini B. *Vaccinazioni: vecchie e nuove polemiche.* Scienza e Società. 2016;25/26:59-77.
3. Zampieri F, Zanatta A, Rippa Bonati B. *Iconografia e ceroplastica nella prima campagna italiana di vaccinazione antivaiolosa.* In Zampieri F, Zanatta A, Rippa Bonati B. "Per una storia della medicina", 2012:135-166, Libreria Padovana Editrice, Padova.
4. Fenner F, Henderson DA, Arita I, Jezek Z, e Ladny ID eds. *Smallpox and its Eradication.* World Health Organization, 1998, Geneva.
5. Ongaro G. (1965). *La vaiuolizzazione nel dominio veneto.* In "Atti del XIX Congresso Nazionale di Storia della Medicina (L'Aquila, 26-29 settembre 1963)", 1965: 15-21, Arti grafiche – Linotipia E. Cossidente, Roma.
6. Timoni E. *Historia Variolarum quae per insitionem excitantur.* 1713, Constantiae.
7. Woodward J. *An Account, or History, of the Procuring the Small Pox by Incision, or Inoculation: As It Has for Some Time Been Practised at Constantinople. Being the extract of a Letter from Emanuel Timonius, Oxon & Patav. M. D. S. R. S. dated at Constantinople, December, 1713.* Philosophical Transactions, 1714;29:72-82.
8. Pylarini G. *Nova et tuta variolas Excitandi per Transplantationem Medothodus, Nuper inventa et in usu tracta, que rite peracta, immunia in posterum praeservatim ad huiusmodi contagio corpora.* apud Jo. Gabrielem Hertz, 1715, Venetiis.
9. Boylston Z ed. *Some account of what is said of inoculating or transplanting the small pox. By the learned Dr. Emanuel Timonius, and Jacobus Pylarinus.* S. Gerrish, 1721, Boston.
10. Grundy, I ed. *Lady Mary Wortley Montagu: Selected Letters.* Penguin Books, 1997, London.
11. Miller G. *Putting Lady Mary in her Place: A Discussion of Historical Causation.* Bulletin of the History of Medicine. 1981;55:2-16.
12. Bernoulli D. *Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole, et des avantages de l'inoculation pour la prévenir.* Histoire et Mémoires de l'Académie des Sciences de Paris. 1766;II:1-79.
13. D'Alembert J. *Réflexions philosophiques et mathématiques sur l'application des probabilités à l'inoculation de la petite vérole.* In D'Alembert J. "Mélanges de littérature, d'histoire et de philosophie", 1767:5-409, Chatelain, Amsterdam.
14. Plotkin S.A. Fantini B eds. *Vaccinia, Vaccination, vaccinology. Jenner, Pasteur and their successors.* Elsevier, 1996, Amsterdam.
15. Jenner E. *The origin of vaccine inoculation.* D.N. Shury, 1801, London.
16. Sacco L. *Memoria sul vaccino, unico mezzo per estirpare radicalmente il vajuolo umano.* G.G. De Stefanis, 1805, Milano.

17. Zampieri F, Zanatta A, Rippa Bonati B. *Iconography and Wax Models in Italian Early Vaccination against Smallpox*. *Med Studies*. 2011;2:213-227.
18. Franco-Paredes C, Lammoglia L, Santos-Preciado JI. *The Spanish Royal Philanthropic Expedition to bring smallpox vaccination to the New World and Asia in the 19th Century*. *Confronting Biological Weapons*. 2004;41:1285-1289.
19. Klebs AC. *Die Variolation im achtzehnten Jahrhundert*. Verlag von Alfred Töpelmann, 1914, Giessen.
20. Tucci U. *Il vaiolo, tra epidemia e prevenzione*. In “Storia d’Italia, Annali 7, Malattia e medicina”, 1984:391-428, Einaudi, Torino.
21. Sacco L. *Trattato di vaccinazione con osservazioni sul giavardo e vajuolo pecorino*. Dalla Tipografia Mussi, 1809, Milano.
22. Kaufman M. *The American Anti-Vaccinationists and their Arguments*. *Bull Hist Med*. 1967;41:463-78.
23. Durbach N. *Bodily Matters. The anti-vaccination movement in England, 1853-1907*. Duke University Press, 2005, Durham (NC).
24. Wallace AR. *Vaccination a Delusion, Its Penal Enforcement a Crime, proved by the official evidence in the reports of the Royal Commission*. Swan Sonnenschen, 1898, London.
25. Wallace AR. *Vaccination Proved Useless and Dangerous*. Ev Allen, 1889, London.
26. Blake J. *Benjamin Waterhouse and the Introduction of Vaccination*. University of Pennsylvania Press, 1957, Philadelphia.
27. Anonimo. *Opposed to Vaccination. Doctors who condemn it – An English Man’s Views on the Subject*. The New York Times, 11/10/1879.
28. Tedd W. *Compulsory Vaccination in England: With Incidental References to Foreign States*. E.W. Allen, 1884, London.
29. Spencer H. *Facts and Comments*. New York, 1902, Appleton.
30. Bergh H. *The Lancet and the Law*. *North Am Rev*. 1882;134:161-169.
31. Banton JF. *Vaccination Refuted*. Euclid Avenue, 1882, Cleveland.
32. Clymer S. *Vaccination Brought Home to You*. Terre Haute, 1904, Hebb.
33. <http://www.unipd.it/ilbo/vaccini-istruzioni-l%E2%80%99uso>.
34. Covolo L, Ceretti E, Passeri C, Boletti M, Gelatti U. *What arguments on vaccinations run through YouTube videos in Italy? A content analysis*. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13:1693-1699.
35. Grignolio A. *Chi ha paura dei vaccini?* Torino, 2016, Codice Edizioni.
36. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, et al. *Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children*. *Lancet*. 1998;351:637–41.
37. Kang, G.J. et al. *Semantic network analysis of vaccine sentiment in online social media*. *Vaccine* 35;2017:3621-3638.

38. Il *fact checking* completo si può trovare nel sito dell'Istituto Superiore della Sanità alla pagina web: <http://www.iss.it/pres/?lang=1&id=1789&tipo=6>.
39. Signorini LF, Ademollo B, Donato R. *Mentre altrove si discuteva, nel Regno Italiano si operava con profitto. L'introduzione della vaccinazione in Italia (1799-1822)*. In Taganelli A, Piro A, Pasini W eds. "Il vaiolo e la vaccinazione in Italia", vol. I, 2004: 199-219, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Scienze Neurologiche, World Health Organization, Collaborating Centre for Travel Medicine, La Pieve Poligrafica Editore, Rimini.
40. Il rapporto è disponibile consultando il sito web: www.agenziafarmaco.gov.it.
41. Si veda: www.unipd.it/ilbo/vaccini-lobbigo-aiuta-servono-nuove-politiche.
42. Haverkate M, D'Ancona F, Giambi C, Johansen K, Lopalco PL, Cozza V, Appelgren E. *Mandatory and recommended vaccination in the EU, Iceland and Norway: Results of the Venice 2010 Survey on the ways of implementing national vaccination programs*. *Eurosurveillance* 2012;17:1-6.
43. Lo NC, Hotez JP. *Public Health and Economic Consequences of Vaccine Hesitancy for Measles in the United States*. *JAMA Paediatrics*. Published online July 24, 2017.



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

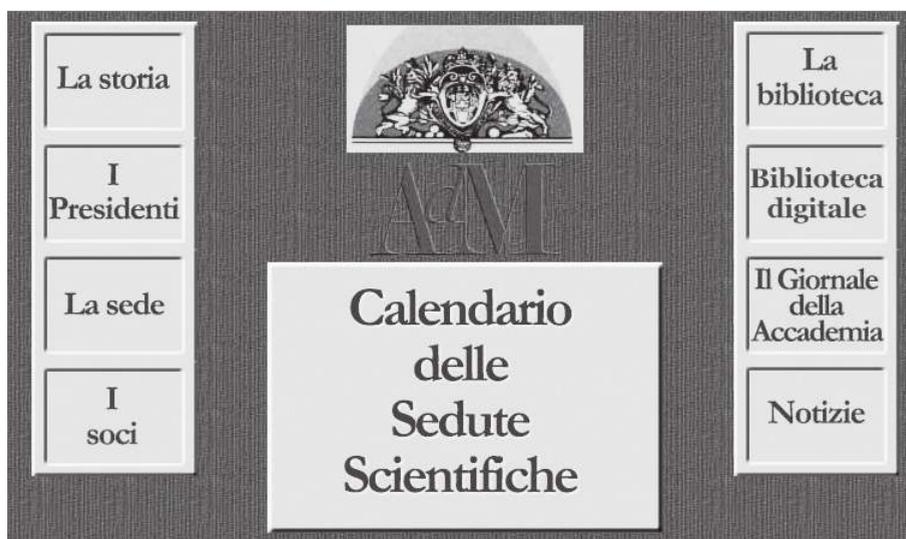
Candidato: Eugenio MALVICINO

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**

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

Giuseppe Armocida	106	Marta Licata	106
Alessandro Bargoni	229, 263	Marco Liccardo	237
Sara Bartoncini	98	Ugo Marchisio	335
Giulio Barzega	192	Diego Marconi	351
Silvio Bellino	178	Franco Merletti	47
Mauro Bergui	125	Chiara Monagheddu	47
Enrico Bertino	165	Donato Munno	363
Mario Bo	214	Giovanni Muto	60
Filippo Bogetto	178	Gian Luca Muto	60
Paola Bozzatello	178	Salvatore Oliviero	244
Enrico Brunetti	214	Germana Pareti	368
Serena Buzzi	272, 286	Fosca Pescia	286
Paolo Cerrato	114, 125	Patrizia Presbitero	203
Elena Andrea Cester	165	Lucia Randone	379
Alessandro Comandone	39, 296	Umberto Ricardi	98
Alessandra Coscia	165	Anna Sapino	158
Michele Covella	125	Francesco Scaroina	395
Claudio Fabris	165	Davide Schiffer	410
Silvia Ferretto	309	Monica Seminara	296
Valentina Fiano	47	Giuseppe Sergi	251
Pietro Gaglioti	165	Orazio Tagliatela-Scafati	83
Claudia Galassi	47	Giacomo Tamponi	70
Ferdinando Garetto	296	Tullia Todros	165
Alessandro Giacobbe	60	Giuseppe Valacchi	135
Sebastiano Gino	321	Vincenzo Villari	192
Marco Girauda	114	Fabio Zampieri	415
Chiara Grasso	47	Alberto Zanatta	415
Alessia Guarneri	98	Daniela Zugna	47

Il Direttore Responsabile del Giornale dell'Accademia di Medicina di Torino
ringrazia vivamente i giovani Colleghi,
Geriatrici e Specializzandi della Scuola di Specializzazione in Geriatria
dell'Università degli Studi di Torino,
che hanno contribuito alla revisione degli elaborati:

Luca Agosta

Maria Auricci

Daniele Bergamo

Dario Bianca

Enrico Brunetti

Elisa Calvi

Giulia Carignano

Eleonora Coppo

Giorgia Fornelli

Marina Iacovino

Daniele Le Serre

Li Puma Federica

Lorenzo Marchese

Margherita Marchetti

Arianna Morano

Giordano Pili

Agnese Ravera

Arianna Rossi

Davide Sardi

Autorizzazione del Tribunale di Torino n. 477
Finito di stampare nel mese di novembre 2017