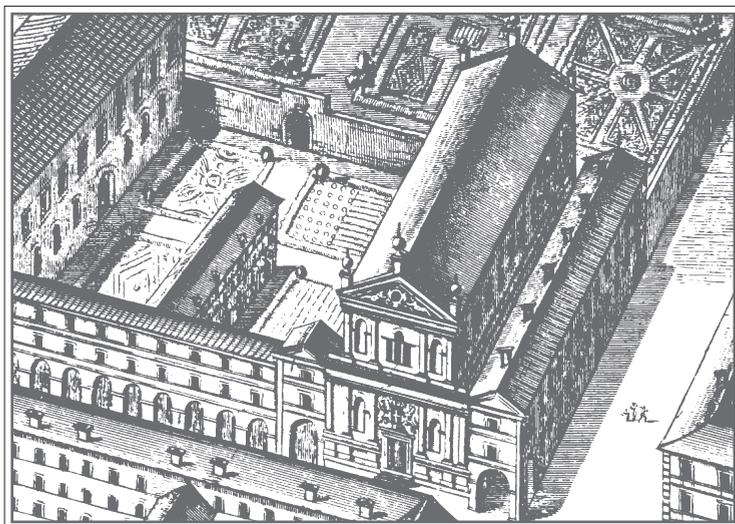




Giornale *della*  
Accademia *di* Medicina  
*di* Torino





Anno CLXXXI

2018

GIORNALE  
DELLA  
ACCADEMIA DI MEDICINA  
DI TORINO

*Comitato di Redazione*

<b>Alberto Angeli</b>	<b>Umberto Dianzani</b>
<b>Alessandro Bargoni</b>	<b>Dario Fontana</b>
<b>Teresa Cammarota</b>	<b>Roberto Mutani</b>
<b>Mario Campogrande</b>	<b>Giuseppe Poli</b>
<b>Paolo Cavallo Perin</b>	<b>Francesco Scaroina</b>
<b>Alessandro Comandone</b>	<b>Vincenzo Villari</b>

*Direttore Responsabile*

**Giancarlo Isaia**

*Assistenti Editoriali*

<b>Paolo Arese</b>	<b>Lorenzo Marchese</b>
--------------------	-------------------------

# ACCADEMIA DI MEDICINA

## DI TORINO

### Ufficio di Presidenza

---

<i>Presidente:</i>	<b>Giancarlo Isaia</b>
<i>Vice Presidente:</i>	<b>Teresa Cammarota</b>
<i>Segretario:</i>	<b>Alessandro Bargoni</b>
<i>Amministratore:</i>	<b>Vincenzo Villari</b>
<i>Bibliotecario:</i>	<b>Umberto Dianzani</b>
<i>Consiglieri:</i>	<b>Francesco Scaroina</b> <b>Dario Fontana</b>
<i>Delegato ai rapporti con il Network Bibliotecario:</i>	<b>Paolo Arese</b>
<i>Past President:</i>	<b>Alessandro Comandone</b>

# *SOMMARIO*

## **PARTE I**

<b>Elenco dei Presidenti della Società Medico-Chirurgica e dell'Accademia di Medicina di Torino .....</b>	<b>15</b>
<b>Elenco dei Soci .....</b>	<b>17</b>

## **PARTE II**

<b>Sedute dell'Accademia di Medicina, anno 2018 .....</b>	<b>33</b>
---	-----------

## **PARTE III**

**Relazioni presentate nelle sedute ordinarie**

*Giancarlo Isaia*

<b>Relazione del Presidente alla seduta inaugurale dell'Accademia Anno 2018/2019 .....</b>	<b>41</b>
--	-----------

<i>Elsa Viora, Daniela Schettino, Giovanni Granozio, Simona Bastonero, Elena Gullino, Simona Sdei, Andrea Sciarrone</i>	
<b>La diagnosi prenatale</b> .....	49
<i>Alessandro Comandone, Antonella Boglione, Tiziana Comandone, Paola Bergnolo</i>	
<b>I marcatori tumorali circolanti: sono ancora utili nell'oncologia moderna?</b> .....	64
<i>Dario Sangiolo, Chiara Donini, Massimo Aglietta</i>	
<b>Immunoterapia: una nuova arma in oncologia</b> .....	78
<i>Alberto Angeli</i>	
<b>Il sistema circadiano: l'orologio dentro di noi</b> .....	91
<i>Maria Teresa Giordana</i>	
<b>Malattia di Alzheimer 110 anni dopo la sua scoperta. La correlazione tra la neuropatologia e la clinica</b> .....	105
<i>Giancarlo Di Vella</i>	
<b>Serial killer in corsia</b> .....	115
<i>Vincenzo Villari</i>	
<b>Omicidi in corsia. Mito o realtà? Elementi psicodinamici e clinici</b> .....	127
<i>Oscar Bertetto</i>	
<b>Le insidie e le criticità dei marcatori tumorali</b> .....	135
<i>Gian Paolo Zanetta</i>	
<b>Parco della salute e della scienza di Torino</b> .....	142
<i>Angelo Pera</i>	
<b>Introduzione al microbiota intestinale</b> .....	150

<i>Mario Bo, Maria Garro, Francesco Gianneccchini</i>	
<b>La «fragilità»: una sindrome geriatrica</b> .....	172
<i>Patrizia D'Amelio, Francesca Sassi</i>	
<b>GUT microbiota and musculo-skeletal frailty in the elderly</b> .....	184
<i>Savino Sciascia, Roberta Fenoglio, Dario Roccatello</i>	
<b>Update of therapy of lupus and anca-associated vasculitis</b> .....	195
<i>Patrizia Presbitero</i>	
<b>Le donne e le malattie cardiovascolari: che peso hanno le differenze di genere nella diagnosi, prognosi e trattamento?</b> .....	210
<i>Fabio Beatrice, Sebastiano Bucolo, Alessandro Pagliassotto, Giuseppina Massaro</i>	
<b>Fumo e salute</b> .....	218
<i>Augusto Consoli, Diego Artuso</i>	
<b>il tabagismo: abitudine o dipendenza? Neurobiologia e studio del comportamento come base per le strategie di intervento</b> .....	229
<i>Giovanni Muto, Gian Luca Muto, Alessandro Giacobbe</i>	
<b>Trattamento endoscopico e tecniche laser-based</b> .....	239
<i>Francesco Porpiglia</i>	
<b>New technologies in minimally invasive surgery for benign prostatic hyperplasia</b> .....	247
<i>Paolo Gontero, Mattia Sibona</i>	
<b>progressi nel trattamento dell'IPB: terapia medica</b> .....	264
<i>Lorenzo Bonomo</i>	
<b>Dalle ombre alle molecole: evoluzione della radiologia</b> .....	279

*Roberto Mutani*  
**Il tempo dell'uomo nella veglia e nel sogno** ..... 288

*Annibale Crosignani*  
**La Legge 180/78 (Legge Basaglia)** ..... 299

*Dario Cravero*  
**La Legge 833/78: i 40 anni della legge sul SSN** ..... 309

#### **PARTE IV**

**Atti del Convegno - Fondazione Ferrero, Alba**

**“Invecchiamento di successo 2019 - Body and Mind Connection”**

Alba (CN), 6-9 novembre 2019

AREA TEMATICA

**CRONICITÀ: ASPETTI CLINICI E SOCIALI - Relazioni**

*Luigi Ferrucci*  
**Measuring biological aging: a first step toward the development  
of new interventions for healthy aging** ..... 323

*Roberto Bernabei*  
**Dalla medicina basata sulle prove di efficacia a sprint-t** ..... 325

*Stefania Maggi*  
**Mediterranean diet promotes healthy aging** ..... 326

*Guendalina Graffigna*  
**La valutazione dell'engagement dei consumatori nella promozione  
della salute: il supporto del patient health engagement model** ..... 330

*Claudio Lucifora, Camillo Marra*

**Invecchiamento in salute. Evidenze dal programma di assistenza e di invecchiamento attivo presso la Fondazione Ferrero** ..... 332

AREA TEMATICA

**CRONICITÀ: ASPETTI CLINICI E SOCIALI - Abstracts**

*Alberto Zucchelli, Davide L. Vetrano, Giulia Grande,  
Amaia Calderón-Larrañaga, Laura Fratiglioni,  
Alessandra Marengoni, Debora Rizzuto*

**Comparing the prognostic value of geriatric health indicators: a population-based study** ..... 345

*A. Gianti, A. Saglietti, E. Laudani, L. Gola*

**Registro degli anziani fragili. Validazione di un sistema automatico di identificazione di pazienti fragili** ..... 347

*C. Moncalvo, C. Nasri Ghali, M. Galleazzi*

**La prevenzione delle lesioni da pressione: l'empowerment del caregiver** ..... 350

*C. Moncalvo, C. Moino, M. Galleazzi*

**La fatigue nel ricovero ospedaliero del paziente anziano: uno studio osservazionale** ..... 352

*C. Moncalvo, M. Damico, M. Galleazzi*

**La prevenzione dell'osteoporosi: indagine sui fattori di rischio del paziente anziano ospedalizzato** ..... 354

*Cristina Moncalvo, Mariana Mocanu, Manuela Galleazzi*

**L'infermiere e il triage del patrimonio venoso del paziente anziano ricoverato** ..... 356

*Anna-Karin Welmer, Stina Ek, Debora Rizzuto,  
Amaia Calderon Larrañaga, Weili Xu*

**Sociodemographic and health-related predictors for functional decline after an injurious fall: a population-based cohort study** ..... 358

<i>Maria Parpinel, Alessandro Cavarape, Federica Fiori, Francesca Primossi, Francesca Valent, Massimo Baraldo</i>	
<b>Alimentazione e farmaci: principali interazioni e progetto per una valutazione di contesto in un campione di soggetti istituzionalizzati in Friuli Venezia Giulia</b> .....	360
<i>Pietro Piumetti</i>	
<b>Palestra di vita del Consorzio socio–assistenziale del cuneese - Cuneo</b> .....	363
<i>Azzurra Martini, Enrico Pessina, Francesca Barbaro, Enrico Daneluzzo, Franca Rinaldi</i>	
<b>Prevalenza e caratteristiche cliniche di pazienti anziani ricoverati nel reparto di psichiatria dell'ASL CN2. Studio osservazionale retrospettivo di 10 anni</b> .....	365
<i>A. Sarro, A. Barale, D. Alessi, F. Faggiano</i>	
<b>Non pharmacological tertiary prevention interventions for diabetes mellitus – a cochrane systematic overview</b> .....	367
<i>Federico Triolo, Linnea Sjöberga, Davide L Vetrano, Alexander Darin- Mattsson, Marco Bertolotti, Laura Fratiglioni, Serhiy Dekhtyara</i>	
<b>Social engagement in late life may attenuate the burden of depressive symptoms due to financial strain in childhood</b> .....	370
<i>Enzo Grossi, Annamaria Ravagnan, Federica Viganò</i>	
<b>Ruolo della partecipazione culturale nel benessere soggettivo individuale dell'anziano in Italia: uno studio esplorativo</b> .....	372
<i>Francesca Bonorino, Marco Pastorini, Donatella Poggio, Danila Cerato</i>	
<b>Scherzi della memoria: vivere nella comunità</b> .....	375
<i>Anna Mulasso, Paolo Riccardo Brustio, Simone Cuomo, Samuel D'Emanuele, Alberto Rainoldi</i>	
<b>Contrastare le malattie croniche con l'esercizio fisico: la prima palestra salute della Regione Piemonte</b> .....	378

*Davide L. Vetrano, Albert Roso-Llorach, Sergio Fernández,  
Marina Guisado-Clavero, Concepción Violán, Graziano Onder,  
Laura Fratiglioni, Amaia Calderón-Larrañaga, Alessandra Marengoni*  
**Twelve-year clinical trajectories of multimorbidity  
in older adults: a population-based study** ..... 381

*Fabio Carlevaro, Francesca Magno, Daniele Magistro,  
Martina Simon, Raffaella Marmo, Giovanni Musella*  
**Effetto di un programma multifunzionale di attività motoria  
in un gruppo di anziani affetti da artrite reumatoide** ..... 383

AREA TEMATICA

**MICROBIOTA INTESTINALE E SALUTE - Relazioni**

*Antonio Gasbarrini, Gianenrico Rizzatti*  
**Microbiota intestinale nel paziente sano e malato** ..... 387

*Paul W. O'Toole*  
**Diet-microbiota-health interactions in the elderly** ..... 393

*Claudio Franceschi*  
**Inflammaging at the cross-road between body and mind** ..... 395

*Eran Elinav*  
**Host micro biome interactions in health and disease** ..... 399

*Gaspar Pérez Martínez*  
**Probiotics and GUT microbiota in elderly focusing  
on cognitive impairment** ..... 400

AREA TEMATICA

**MICROBIOTA INTESTINALE E SALUTE - Abstracts**

*Luca Magistrelli, Angela Amoruso, Anna Vera Milner,  
Luca Mogna, Roberto Cantello, Marco Pane, Cristoforo Comi*  
**Anti-inflammatory effects of probiotics  
in Parkinson's Disease: in vitro results** ..... 407

AREA TEMATICA

**MEMORIA E DETERIORAMENTO COGNITIVO - Relazioni**

*Patrizia Mecocci*

**The impact of aging in dementia** ..... 411

*Stuart J. Ritchie*

**Biological correlates of cognitive ageing:  
evidence from the lothian birth cohorts** ..... 412

*Paolo M. Rossini*

**Diagnosi precoce delle forme “prodromiche” di demenza:  
l’esperienza italiana attraverso il progetto interceptor** ..... 415

*Leonardo Lopiano*

**Body and mind connection.  
Disturbi cognitivi nella Malattia di Parkinson** ..... 417

*Innocenzo Rainero*

**Depression and Alzheimer’s Disease: an update** ..... 421

AREA TEMATICA

**MEMORIA E DETERIORAMENTO COGNITIVO - Abstracts**

*Gianluca Castelnuovo, Giada Pietrabissa, Emanuele Maria Giusti,  
Roberto Cattivelli, Italo Zoppis*

**Senior - system of nudge theory based ict applications  
for older citizens** ..... 424

*Marco Cavallo, Harriet Johnston, Chiara Angilletta*

**Neuropsychological effects of a computerized cognitive training  
in patients affected by early stage Alzheimer’s Disease:  
are they stable over time?** ..... 426

*Ettore Bergamini, Gabriella Cavallini*

**Primary prevention of Alzheimer Disease  
in the city of Volterra (Tuscany, Italy)** ..... 428

<i>Anna Marseglia, Alexander Darin-Mattsson, Serhiy Dekhtyar, Grégoria Kalpouzou, Giulia Grande, Laura Fratiglioni, Weili Xu</i>	
<b>Lifelong exposure to cognitive enhancing activities mitigates the risk of dementia in diabetes and helps preserve brain integrity</b> .....	431
<i>Germana Pareti</i>	
<b>Senescenza e memoria</b> .....	433
<i>L. Magistrelli, E. Storelli, A.V. Milner, E. Rasini, F. Marino, M. Cosentino, C. Comi</i>	
<b>Influence of peripheral immune system on cognitive profile in Parkinson's Disease</b> .....	435
<i>Roberto Stefano Moro, Valentina Ferrua</i>	
<b>Una pratica di contrasto al deterioramento cognitivo degli anziani</b> .....	437
<i>Alessandro Bonansea, M. Giorgia Barisone, Vittoria Criscuolo, Federica Gallo, Evelin Ramonda, Sara Mardegan, Mara Cirigliano</i>	
<b>Progetto di stimolazione cognitiva in pazienti con disturbo neurocognitivo lieve nell'ASL TO3</b> .....	440
<i>Roberta De Martis, Stefania Caneparo, Vito Marinoni, Elena Ortone, Anna Collobiano, Gabriella Braggion, Alessia Francini, Alessandra Rasario, Dario Amati, Franco Ferlisi, Stefania Papa, Giuliana Pasini</i>	
<b>Progetto Piemonte: risultati inerenti al territorio biellese</b> .....	442
<i>Giovanni Ricevuti, Marianno Franzini, Luigi Valdenassi, Davide Pasotti, Paolo Bacchi, Sara Bacchi</i>	
<b>Ossigeno ozono terapia nella gestione dei pazienti con demenza</b> .....	445
<i>Maria Grazia Piacino, Alessandro Tortarolo, Rosanna Cannavale, Ingrid Tonni</i>	
<b>The protective role of masticatory function on hippocampal neurogenesis and memory network</b> .....	447

AREA TEMATICA

LA TECNOLOGIA AL SERVIZIO DELL'AGEING - Relazioni

*Giuseppe Riva*

**Promoting active ageing through virtual reality  
and artificial intelligence** ..... 453

*Francesco Tumiatti*

**Intelligenza artificiale ed esseri umani:  
come l'AI ci può rendere migliori** ..... 458

*Fabio Benfenati*

**Nuove tecnologie per le neuroscienze:  
interfacce organiche per la cura delle retinopatie  
legate all'età** ..... 459

*G. Grande, D.L. Vetrano, G. Kalpouzos, A.K. Welmer,  
L. Fratiglioni, D. Rizzuto*

**Brain changes and fast decline in cognition and gait speed:  
findings from the snack-MRI study** ..... 461

*Guendalina Graffigna, Serena Barello, Niccolò Morelli,  
Cristina Masella, Eleonora Gheduzzi, Massimo Corbo,  
Andrea Laschioli*

**Place4Carers: a co-design socio-psychological service  
to sustain caregivers' role in the ageing in place process** ..... 463

*A. Zucchelli, A. Marengoni, D. Rizzuto, A. Calderon-Larranaga,  
G. Onder, L. Fratiglioni, D.L. Vetrano*

**A "genetic algorithm" to optimize the construction  
of a frailty index in a population-based study** ..... 465

*Elisabetta Ferraro, Roberta Belli, Agnese Bonato, Maurizia Caruso,  
Maurizio Muscaritoli, Paola Costelli, Massimiliano Leigheb*

**The metabolic reprogramming agent trimetazidine acts  
as an 'exercise mimetic'; it improves skeletal muscle performance  
while promoting myogenesis and oxidative metabolism in ageing** ..... 467

AREA TEMATICA

**LA TECNOLOGIA AL SERVIZIO DELL'AGEING - Abstracts**

*Davide Crivelli, Giulia Fronda, Federico Cassioli, Michela Balconi*

**Wearable neurotechnologies to improve psychological well-being and neurocognitive efficiency in aging: psychometric and psychophysiological evidence** ..... 473

*Guido Pagana, R. Calzone, R. Augustine, M. Perez, E. Alberti*

**Sintec: new strategies for chronic patients care** ..... 475

*Dario Russignaga, Paolo Carrer, Maurizio Coggiola, Giuseppe Paolo Fichera, Sonia D'Arcangelo*

**Salute e sicurezza 4.0. La gestione del rischio lavorativo e l'invecchiamento nell'epoca digitale** ..... 476

**PARTE V**

Tesi di Laurea vincitrice del Premio  
in Memoria del Dott. Italo Arneodo  
Anno Accademico 2017/2018 ..... 481

Sito web dell'Accademia di Medicina di Torino ..... 483

Norme redazionali per la pubblicazione sul  
"Giornale dell'Accademia di Medicina di Torino" ..... 485

Indice degli Autori ..... 487



*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	2018-2020	Giancarlo Isaia

**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 2019)*

**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)

**Mario Rizzetto**

*Professore di Gastroenterologia*

*Università di Torino*

(26 Maggio 1989)

**Paolo Gallinaro**

*Professore Emerito*

*di Ortopedia e Traumatologia*

*Università di Torino*

(3 Luglio 1979)

**Marco Massobrio**

*Professore Emerito di Ostetricia e*

*Ginecologia*

*Università di Torino*

(30 Novembre 1990)

**Luigi Sena**

*Professore Emerito di Patologia Clinica*

*Università di Torino*

(3 Luglio 1979)

**Francesco Di Carlo**

*Professore Emerito*

*di Farmacologia*

*Università di Torino*

(20 Dicembre 1991)

**Giacomo Giacobini**

*Professore di Anatomia Umana Normale*

*Università di Torino*

(20 Maggio 1983)

**Federico Grignolo**

*Professore di Oftalmologia*

*Università di Torino*

(20 Dicembre 1991)

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

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

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

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

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

**Giovanni Baduini**  
*Medico Cardiologo*  
*Torino*  
 (13 Dicembre 1996)

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

**Giancarlo Isaia**  
*Professore di Medicina Interna e Geriatria*  
*Università di Torino*  
 (13 Dicembre 1996)

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

**Ilario Viano**  
*Professore di Farmacologia*  
*Università del Piemonte Orientale - Novara*  
 (13 Dicembre 1996)

**Mario Boccadoro**  
*Professore di Ematologia*  
*Università di Torino*  
 (16 Dicembre 1994)

**Mario Campogrande**  
*Primario Emerito di Ostetricia e*  
*Ginecologia*  
*A.O.U. Città della Salute e della Scienza*  
*di Torino*  
 (12 Dicembre 1997)

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

**Dario Fontana**  
*Professore di Urologia*  
*Università di Torino*  
 (12 Dicembre 1997)

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

**Mario Nano**  
*Professore di Chirurgia Generale*  
*Università di Torino*  
 (11 Dicembre 1998)

**Mario Eandi**

*Professore di Farmacologia  
Università 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)*

**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 Soglio**

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

**Federico Bussolino**

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

**Carlo de Sanctis**

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

**Roberto Fantozzi**

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

**Cesare Fava**

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

**Marcello Nobili**

*Primario Emerito di Neurologia  
Ospedale Martini di Torino  
(12 Dicembre 2003)*

**Luigi Dogliotti**

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

**Roberto Rigardetto**

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

**Franco Merletti**

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

**Filippo Bogetto**

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

**Mario Morino**

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

**Piero Borasio**

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

**Roberto Mutani**

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

**Umberto Dianzani**

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

**Patrizia Presbitero**

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

**Maurizio Stella**

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

**Mauro Rinaldi**

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

**Teresa Cammarota**

*Primario Emerito di Radiologia  
A.O.U. Città della Salute e della Scienza  
di Torino  
(16 Dicembre 2005)*

**Felicino Debernardi**

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

**Ezio Ghigo**

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

**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)

**Claudio Fabris**

*Professore di Pediatria*

*Università di Torino*

(12 Dicembre 2008)

**Guido Monga**

*Professore di Anatomia Patologica*

*Università del Piemonte Orientale - Novara*

(14 Dicembre 2007)

**Alessandro Bargoni**

*Professore di Storia della Medicina*

*Università di Torino*

(18 Dicembre 2009)

**Umberto Ricardi**

*Professore di Radioterapia*

*Università di Torino*

(14 Dicembre 2007)

**Rossana Cavallo**

*Professore di Microbiologia*

*Università di Torino*

(18 Dicembre 2009)

**Dario Roccatello**

*Professore di Patologia Clinica*

*Università di Torino*

(14 Dicembre 2007)

**Martino Marangella**

*Primario di Nefrologia*

*A.O. Ordine Mauriziano di Torino*

(18 Dicembre 2009)

**Maria Consuelo Valentini**

*Primario di Neuroradiologia*

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

(14 Dicembre 2007)

**Giorgio Vittorio Scagliotti**

*Professore di Oncologia Medica*

*Università di Torino*

(18 Dicembre 2009)

**Antonio Bertolotto**

*Primario di Neurologia*

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

(12 Dicembre 2008)

**Francesco Scaroina**

*Primario Emerito di Medicina Generale*

*A.O. San Giovanni Bosco di Torino*

(18 Dicembre 2009)

**Giovanni Camussi**

*Professore di Nefrologia*

*Università di Torino*

(12 Dicembre 2008)

**Umberto Vitolo**

*Primario di Ematologia*

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

(18 Dicembre 2009)

**Stefano Carossa**

*Professore di Odontoiatria*

*e Protesi Dentaria*

*Università di Torino*

(12 Dicembre 2008)

**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)*

**Fiorella Altruda**

*Professore di Genetica Molecolare  
Università di Torino  
(16 Dicembre 2011)*

**Gianni Bona**

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

**Guido Bongioannini**

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

**Giovanni Di Perri**

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

**Pier Paolo Donadio**

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

**Guido Gasparri**

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

**Caterina Casadio**

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

**Stefano Cirillo**

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

**Santo Landolfo**

*Professore di Microbiologia  
Università di Torino  
(14 Dicembre 2012)*

**Franco Veglio**

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

**Oscar Bertetto**

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

**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)*

**Roberto Albera**

*Professore Ordinario  
di Otorinolaringoiatria  
Università di Torino  
(18 Dicembre 2018)*

**Patrizia D'Amelio**

*Professore Associato di Geriatria  
Università di Losanna  
(18 Dicembre 2018)*

**Giancarlo Di Vella**

*Professore Ordinario di Medicina Legale  
Università di Torino  
(18 Dicembre 2018)*

**Giulio Fornero**

*Direttore Qualità  
Risk Management e Accreditamento  
A.O.U. Città della Salute e della Scienza  
di Torino  
(18 Dicembre 2018)*

**Luigi Maria Pernigotti**

*Primario Emerito di Geriatria  
A.O. Città di Torino  
(18 Dicembre 2018)*

**Francesco Porpiglia**

*Professore Ordinario di Urologia*  
*Università di Torino*  
 (18 Dicembre 2018)

**Piero Stratta**

*Professore Ordinario di Nefrologia*  
*Università del Piemonte Orientale - Novara*  
 (18 Dicembre 2018)

**Soci Onorari Nazionali****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)

**Gian Gastone Neri Serneri**

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

**Pietro Rossi**

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

**Umberto Marinari**

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

**Piero Angela**

*Giornalista e Scrittore*  
 (23 Ottobre 2018)

**Rinaldo Bertolino**

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

**Mario Rasetti**

*Professore di Fisica Teorica*  
*Politecnico di Torino*  
 (23 Novembre 2018)

## **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)*

**Marcello Garavoglia**

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

**Carlo Grassi**

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

**Ottavio Davini**

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

**Ferruccio Mandler**

*Primario Emerito di Laboratorio  
Fondazione Monzino di Milano  
(30 Novembre 1990)*

**Alberto Biglino**

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

**Marco Galloni**

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

**Giancarlo Cortese**

*Primario di Radiologia  
A.O. Maria Vittoria di Torino  
(15 Dicembre 2006)*

**Fulvia Vignotto**

*Medico Anestesista  
Torino  
(18 Dicembre 1992)*

**Paolo Pera**

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

**Donatella Gattullo**

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

**Gianluca Gaidano**

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

**Oskar Schindler**

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

**Paolo Piero Limone**

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

**Andrea Ballabio**

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

**Giuseppe Ottavio Armocida**

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

**Sergio Duca**

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

**Franco Mongini**

*Professore Ordinario di Algologia  
Università di Torino  
(18 Dicembre 2018)*

**Alessandro Levis**

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

**Sandro Potecchi**

*Docente al Politecnico di Torino  
(18 Dicembre 2018)*

**Mario Bo**

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

**Gabriella Tanturri**

*Direttore S.S. Day Surgery  
Otorinolaringoiatria  
A.O.U. Città della Salute e della Scienza  
di Torino  
(18 Dicembre 2018)*

**Ettore Giovanni Bologna**

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

**Alfredo Vecchione**

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

**Soci Corrispondenti Esteri****Jean Pierre Changeux**

*Parigi  
(14 Giugno 1974)*

**Giorgio Maria Innocenti**

*Stoccolma  
(15 Dicembre 1995)*

**Soldano Ferrone**

*New York  
(20 Maggio 1983)*

**Roberto Civitelli**

*St. Louis USA  
(17 Dicembre 2010)*

**Nicolas Westerhof**

*Amsterdam  
(18 Dicembre 1992)*

## Soci Emeriti

### Giuliano Maggi

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

### Pier Giuseppe De Filippi

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

### Gian Luca Sannazzari

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

### Pier Luigi Baima Bollone

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

### Giorgio Verme

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

### Giuseppe Poli

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

### Renato Cirillo

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

### Nicola Riccardino

*Primario Emerito di Laboratorio,  
Analisi Chimiche e Microbiologiche  
A.O. Ordine Mauriziano di Torino  
(22 Febbraio 2010)*

### Edmondo Comino

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

### Davide Schiffer

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

### Alessandro Pileri

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

### Gian Franco Pagano

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

### Giorgio Agati

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

### Alberto Angeli

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

**Giulio Preti**

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

**Alessandro Comandone**

*Primario di Oncologia  
A.S.L. Città di Torino  
(20 Aprile 2018)*

**Giovanni Bussolati**

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

**Paolo Arese**

*Professore Emerito di Biochimica  
Università di Torino  
(24 Maggio 2018)*

**Alessandro Calciati**

*Professore Emerito di Patologia Clinica  
Università di Torino  
(21 Settembre 2017)*

**Benedetto Terracini**

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

**Soci Benemeriti 2018**

Dott. Inigo Lopez de la Osa  
Escribano

Dott.ssa Pia Molinatti

Dott. Ugo Riba

Dott.ssa Marisa Mussetta

Dott.ssa Severina Arneodo

Dott.ssa Margherita Patti

Sig.ra Anna Gabardi Gavazzi

Dott. Enrico Vergnano

Prof. Giovanni Quaglia

Dott.ssa Anna Vietti

Geom. Matterino Dogliani

Sig. Giorgio Vivalda

Dott. Fabio Marchi

## Soci già Ordinari e Corrispondenti

**Antonio Amoroso**

*Professore di Genetica Medica  
Università di Torino*

**Carlo Faletti**

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

**Pietro Bracco**

*Professore di Clinica Odontostomatologica  
Università di Torino*

**Guido Forni**

*Professore di Immunologia  
Università di Torino*

**Gian Paolo Busca**

*Professore di Clinica Otorinolaringoiatrica  
Università di Torino*

**Roberto Frairia**

*Professore di Medicina Interna  
Università di Torino*

**Dario Cantino**

*Professore di Anatomia Umana Normale  
Università di Torino*

**Gianruggero Fronda**

*Primario di Chirurgia Generale  
A.O.U. Città della Salute e della Scienza  
di Torino*

**Luca Cordero di Montezemolo**

*Professore di Pediatria  
Università di Torino*

**Pietro Greco Lucchina**

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

**Giorgio Cortesina**

*Professore Emerito  
di Clinica Otorinolaringoiatrica  
Università di Torino*

**Giovanni Losano**

*Professore di Fisiologia Umana  
Università di Torino*

**Massimo Crepet**

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

**Giorgio Mangiarotti**

*Professore Emerito di Biologia Molecolare  
Università di Torino*

**Mario Dellepiane**

*Primario di Chirurgia Generale  
Ospedale Koelliker di Torino*

**Mario Maritano**

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

**Giorgio Emanuelli**

*Professore Emerito di Medicina Interna  
Università di Torino*

**Angela Moiraghi Ruggenini**

*Professore Emerito di Igiene  
Università di Torino*

**Mario Morea**

*Professore di Cardiocirurgia  
Università di Torino*

**Franco Nessi**

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

**Augusta Palmo**

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

**Magda Passatore**

*Professore Emerito di Fisiologia Umana  
Università di Torino*

**Giovanni Pisani**

*Primario Emerito di Radiologia  
Ospedale Maggiore di Novara*

**Ernesto Pozzi**

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

**Luigi Resegotti**

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

**Antonio Robecchi**

*Professore Emerito di Chirurgia Generale  
Università di Torino*

**Maria Giuseppina Robecchi**

*Professore di Anatomia Umana Normale  
Università di Torino*

**Mauro Salizzoni**

*Professore di Chirurgia Generale  
Università di Torino*

**Piero Sismondi**

*Professore Emerito di Ostetricia  
e Ginecologia  
Università 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*

**Alessandro Tizzani**

*Professore di Urologia  
Università di Torino*

**Gianpaolo Trevi**

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

**Mariella Trovati**

*Professore di Medicina Interna  
Università di Torino*

**Gian Carlo Ugazio**

*Professore di Patologia Generale  
Università di Torino*

**Pierino Zardini**

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



*Sedute dell'Accademia di Medicina – Anno 2018*

*16 Gennaio*     **La diagnosi delle patologie prenatali**

*Introduce: Mario CAMPOGRANDE*

*Relatori: Elsa VIORA*

**La diagnosi prenatale**

*Barbara PASINI*

**La consulenza genetica**

*Elisabetta TERUZZI*

**Il ruolo del Chirurgo**

*26 Gennaio*     **Cura immunologica dei tumori:  
una speranza che diventa realtà**

*Introduce: Alessandro COMANDONE*

*Relatori: Dario SANGIOLO*

**Immunità e tumori: le basi teoriche**

*Massimo AGLIETTA*

**Terapia immunologica nei tumori solidi: risultati clinici**

*9 Febbraio*     **Sanità: diritto alla salute e sostenibilità dei costi**

*Introduce: Adriano CHIO'*

*Relatori: Vladimiro ZAGREBELSKY*

**Il diritto alla salute è ancora tale?**

*Vittorio DE MICHELI*

**Prestazioni sanitarie: un graduale ritiro del S.S.N.**

- 23 Febbraio*    **Il sistema circadiano: dal jet lag al Premio Nobel**  
*Introduce: Piero BIANUCCI*  
*Relatori: Alberto ANGELI*  
**Il sistema circadiano: l'orologio dentro di noi**  
*Alessandro CICOLIN*  
**I disturbi del sonno da alterazioni  
del ritmo circadiano**
- 13 Marzo*    **Malattia di Alzheimer, 110 anni dopo la sua scoperta**  
*Introduce: Davide SCHIFFER*  
*Relatori: Maria Teresa GIORDANA*  
**La correlazione tra la neuropatologia e la clinica**  
*Ezio GIACOBINI (Ginevra)*  
**Terapia della malattia di Alzheimer nell'anno 2018**
- 20 Marzo*    **Omicidi in corsia. Mito o realtà?**  
*Introduce: Giancarlo ISAIA*  
*Relatori: Giancarlo DI VELLA*  
**Serial Killer in Ospedale**  
*Vincenzo VILLARI*  
**Elementi psicodinamici e clinici**
- 10 Aprile*    **I marcatori tumorali:  
relitti del passato o mezzi diagnostici appropriati?**  
*Introduce: Nicola RICCARDINO*  
*Relatori: Oscar BERTETTO*  
**Le insidie e le criticità dei marcatori**  
*Alessandro COMANDONE*  
**I marcatori sierici:  
vecchi esami per patologie in evoluzione**  
*Guido GIUSTETTO*  
**Appropriatezza nell'uso dei marcatori  
nella pratica quotidiana**

*17 Aprile*      **Nuovo parco della salute: a che punto siamo**

*Introduce: Umberto RICARDI*

*Relatori: Gian Paolo ZANETTA  
Leonello SAMBUGARO*

*8 Maggio*      **Il Microbiota intestinale e l'anziano fragile**

*Introduce: Angelo PERA*

*Relatori: Mario BO*  
**La fragilità: una sindrome geriatrica**

*Patrizia D'AMELIO*  
**Il ruolo del microbiota**

*22 Maggio*      **La tecnica ecografica nella diagnostica  
e nella terapia del nodulo tiroideo**

*Introduce: Paolo P. LIMONE*

*Relatori: Roberto GARBEROGLIO*  
**Nuove prospettive nella diagnostica  
con ultrasuoni**

*Maurilio DEANDREA*  
**Trattamenti termoablativi ecoguidati**

*8 Giugno*      **Up to date sulle vasculiti dei piccoli vasi**

*Introduce: Dario ROCCATELLO*

*Relatori: Roberta FENOGLIO*  
**Trattamenti convenzionali delle vasculiti lupiche  
ed ANCA-associate**

*Savino SCIASCIA*  
**Revisione della letteratura**

*Dario ROCCATELLO*  
**Nuovi profili di trattamento**

22 Giugno

**Le valvulopatie dell'anziano:  
un problema o un'opportunità?**

*Introduce: Patrizia PRESBITERO*

*Relatori: Sonia PETRONIO (Pisa)*

**Diagnosi e indicazioni al trattamento: utilità o futilità?**

*Antonio COLOMBO (Milano)*

**Novità e prospettive nel trattamento percutaneo**

2 Ottobre

**Il fumo come tossicodipendenza**

*Introduce: Paolo CAVALLO PERIN*

*Relatori: Augusto CONSOLI*

**La tossicodipendenza da nicotina**

*Fabio BEATRICE*

**Fumo e salute**

19 Ottobre

**Progressi nel trattamento dell'ipertrofia prostatica**

*Introduce: Salvatore ROCCA ROSSETTI*

*Relatori: Paolo GONTERO*

**La terapia farmacologica**

*Giovanni MUTO*

**Trattamento endoscopico e tecniche "laser based"**

*Francesco PORPIGLIA*

**I nuovi devices e la chirurgia robotica**

13 Novembre

**L'ostetricia si rinnova**

*Introduce: Massimo MASSOBRIO*

*Relatrici: Chiara BENEDETTO*

**La medicina di precisione in ostetricia**

*Tullia TODROS*

**Il percorso nascita oggi**

*Paola SERAFINI*

**Il ritorno delle ostetriche**

20 Novembre SEDUTA INAUGURALE  
ANNO ACCADEMICO 2018/2019

*Relazione del Presidente:*  
*Giancarlo ISAIA*

**Dalle ombre alle molecole:  
evoluzione della radiologia**

*Introducono: Edmondo COMINO*  
*Giovanni GANDINI*

*Relatore: Lorenzo BONOMO (Roma)*

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

*Relatori: Massimo INGUSCIO*  
**Luce, atomo, tempo**

*Giuseppe SARASSO*

**La raccolta dei cereali:  
cinque millenni di avanzamento tecnologico**

*Roberto MUTANI*

**Il tempo dell'uomo nella veglia e nel sogno**

18 Dicembre **Due leggi che quarant'anni fa  
hanno cambiato il Sistema Sanitario**

*Introduce: Guido GIUSTETTO*

*Relatori: Dario CRAVERO*  
**La Legge 833/78**

*Annibale CROSIGNANI*

**La Legge 180/78 – Legge “Basaglia”**

*Sedute Private*

*23 Febbraio*    **Approvazione rendiconto consuntivo 2017  
e bilancio di previsione 2018**

*18 Dicembre*    **Elezione di nuovi Soci**



RELAZIONI PRESENTATE  
NELLE SEDUTE ORDINARIE



**RELAZIONE DEL PRESIDENTE  
ALLA SEDUTA INAUGURALE DELL'ACCADEMIA  
ANNO 2018-2019**

*Gentili Colleghe, Cari Colleghi, Illustri Ospiti, Signore e Signori,*

*Anche a nome dei Colleghi dell'Ufficio di Presidenza, vi trasmetto un caloroso benvenuto ed un vivo ringraziamento per essere intervenuti a questa cerimonia inaugurale dell'anno accademico 2018/2019, la prima della mia Presidenza, nel corso della quale esporrò sinteticamente le principali attività realizzate nell'anno passato, le maggiori criticità e le strategie di sviluppo che abbiamo delineato per il prossimo anno.*

*Nell'Anno Accademico appena concluso ci siamo posti come obiettivo prioritario quello di coniugare la tradizione culturale dell'Accademia con le innovazioni indotte dal progresso scientifico e dall'evoluzione tecnologica e, in sostanziale continuità con quanto già avvenuto durante la presidenza di Alessandro Comandone, che colgo l'occasione di ringraziare per l'impegno, l'equilibrio e la serietà con cui ha ricoperto i 4 anni del suo mandato, abbiamo cercato di rafforzare quella funzione formativa dell'Accademia, che si era sviluppata nell'800 e nella prima metà del '900, quando il principale strumento di aggiornamento professionale dei Medici consisteva nelle riunioni in quest'Aula, in cui si discutevano casi clinici o si presentavano le innovazioni diagnostiche o terapeutiche. Da molto tempo abbiamo con rammarico registrato che la funzione formativa dell'Accademia sia insufficiente, a fronte dello scarso numero di partecipanti alle riunioni scientifiche, e della non sempre oculata scelta degli argomenti trattati; di conseguenza, abbiamo cercato da un lato di comunicare meglio le nostre iniziative, diffondendo mensilmente sintetiche newsletter (NL), nelle quali abbiamo anche riportato le nostre proposte, il programma delle sedute, i contributi finanziari che abbiamo ricevuto, le varie problematiche sul tappeto: essa con il tempo è divenuta anche un efficace strumento di dialogo con i Soci, molti dei quali ci hanno fatto pervenire costruttivi ed utili suggerimenti. Tuttavia, ben consapevoli che la NL non fosse sufficiente, abbiamo ampliato la nostra mailing list, che ora si compone di circa 1700 indirizzi, inserendovi Specializzandi, Studenti, e tutti coloro che ne hanno fatto richiesta: abbiamo inoltre diffuso le notizie delle*

*nostre iniziative non solo con le tradizionali locandine esposte nei vari Ospedali cittadini, ma anche inviando personalmente l'avviso di ciascuna riunione, corredato da un sintetico riassunto, diligentemente curato da Paolo Arese, ad alcune migliaia di persone, Medici e non, in ciò fruendo della collaborazione dell'Ordine dei Medici, del Gruppo Humanitas, del Gruppo Riba Cidimu, delle Accademie delle Scienze e di Agricoltura, della Città della Salute e della Scienza, delle ASL e ASO della Città metropolitana che ringrazio vivamente; inoltre, sempre al fine di aumentare la visibilità dell'Accademia, abbiamo avviato un rapporto organico con i media, migliorato la veste e i contenuti del nostro sito Internet e implementato la nostra presenza sui social network.*

*Ma, per aumentare la partecipazione non è sufficiente una buona comunicazione: occorre anche rendere i contenuti maggiormente in grado di catturare l'attenzione e l'interesse del pubblico: a questo riguardo abbiamo ritenuto che non sia sempre opportuno presentare in questa sede dati scientifici, anche di elevato livello, ma di contenuto non abbastanza "trasversale" per interessare tutti i Soci; essendo noi di varia estrazione professionale e specialistica, non possiamo tutti possedere il necessario background per apprezzare dati certamente molto interessanti, ma per lo più comprensibili a pochi. Per migliorare i contenuti ed aumentare l'interesse del pubblico, abbiamo pertanto ritenuto di proseguire nella scelta di proporre argomenti il più possibile di interesse generale, stimolando il dibattito con la partecipazione di più di un relatore, non disdegnando anche temi di carattere sociale o organizzativo. Con il concreto supporto della Commissione scientifica, composta da Alberto Angeli, Mario Campogrande, Paolo Cavallo Perin, Dario Fontana e Giuseppe Poli, che ringrazio per la disponibilità, si sono tenuti 17 incontri istituzionali in cui abbiamo registrato una crescente partecipazione, soprattutto di giovani Colleghi, che ci conforta a proseguire in questa strategia sia di comunicazione che di contenuti. Ringrazio tutti i Relatori, la maggior parte dei quali ci ha inviato il testo scritto che è consultabile su questo stesso numero del nostro Giornale dell'Accademia.*

*Sempre in relazione al problema della scarsa partecipazione dei Soci, abbiamo ritenuto che l'evoluzione del sapere e della cultura renda necessario ripensare in senso più dinamico il ruolo dell'Accademia, modulandone la composizione con Colleghi non soltanto dotati di elevate capacità scientifiche, ma che, mostrando un reale interesse ad una partecipazione attiva, siano disponibili a conferire all'Accademia un*

*contributo sostanziale in senso culturale ed organizzativo; con questa logica, che riteniamo strategica per il futuro della nostra Associazione, potrà essere necessario attivare un turnover della composizione del corpo societario, anche ricorrendo, a malincuore, alla decadenza di Soci particolarmente refrattari e proponendo alla valutazione dell'Assemblea nominativi di candidati che forniscano adeguate garanzie di aderenza e di partecipazione alle nostre iniziative.*

*Fra le attività sviluppate nell'anno trascorso, segnalo la tradizionale collaborazione con le Accademie delle Scienze e di Agricoltura, non limitata alla tradizionale seduta congiunta che, ricordo, quest'anno si terrà nella sede dell'Accademia delle Scienze il 6 Dicembre, ma che si è estesa alla ricerca di un'alleanza organica con la diffusione reciproca delle iniziative assunte in piena autonomia, dalle tre accademie in una visione strategica di osmotica trasversalità della cultura scientifica. Abbiamo anche gestito eventi in comune, come quello, interessantissimo, intitolato "Piante di Vita, Piante di morte", tenutosi a giugno in collaborazione con l'Accademia di Agricoltura nell'ambito della Manifestazione "Bocuse d'or".*

*E' proseguita la pubblicazione del secolare Giornale dell'Accademia di Medicina di Torino di cui è da oggi disponibile la nuova edizione: vorrei ringraziare tutti gli Autori, gli efficienti Assistenti Editoriali Paolo Arese e Lorenzo Marchese e gli Specializzandi della Scuola di Specializzazione in Geriatria che hanno attivamente collaborato per la messa punto degli elaborati, ma anche la tipografia Bodrato che da anni cura l'elegante veste tipografica del volume.*

*Anche quest'anno abbiamo conferito il premio "Italo Arneodo", destinato ad una tesi di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia discussa in entrambi gli Atenei Piemontesi. Ringrazio la Dott. Severina Arneodo che da molti anni onora in tal modo la memoria del fratello.*

*Sono anche stati conferiti patrocini a numerosi Convegni, alcuni dei quali svoltisi in quest'Aula, sempre per agevolare la diffusione del nostro prestigioso marchio nella comunità medica ed anche per ottenere in tal modo qualche utile supporto finanziario.*

*Un'attività particolarmente qualificante, che è stata intensificata, è rappresentata dall'operazione di conservazione e di tutela della nostra biblioteca che conserva oltre 20.000 volumi, opere "uniche", possedute solo dall'Accademia; in questi volumi sono illustrate praticamente tutte le grandi scoperte della medicina fino alla comparsa della biomedicina*

*contemporanea, tra cui il raro trattato seicentesco illustrato di chirurgia di Girolamo Fabrizi d'Acquapendente, le opere pubblicate dai medici e dai chirurghi torinesi del Settecento e dell'Ottocento; la biblioteca conserva anche un importantissimo archivio scientifico di Giulio Bizzozero ed in particolare gli appunti originali delle sue molteplici scoperte, come quella delle piastrine. Di tutti questi libri, che noi consideriamo veri tesori di conoscenza e che ci impegnano non poco per la loro conservazione, stiamo realizzando, con il contributo della Compagnia di San Paolo e della Regione Piemonte, un ambizioso programma di digitalizzazione che ha già superato i due milioni di pagine e che arricchiscono il nostro portale presso la grande biblioteca digitale pubblica Internet Archives. Restando in tema di libri, vorrei ringraziare il Socio Mario Nano che ha donato all'Accademia un prezioso e antico volume in italiano ed in francese "Costituzioni di Sua Maestà Carlo Emanuele III per l'Università di Torino del 1772", che arricchirà ulteriormente il nostro patrimonio librario*

*Permettetemi ora di sottolineare alcune importanti iniziative che vedono l'Accademia come attore importante nel campo della ricerca e della formazione; esse si concretizzeranno nel 2019 e ritengo qualificheranno notevolmente la nostra Associazione in campo nazionale:*

*Abbiamo formalizzato un accordo con la Società Vini Batasiolo di La Morra (CN) che supporterà due progetti di Ricerca, gestiti dall'Accademia, dal titolo "Cibo, Microbiota e Salute" con un finanziamento complessivo di 100.000 €, eventualmente rinnovabile anche nel 2020. Il relativo bando verrà a breve notificato alle Università, ai Centri di ricerca ed alle Società scientifiche nazionali per giungere nel settembre 2019 alla proclamazione dei vincitori.*

*Così come è avvenuto nelle passate edizioni, abbiamo aderito alla proposta della Fondazione Ferrero di Alba per contribuire, come parte integrante del Comitato Scientifico, al Convegno internazionale sull'invecchiamento che si terrà ad Alba dal 7 al 9 Novembre 2019*

*L'attività formativa dell'Accademia verrà ulteriormente potenziata, nei confronti degli Studenti di Medicina e degli Specializzandi, con il supporto di Caffè Vergnano, e della Fondazione CRT, anche con l'auspicabile supporto dell'istituenda Associazione "Amici dell'Accademia di Medicina di Torino"*

*Vorrei ora sottoporre alla vostra attenzione due aspetti critici della gestione che abbiamo affrontato con impegno e che ritengo siano avviati a soluzione:*

*Mi riferisco anzitutto alla situazione finanziaria, da anni in sofferenza per la riduzione dei contributi pubblici e per l'insufficienza delle quote associative; abbiamo però ottenuto importanti supporti da parte di privati e di numerose realtà produttive, che voglio ringraziare per la sensibilità e per la generosità dimostrate: Matterino Dogliani e Giorgio Vivalda della società Vini Batasiolo, Ugo Riba del Gruppo CDIMU, Ettore Bologna ed Edo Milanese della Fondazione Ferrero, Fabio Marchi e Margherita Patti del gruppo Humanitas, il sig. Lopez de la Osa, i congiunti del Socio Emerito Gian Michele Molinatti, il Rotary di Torino, Anna Vietti del Gruppo Santa Croce, Enrico Vergnano dell'omonima casa del Caffè, la Compagnia di San Paolo; ma anche i molti Soci sostenitori e le molte persone che hanno destinato all'Accademia di Medicina piccoli contributi ed il 5% nella loro dichiarazione dei redditi. Con questi supporti abbiamo potuto far fronte alle non trascurabili spese di gestione, rinnovare i PC della segreteria e gli impianti audio-visivi di quest'Aula*

*Una seconda criticità è rappresentata dalla situazione edilizia di questa prestigiosa sede, il cui tetto è fatiscente ed ampiamente danneggiato dal tempo e dall'incuria, ma anche il cui androne su Via Po necessita di un'ampia ristrutturazione: stiamo affrontando il problema con l'Università e con il Comune, anche con il coinvolgimento del Demanio e dell'Accademia Albertina di Belle Arti ed abbiamo avviato un non facile percorso che auspico ci conduca ad affrontare ed a risolvere, problemi come la sicurezza, la pulizia, il decoro, l'illuminazione e la manutenzione del fabbricato.*

*Vorrei ora esprimere i miei più sinceri ringraziamenti a tutte le Persone che hanno fatto parte della nostra "squadra", contribuendo alla gestione dell'Accademia.*

*Anzitutto, gli amici dell'Ufficio di Presidenza: Alessando Comandone, saggio e entusiasta Past-President, Teresa Cammarota, insostituibile Vice Presidente, Alessandro Bargoni, efficiente Segretario Generale ed attento custode del nostro patrimonio librario, Paolo Arese, efficace elemento di raccordo con il network bibliotecario piemontese, Roberto Mutani, attento gestore delle nostre finanze, Francesco Scaroina e Vincenzo Villari che hanno efficacemente curato i rapporti con gli studenti e con gli Specializzandi ed Umberto Dianzani che ha curato la stesura del bando di ricerca Batasiolo*

*Ma anche la Segretaria signora Barbara Duranti, di cui abbiamo apprezzato l'attivismo e la perspicacia, e che è succeduta in questo ruolo*

*alla Signora Lidia Morea, che ringrazio vivamente per i molti anni di efficace e produttiva collaborazione, Roberto Ginesci, instancabile operatore alla macchina per la riproduzione dei testi, artefice della presenza dell'Accademia nella biblioteca virtuale Internet Archives e vero custode del nostro patrimonio librario, Cristian Perissinotto, la cui opera è di fondamentale importanza per la gestione della biblioteca, per la sua attività di restauro e di catalogazione dei libri, Enza Mellano, che sta gestendo un rapporto organico con i media, Fosca Pescia e Luca Arese che hanno operato per migliorare il sito web; l'Università di Torino che ci supporta in alcuni servizi, in particolare l'Ing Sandro Petruzzi, sempre pronto a rispondere ai nostri accorati appelli.*

*Permettetemi ora in conclusione di rivolgere un pensiero commosso ai **Soci** che ci hanno lasciato durante il trascorso Anno Accademico*

***I Soci Emeriti:***

*Guido Filogamo, già Presidente di questa Accademia dal 1979 al 1986 e Professore Emerito di Anatomia Umana Normale dell'Università di Torino*

*Felice Gavosto, Professore di Ematologia dell'Università di Torino*

***Il Socio Corrispondente***

*Giovanni Ceriotti, Direttore Laboratorio Analisi dell'Ospedale di Padova*

***Il Socio già Ordinario***

*Antonio Solini, Primario di Ortopedia dell'Ospedale Molinette di Torino*

***Il Socio Onorario***

*Ludovico Dalla Palma, Professore di Radiologia dell'Università di Trieste*

*Ma, ricorrendo quest'anno un anniversario a importante, vorrei condividere con voi il ricordo di una tristissima vicenda che 80 fa rappresentò la diretta conseguenza dell'emanazione delle Leggi razziali, il cui contenuto fu annunciato a Trieste il 18 settembre 1938.*

*Pochi mesi dopo, in occasione dell'inaugurazione dell'Anno Accademico 1938-1939, il Prof Luigi Bobbio, Presidente dell'Accademia di Medicina, fece esplicito riferimento, ritengo con comprensibile imbarazzo, al provvedimento di espulsione nei confronti di 10 Soci, tutti autorevoli e taluni molto anziani, che si trovarono, repentinamente e senza alcuna responsabilità, privati non solo del lavoro, ma anche della dignità, della considerazione e del rispetto della maggioranza dei loro concittadini. Senza*

*citarne i nomi, indirizzò loro in questa stessa Aula, il proprio “particolare saluto ed il ringraziamento vivissimo per la loro attiva collaborazione di tanti anni ai nostri lavori, ritenendo con questo di essere interprete sicuro e sincero al riguardo di tutta l’Accademia”*

*Abbiamo ritenuto giusto, dopo 80 anni, ricordarne le figure in questa stessa aula, e, citandoli nominativamente, sentirli ancora presenti fra noi in questa antica istituzione, ma anche sottolineare la vergogna di una legge che, a parte la sua intrinseca iniquità, costituì la premessa per ulteriori tragedie nazionali ed internazionali che sarebbero venute pochi anni dopo, con la II guerra mondiale*

*Gli Accademici dichiarati decaduti in quella circostanza furono:*

***I Soci Ordinari:***

*Amedeo Herlitzka, Professore di Fisiologia dell’Università di Torino*

*Suo fratello, Livio Herlitzka, Libero Docente in Ostetricia e Ginecologia dell’Università di Torino*

*Giuseppe Levi, Professore di Anatomia Umana Normale dell’Università di Torino*

*Benedetto Morpurgo, Professore di Patologia Generale dell’Università di Torino, successore di Giulio Bizzozzero*

*Nino Valobra, Libero Docente in Patologia Speciale Medica e Patologia Nervosa dell’Università di Torino;*

***I Soci Onorari:***

*Mario Donati, Professore di Clinica Chirurgica dell’Università di Torino e Presidente dell’Ordine dei Medici dal 1928 al 1932*

*Carlo Foà, Professore di Fisiologia Umana dell’Università di Milano, figlio di Pio Foà, Professore di Anatomia Patologica all’Università di Torino*

*Cesare Sacerdoti, Professore ad interim di Patologia Generale dell’Università di Torino (1901-1903)*

***I Soci Corrispondenti:***

*Arturo Castiglioni, Professore di Storia della Medicina dell’Università di Siena*

*Tullio Terni, Professore di Anatomia Umana Normale dell’Università di Padova.*

*La Costituzione Repubblicana, generatasi anche in conseguenza del loro sacrificio, ha sancito all'articolo 3 che "Tutti i cittadini hanno pari dignità sociale e sono eguali davanti alla Legge, senza distinzione di sesso, di razza, di lingua, di religione, di opinioni politiche, di condizioni personali e sociali", ponendo la premessa giuridica che nel nostro Paese non si verificano più episodi così gravemente discriminatori nei confronti di nessuno, tanto meno su base razziale.*

*Vi chiedo ora alcuni secondi di raccoglimento, sia a ricordo dei nostri Soci che sono scomparsi di recente e che molti di noi hanno conosciuto, sia a commemorazione di illustri Colleghi, che invece quasi nessuno di noi ha potuto conoscere: tutti hanno onorato la Medicina con onestà e trasparenza e ad essi vada il nostro vivo ringraziamento per quanto hanno fatto durante la loro esistenza, per la cultura medica che hanno prodotto, per i pazienti che hanno curato e per gli insegnamenti che ci hanno lasciato.*

*Concludendo questa mia relazione, vorrei ancora sottolineare che l'Accademia, in un mondo medico in continua evoluzione, non può restare ferma: lasciatemi sognare che in futuro essa possa dinamicamente diventare da un lato custode attenta del nostro passato, e dall'altro efficace protagonista del nostro futuro, in una funzione catalizzatrice di sviluppo dei nuovi traguardi della Medicina, come i trapianti, le scienze di base, la medicina translazionale, ma anche la fragilità e l'autosufficienza degli anziani, promuovendo una visione sociale della Scienza medica, a beneficio anzitutto dei Pazienti, degli Studenti, ma anche del progresso economico e sociale del Paese. Per vincere questa sfida noi ce la metteremo tutta, ma poco potremo fare senza il sostegno dei Soci e degli Amici che credono in questo progetto e che, ne sono certo, non ci faranno mancare il loro sostegno.*

*Giancarlo Isaia*

## LA DIAGNOSI PRENATALE

*Elsa Viora, Daniela Schettino, Giovanni Granozio, Simona Bastonero,  
Elena Gullino, Simona Sdei, Andrea Sciarrone*

Struttura Semplice Dipartimentale di Ecografia Ostetrica-Ginecologica e Diagnosi Prenatale dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino  
Centro di Ecografia e Diagnosi Prenatale Ospedale Sant'Anna  
Corso Spezia 60, 10126 Torino  
Mail: viora.elsa@yahoo.it

Parole chiave: *Diagnosi prenatale  
Malformazioni fetali  
Ecografia*

Keywords: *Prenatal diagnosis  
Fetal malformations  
Ultrasound*

### **Riassunto**

La maggior parte dei neonati sta bene, ma 3-5% dei neonati presenta un difetto congenito e l'ecografia è lo strumento essenziale nello screening e nella diagnosi prenatale. Va ricordato che la diagnosi prenatale presenta dei limiti: il Network Europeo "EUROCAT" riporta che l'ecografia ostetrica ha una detection rate del 40% nell'identificare le malformazioni maggiori fetali. Tuttavia, nonostante i suoi limiti, l'ecografia ostetrica ha un ruolo centrale nella diagnosi prenatale ed è, in particolar modo, molto importante nell'identificazione di quelle patologie che possono essere trattate chirurgicamente dopo la nascita. Faremo riferimento in questo lavoro ai difetti della parete addominale anteriore ed alle patologie toraciche. Riportiamo l'esperienza del Centro di ecografia e diagnosi prenatale dell'Ospedale Sant'Anna di Torino. Complessivamente dal 2001 al 2017 sono state diagnosticate 3.757 malformazioni fetali e nel 48,3% dei casi la diagnosi è stata posta entro le 22 settimane di gestazione. Presso la Struttura è messo in atto un percorso diagnostico-assistenziale specifico in caso di riscontro di patologia fetale secondo quanto formalizzato nel PDTA "Gestione delle gravidanze con feto affetto da patologie congenite" in modo

da offrire una assistenza omogenea alle donne che afferiscono al Centro di ecografia che comprende tutte le fasi, dal momento in cui è formulata la diagnosi prenatale al termine della gravidanza all'assistenza al neonato. Sono fornite alla donna/coppia tutte le informazioni circa il significato clinico della malformazione, le opzioni terapeutiche e la gestione clinica della gravidanza e del parto. Vengono programmate, a seconda della patologia fetale diagnosticata, la consulenza genetica, neonatologica e pediatrica ed eventuali ulteriori accertamenti. La diagnosi prenatale è solo l'inizio di un percorso, talora molto difficile, all'interno del quale sono indispensabili: una diagnosi il più possibile corretta, un'informazione il più possibile completa alla donna/coppia, il coinvolgimento di tutte le figure professionali necessarie per una adeguata assistenza a donna e neonato.

### **Abstract**

Most of neonates are well but 3-5% of newborns have congenital defects. Ultrasound plays a central role in screening and prenatal diagnosis. However, prenatal diagnosis has limitations: the European Network "EUROCAT" assesses a detection rate of 40% in identifying fetal malformations by obstetric ultrasound. Despite its limitations, obstetric ultrasound has a central role in prenatal diagnosis and it is very important in identifying pathologies that can be treated by surgery after birth such as abdominal wall defects anterior and thoracic pathologies. We report our experience: from 2001 to 2017 3757 fetal malformations were diagnosed and in 48.3% of these cases the diagnosis was made within 22 weeks of gestation. Fetuses with a diagnosis or suspicion of a fetal anomaly are referred to our center for a more detailed assessment. Following the referral to our center, a detailed ultrasound examination is performed, in order to detect any further fetal structural abnormalities. In case of diagnosis of a fetal anomaly, we inform the woman/couple about the clinical significance of the anomaly detected, the treatment options and the clinical management of pregnancy and delivery. Depending on the fetal pathology diagnosed, we plan a genetic, neonatologist and paediatrician counseling and further investigations. Therefore, prenatal diagnosis is only the beginning of a difficult pathway, within which are essential: a diagnosis as correct as possible, providing the woman/couple with as complete information as possible, the involvement of all professional figures for an appropriate assistance.

## Introduzione

Oggi, grazie alle nuove conoscenze e alle nuove tecnologie, siamo in grado di identificare, in epoca prenatale, alcune patologie fetali che possono essere distinte in due gruppi:

- cromosomiche/geniche;
- strutturali.

Le patologie cromosomiche e geniche possono essere diagnosticate mediante lo studio di tessuti fetali quali chorion, liquido amniotico e sangue fetale. Le anomalie strutturali, invece, possono essere identificate mediante l'ecografia del feto durante la gravidanza e vengono classificate, a seconda della patogenesi di base, in *malformazioni*, *deformazioni*, *disruption* e *displasie*.

Le *malformazioni* sono costituite da un difetto morfologico di un organo, di una parte di organo o di una più ampia regione del corpo, derivante da intrinseche anomalie del processo di sviluppo; il termine "intrinseco" implica che il potenziale di sviluppo dell'embrione/feto presenta anomalie fin dall'inizio (es, onfalocoele, polidattilia).

Il termine *deformazione* si riferisce ad una anomalia di una parte del corpo causata da forze meccaniche che agiscono prima della nascita (es. piede torto). Le forze che causano la deformazione possono essere di natura estrinseca, come le anomalie uterine, oppure intrinseca, come l'oligoidramnios.

La *disruption* è un difetto dovuto alla destrutturazione o interruzione di un normale processo di formazione di un tessuto causata da un'interferenza interna con il processo di sviluppo oppure da un danno vascolare (es. gastroschisi, sindrome da briglia amniotica).

La *displasia* è l'organizzazione o funzione cellulare anormale di un tessuto target in tutte le sedi in cui è presente (es. acondroplasia) <sup>(1)</sup>.

La diagnosi prenatale è ormai disponibile per un'ampia gamma di patologie e questo elenco continua ad allungarsi grazie ai continui progressi della genetica, oggi infatti sono note circa 8000 sindromi genetiche.

Dal punto di vista epidemiologico, la diagnosi prenatale assume grande rilevanza se consideriamo che difetti congeniti, intendendo con questo termine tutte le patologie sopra ricordate, sono presenti nel 3-5% dei neonati.

E' necessario considerare che la diagnosi prenatale può identificare solo una parte dei feti con anomalie. Il Network Europeo "EUROCAT" che raccoglie i dati relativi a 18 Registri delle malformazioni riporta per gli anni 2013-2017 una detection rate del 40% dell'ecografia ostetrica nell'identificare in epoca prenatale i difetti congeniti <sup>(2)</sup>.

La diagnosi prenatale è difficile/impossibile in quanto vi sono:

- condizioni singolarmente rare;
- manifestazioni fenotipiche molto variabili;
- malformazioni che interessano organi e/o strutture che non sono ricercate nell'ecografia di screening oppure non sono valutabili con l'ecografia;
- storia naturale diversa a seconda della malformazione considerata e, per la stessa malformazione, nel singolo caso.

Bisogna, infine, ricordare che la casistica pediatrica è diversa dalla casistica prenatale: i bambini che nascono e sopravvivono sono diversi dai feti osservati con l'ecografia a 12-20 settimane di gravidanza.

In ogni caso, nonostante i suoi limiti, l'ecografia ostetrica ha un ruolo centrale nella diagnosi prenatale ed è, in particolar modo, molto importante nell'identificazione di quelle patologie che possono essere trattate chirurgicamente dopo la nascita. Faremo riferimento in questo lavoro ai difetti della parete addominale anteriore ed alle patologie toraciche.

## **Patologie chirurgiche**

### **1) Difetti della parete addominale anteriore**

I difetti della parete addominale anteriore costituiscono una delle principali malformazioni congenite per le quali è possibile la diagnosi prenatale. Con questo termine si comprende un gruppo eterogeneo di difetti con una caratteristica comune ovvero l'erniazione di uno o più visceri attraverso un difetto della parete anteriore <sup>(3)</sup>. La gastroschisi e l'onfalocele sono i due più comuni difetti della parete ventrale.

### **Onfalocele**

L'onfalocele si presenta come un difetto della parete addominale a livello della linea mediana, in prossimità dell'anello ombelicale, attraverso tale

difetto vi è erniazione del contenuto addominale coperto da una membrana costituita da peritoneo e amnios. I vasi ombelicali si inseriscono tipicamente all'apice del sacco erniario invece di inserirsi sulla parete addominale <sup>(4)</sup>.

La diagnosi di onfalocele può essere effettuata solo a partire da 12 settimane compiute di età gestazionale, dato che l'intestino tenue ernia normalmente nell'ombelico fino alla 12<sup>o</sup> settimana di gestazione; tale condizione si definisce “erniazione fisiologica” e non va confusa con la patologia.

La prevalenza dell'onfalocele varia notevolmente in letteratura da 0,74 a 3,9/10.000 nati, con un rapporto che predilige i maschi (rapporto maschi/femmine 3:2) <sup>(1)</sup>.

L'onfalocele congenito è spesso associato ad altre anomalie: aneuploidie (trisomia 13, 18 o 21) vengono osservate nel 30-40% dei casi ed anomalie multiple, comprese le aberrazioni cromosomiche, sono osservate nel 67-88% dei casi (4).

L'anomalia cromosomica più spesso riscontrata è la trisomia 18 che è presente nell'80% dei feti con onfalocele e malformazioni associate (5); in accordo con quanto riportato in letteratura, anche in un nostro studio, eseguito su casi di onfalocele diagnosticati in epoca prenatale da gennaio 2010 a dicembre 2017, è emerso che l'anomalia del cariotipo più frequentemente associata all'onfalocele è la trisomia 18, riscontrata nel 71,43% dei casi.

In associazione all'onfalocele sono riportate anche anomalie cardiache (nel 50% dei casi), gastrointestinali (nel 40%), genitourinarie, muscolo-scheletriche e del sistema nervoso centrale (6,7).

Inoltre, l'onfalocele può essere associato ad altre anomalie nel contesto di patologie sindromiche, fra le quali la più frequente è la sindrome di Beckwith- Wiedemann.

## **Gastroschisi**

La gastroschisi è invece un difetto paramediano della parete addominale attraverso il quale si osserva l'erniazione di anse intestinali che fluttuano libere nella cavità amniotica, in quanto non avvolte dalla membrana peritoneale. Il difetto di parete è solitamente piccolo (<2 cm) e, nella maggior parte dei casi, localizzato a livello della parete addominale

anteriore, a destra rispetto il cordone ombelicale che quindi si inserisce regolarmente sulla parete addominale fetale (3).

La gastroschisi interessa 2,63-3,09 su 10.000 nati e sembra essere dovuta ad una precoce distruzione di parte della parete addominale anteriore. Fattori di rischio sono rappresentati da: fumo, abuso di sostanze, maltrattamenti in gravidanza <sup>(8)</sup>.

Anomalie associate si riscontrano fra il 7 ed il 30% dei casi, fra cui ritroviamo:

- malrotazioni;
- malformazioni intestinali (atresie e stenosi);
- malformazioni extraintestinali.

Anomalie cromosomiche, invece, all'opposto dell'onfalocele, risultano raramente associate.

Fattori predittivi di complicanze sono la dilatazione delle anse intestinali e le dimensioni del difetto di parete<sup>(8)</sup>.

## 2) **Patologie toraciche**

Vengono diagnosticate mediante il riscontro ecografico di masse occupanti spazio all'interno del torace fetale; il tipo di patologia può essere definito in base all'ecostruttura (anecogena o iperecogena) e alla sede anatomica (monolaterale, bilaterale o centrale) della "massa toracica" (Tabella 1).

Le patologie toraciche più frequenti sono: l'ernia diaframmatica, la malformazione adenomatoide cistica del polmone e l'idrotorace. Meno frequentemente si possono riscontrare: il sequestro polmonare, la cisti broncogena/neuroenterica, l'atresia tracheale/laringea, tumori, ipoplasia polmonare.

### **Ernia diaframmatica**

L'ernia diaframmatica è una condizione che interessa circa 1 su 3.000 nati vivi <sup>(9)</sup>.

È caratterizzata da protrusione dei visceri addominali nella cavità toracica attraverso un difetto diaframmatico, questa condizione può compromettere lo sviluppo dei polmoni provocando ipoplasia ed ipertensione polmonari con aumentata morbilità e mortalità fetali.

La patogenesi non è nota, ma sono state ipotizzate diverse teorie, di cui la più accreditata suggerisce che l'erniazione dei visceri addominali nella cavità toracica sia dovuta a fattori ambientali che comprometterebbero la differenziazione delle cellule mesenchimali durante la formazione del diaframma <sup>(10)</sup>; fra i fattori ambientali ipotizzati vi sono il deficit di vitamina A, l'esposizione a talidomide o anticonvulsivanti <sup>(11)</sup>.

Nel 95% dei casi il difetto diaframmatico è localizzato in sede postero-laterale configurando il quadro clinico di ernia di Bochdalek: fra il 75 ed il 90% dei casi l'erniazione è localizzata in sede postero-laterale sinistra, ma il difetto può anche localizzarsi a destra nel 10-15%, o essere bilaterale nel 5% dei casi. Soltanto nell'1-2% dei casi l'ernia è anteriore o mediale retrosternale (ernia di Morgagni) <sup>(9)</sup>.

Raramente l'ernia diaframmatica può essere dovuta ad *eventratio* del diaframma.

La diagnosi ecografica dell'ernia diaframmatica sinistra è indiretta e si basa sul riscontro di:

- assenza dello stomaco nella sua posizione addominale normale;
- cuore spostato verso il lato destro;
- aree iper-ipoecogene (intestino, lobo sinistro del fegato) nel torace sinistro.

L'erniazione del fegato può essere meglio apprezzata sui piani coronali di sezione grazie al riconoscimento della posizione della vena porta e delle vene epatiche sinistre.

Nel 75% dei casi si associa polidramnios <sup>(12)</sup>.

La diagnosi differenziale va posta con la malformazione adenomatoide cistica, le cisti broncogene ed il sequestro polmonare.

Difetti strutturali associati si riscontrano fra il 25 ed il 75% dei casi: nel 25% dei casi si tratta di malformazioni cardiache, meno frequentemente si associa ad anomalie gastrointestinali, urinarie e del sistema nervoso centrale.

Inoltre nel 10-30% dei casi si associa ad anomalie cromosomiche <sup>(9)</sup>.

La prognosi è associata ad alcuni parametri evidenziabili in epoca prenatale, quali: erniazione del fegato e/o dello stomaco, oligoidramnios, rapporto area polmonare/testa fetale, presenza di cromosomopatie o altre anomalie associate, idrope fetale.

### **Malformazione adenomatoide cistica (CCAM)**

Si tratta di un'anomalia di sviluppo del tessuto polmonare di tipo amartomatoso caratterizzata da eccessiva crescita dei bronchioli terminali con riduzione del numero degli alveoli <sup>(13)</sup>.

È una malformazione rara con incidenza di 1 su 5.000 nati vivi. Si sviluppa durante il periodo "pseudoghiandolare" (7-16 settimane di età gestazionale) ed è stata ipotizzata una possibile associazione con anomalie geniche (HOX B-5, FGF-7, PDGFB gene) <sup>(12,13)</sup>. La diagnosi in genere viene posta a 25-26 settimane di età gestazionale. Nel 70% dei casi la lesione è monolaterale.

Si può associare a compressione esofagea con conseguente riduzione della deglutizione e quindi polidramnios. La storia naturale della malformazione adenomatoide cistica è imprevedibile, in quanto può crescere o regredire (la regressione avviene nel 15-50% dei casi. La prognosi è spesso determinata dall'effetto massa sulle strutture circostanti; lo sviluppo di ascite e idrope fetale sono segni prognostici sfavorevoli <sup>(12)</sup>.

Si può associare inoltre ad anomalie renali (agenesia renale o displasia renale) e gastrointestinali (atresia intestinale). Non si associa, invece, ad un aumento del rischio di cromosomopatie <sup>(13)</sup>.

### **Idrotorace**

L'idrotorace o versamento pleurico congenito fetale può essere isolato o presentarsi in associazione a edema generalizzato e ascite. L'incidenza è di circa 1 su 15.000 gravidanze. L'accumulo di liquidi può essere monolaterale o bilaterale. È stata riportata una mortalità superiore al 50% in quanto può verificarsi compressione polmonare con conseguente ipoplasia polmonare <sup>(12)</sup> oppure evoluzione in idrope fetale.

### **La nostra esperienza**

Riportiamo l'esperienza del Centro di ecografia e diagnosi prenatale dell'Ospedale Sant'Anna.

Complessivamente dal 2001 al 2017 sono state diagnosticate 3.757 malformazioni fetali, di cui nel 48,3% dei casi la diagnosi è stata posta entro le 22 settimane di età gestazionale (Tabella 2).

Dal 2010 al 2017 sono stati diagnosticati 80 casi di difetti di parete di cui 58 casi di onfalocele, 12 casi di gastroschisi e 10 casi di altre anomalie. L'onfalocele si è presentato in associazione ad altre malformazioni nel 72,4% dei casi, mentre la gastroschisi si è presentata sempre come un difetto isolato. Quasi tutti i casi di difetti di parete (79 su 80) sono stati diagnosticati entro le 22 settimane di età gestazionale (Tabella 3).

Patologie polmonari sono state identificate in 74 feti; in particolare sono stati diagnosticati 55 casi di ernia diaframmatica, 25 casi di CCAM, 28 casi di idrotorace e 21 casi di altre patologie. L'ernia diaframmatica si è presentata in associazione ad altre anomalie nell'87% dei casi e nel 58% dei casi la diagnosi è stata posta entro le 22 settimane di età gestazionale. La CCAM invece è risultata sempre isolata tranne che in un caso e nell'88% dei casi è stata diagnosticata entro le 22 settimane. L'idrotorace invece si è presentato in associazione ad altre anomalie nel 71% dei casi e nel 68% dei casi la diagnosi è stata posta entro le 22 settimane (Tabella 4).

Presso la Struttura Semplice Dipartimentale (SSD) di Ecografia Ostetrica-Ginecologica e Diagnosi Prenatale dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino è messo in atto un percorso diagnostico-assistenziale specifico in caso di riscontro di patologia fetale secondo quanto formalizzato nel PDTA "Gestione delle gravidanze con feto affetto da patologie congenite". In tal modo è offerta una assistenza omogenea a tutte le donne che afferiscono al Centro di ecografia che comprende tutte le fasi dal momento in cui è formulata la diagnosi prenatale al termine della gravidanza all'assistenza al neonato.

In caso di conferma diagnostica di patologia fetale, vengono fornite alla donna/coppia tutte le informazioni circa il significato clinico della patologia diagnosticata, le opzioni terapeutiche e la gestione clinica della gravidanza e del parto.

Sono programmate, a seconda della patologia fetale diagnosticata, la consulenza genetica, eventuali ulteriori accertamenti (studio del cariotipo fetale, indagini genetiche addizionali, indagini infettivologiche, ecocardiografia fetale, RM fetale) e la consulenza con il medico specialista pediatra della disciplina inerente la malformazione diagnosticata.

Viene inoltre sempre garantito un percorso di supporto psicologico alla donna/coppia in tutte le fasi diagnostico-assistenziali.

Nel caso la donna richieda, dopo l'esito degli accertamenti e delle consulenze, di interrompere la gravidanza ai sensi della Legge 194/78, si procede alla prenotazione del ricovero per l'interruzione di gravidanza<sup>(14)</sup>.

Nel caso la donna decida di proseguire la gravidanza, la modalità di espletamento del parto ed il timing vengono valutate con approccio multidisciplinare da un'équipe di ginecologi-ostetrici, neonatologi, anestesisti e specialisti pediatri (cardiologo, cardiocirurgo, chirurgo, urologo, neurochirurgo, a seconda della patologia di cui è affetto il feto)<sup>(15)</sup>.

La prognosi delle malformazioni fetali è condizionata da vari fattori fra cui l'epoca gestazionale al momento della diagnosi, la presenza di anomalie associate (vanno escluse, pur considerando i limiti della diagnostica prenatale, patologie sindromiche ed anomalie del cariotipo) e l'assistenza al neonato<sup>(16,17)</sup>.

La diagnosi prenatale è solo l'inizio di un percorso, talora molto difficile, all'interno del quale sono indispensabili diversi elementi: una diagnosi il più possibile corretta, un'informazione il più possibile completa alla donna/coppia ed il coinvolgimento di tutte le figure professionali necessarie per una adeguata assistenza alla donna ed al feto/neonato che inizia durante la gravidanza ma deve continuare fino al termine della stessa, qualunque sia la scelta della donna.

## BIBLIOGRAFIA

1. Leite JM, Granese R, Jeanty P, Herbst SS. *Sindromi fetali*. In “Callen, Ecografia in ostetricia e ginecologia”, 2009: 112-180, Elsevier Srl, Trento
2. *Prenatal diagnosis of 18 selected congenital anomaly subgroups for registries with complete data from 2013 to 2017*. In “EUROCAT european surveillance of congenital anomalies”. <http://www.eurocat-network.eu>
3. Torres US, Portela-Oliveira E, Braga Fdel C, Werner H Jr, Daltro PA, Souza AS. *When Closure Fails: What the Radiologist Needs to Know About the Embryology, Anatomy, and Prenatal Imaging of Ventral Body Wall Defects*. *Seminars Ultrasound, CT and MRI*. 2015; 36:522-536
4. Gamba P, Midrio P. *Abdominal wall defects: Prenatal diagnosis, newborn management, and long- term outcomes*. *Semin Pediat Surgery*. 2014; 23: 283-290
5. Prefumo F, Izzi C. *Fetal abdominal wall defects*. *Best Pract Res Cl Ob* 2014; 28: 391-402
6. Agarwal R. *Prenatal Diagnosis of Anterior Abdominal Wall Defects: Pictorial Essay*. *Ind J Radiol Imag*. 2005;15:3:361-372
7. Wilson RD, Johnson MP. *Congenital Abdominal Wall Defects: an update*. *Fetal Diagn Ther*. 2004;19:385-389
8. Geslin D, Clermidi P, Gatibelza ME, BouSSION F, Saliou AH, Le Manac'h Dove G, Margaryan M, De Vries P, Sentilhes L, Levard G, Lardy H, Arnaud A, Leclair MD, Podevin G, Schmitt F. *What prenatal ultrasound features are predictable of complex or vanishing gastroschisis? A retrospective study*. *Prenatal Diag*. 2017; 37:168-175
9. Kosiński P, Wielgoś M. *Congenital diaphragmatic hernia: pathogenesis, prenatal diagnosis and management - literature review*. *Ginekol Pol*. 2017;88:24-30
10. Slavotinek AM. *The genetics of common disorders - congenital diaphragmatic hernia*. *Eur J Med Genet*. 2014;57:418-423
11. Beurskens LW, Schrijver LH, Tibboel D, Wildhagen MF, Knapen MF, Lindemans J, de Vries J, Steegers-Theunissen RP. *Dietary vitamin A intake below the recommended daily intake during pregnancy and the risk of congenital diaphragmatic hernia in the offspring*. *Birth Defects Res A*. 2013;97:60-66
12. Wladimiroff JW, Cohen-Overbeek TE, Laudy JAM. *Valutazione ecografica del torace fetale*. In “Callen, Ecografia in ostetricia e ginecologia”, 2009: 493-509, Elsevier Srl, Trento
13. Sfakianaki AK, Copel JA. *Congenital cystic lesions of the lung: congenital cystic adenomatoid malformation and bronchopulmonary sequestration*. *Rev Obstet Gynecol*. 2012;5:85-93
14. Garofalo G, Garofalo A, Sochirca O, Alemanno MG, Pilloni E, Biolcati M, Muccinelli E, Viora E, Todros T. *Maternal outcomes in first and second trimester termination of pregnancy: which are the risk factors?* *J Perinat Med*. 2018;46:373-378
15. Sciarrone A, Teruzzi E, Pertusio A, Bastonero S, Errante G, Todros T, Viora E. *Fetal midgut volvulus: report of eight cases*. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29:1322-1327
16. Viora E, Zamboni C, Mortara G, Stillavato S, Bastonero S, Errante G, Sciarrone A, Campogrande M. *Trisomy 18: Fetal ultrasound findings at different gestational ages*. *Am J Med Genet A*. 2007;143A:553-557
17. Viora E, Sciarrone A, Bastonero S, Errante G, Campogrande M. *Prenatal diagnosis of isolated unilateral pulmonary agenesis in the second trimester*. *Ultrasound Obst Gyn*. 2002;19:206-207

<b>Posizione</b>	<b>Ecostruttura</b>	<b>Patologia</b>
<b>Monolaterale</b>	Anecogena	Ernia diaframmatica sinistra
		CCAM macrocistica
		Idrotorace
	Iperecogena	CCAM microcistica
		Sequestro polmonare
		Ernia diaframmatica destra
<b>Bilaterale</b>	Anecogena	Idrotorace bilaterale
	Iperecogena	Atresia tracheale/laringea
<b>Centrale</b>	Anecogena- ipoecogena	Ernia diaframmatica
	Iperecogena	Tumori mediastinici

*Tabella 1. Criteri riassuntivi per la diagnosi ecografica delle patologie polmonari fetali.*

<b>Anno</b>	<b>N° gravidanze con anomalia del feto</b>
2001	112
2002	131
2003	155
2004	149
2005	138
2006	141
2007	166
2008	174
2009	195
2010	169
2011	175
2012	191
2013	260
2014	347
2015	414
2016	421
2017	419
<b>Totale</b>	<b>3.757</b>

*Tabella 2. Numero di gravidanze con anomalia fetale diagnosticate presso il Centro di Ecografia dell'Ospedale Sant'Anna nel periodo 2001-2017.*

<b>DIFETTO</b>	<b>TOTALE</b>	<b>Associato ad altre anomalie</b>	<b>Diagnosi ≤ 22 settimane</b>
Onfalocele	58	42 (72,4%)	58
Gastroschisi	12	-	11
Altro	10	2	10
<b>Totale</b>	<b>80</b>	<b>44</b>	<b>79</b>

*Tabella 3. Difetti di parete addominale fetale diagnosticati presso il Centro di Ecografia dell'Ospedale Sant'Anna nel periodo 2001-2017.*

<b>DIFETTO</b>	<b>TOTALE</b>	<b>Associato ad altre anomalie</b>	<b>Diagnosi ≤ 22 settimane</b>
Ernia diaframmatica	<b>55</b>	<b>48</b>	<b>32</b>
CCAM	<b>25</b>	<b>1</b>	<b>22</b>
Idrotorace	<b>28</b>	<b>20</b>	<b>19</b>
Altro	<b>21</b>	<b>17</b>	<b>18</b>
<b>Totale</b>	<b>74</b>	<b>38</b>	<b>59</b>

*Tabella 4. Patologie polmonari fetali diagnosticate presso il Centro di Ecografia dell'Ospedale Sant'Anna nel periodo 2001-2017.*

## I MARCATORI TUMORALI CIRCOLANTI: SONO ANCORA UTILI NELL'ONCOLOGIA MODERNA?

*Alessandro Comandone, Antonella Boglione,  
Tiziana Comandone\*, Paola Bergnolo*

SC Oncologia Ospedale Humanitas Gradenigo Torino

\*Servizio di Farmacia Ospedaliera IRCCS Candiolo

Via San Pancrazio 111, 10040 Pianezza (TO)

Mail: alessandro.comandone@gradenigo.it

Parole chiave: *Marcatore tumorale circolante*

*Oncologia*

*Appropriatezza*

*Biopsia liquida*

Keywords: *Serum tumor markers*

*Oncology*

*Appropriateness*

*Liquid biopsy*

### **Riassunto**

I marcatori tumorali (MT) sono sostanze che sono prodotte direttamente dalle cellule tumorali o indirettamente dai tessuti sani circostanti per l'interazione della neoplasia con l'organismo ospite. La maggior parte dei MT sono prodotti sia dalle cellule normali che dai tessuti tumorali. I MT possono essere: peptidi, proteine, glicoproteine o mucoproteine, ormoni ectopici e piccole molecole ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ). Molti MT vennero scoperti tra gli anni '70, '80 del XX secolo. Dopo tale periodo nessun nuovo marcatore di concreta utilità è stato identificato. Nessun MT ha un ruolo importante nel descrivere la storia naturale del tumore: screening, diagnosi precoce, monitoraggio della malattia durante la terapia o durante il follow-up. Il PSA è l'unico MT utilizzato nello screening della popolazione generale, anche se alcune pubblicazioni mettono in dubbio tale ruolo. Purtroppo ad oggi l'eccessivo impiego dei marcatori tumorali non ha garantito un risultato sugli esiti fondamentali della prevenzione e diagnosi delle malattie tumorali: mortalità, morbilità e qualità di vita. Al contrario l'uso inadatto dei MT è

causa sia di preoccupazione dei pazienti che di ingenti costi economici. Nuove ricerche scientifiche hanno dimostrato come la biopsia liquida di DNA circolante o frammenti di cellule possa essere identificata come marker biomolecolare e genetico di specifiche neoplasie. Ad oggi la biopsia liquida è limitata a studi clinici e rappresenta un valido strumento nell'analisi di laboratorio. Per impedire l'uso inappropriato della biopsia liquida come è avvenuto per i MT, è richiesto la pubblicazione e la condivisione di specifiche linee guida.

### **Abstract**

The circulating markers (TM) are substances related to the tumor growth secreted by the tumor cells either by the normal tissues stimulated by the tumor invasion. They can be a sign of cancer or of certain non-cancerous conditions. Most tumor markers are made by both normal and cancer cells. Tumoral markers can be peptides, proteins, glycoproteins or mucoproteins, ectopic hormones and small molecules ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ). Many of these molecules were discovered in 1970-1980's; nowadays no new TM are available. None of TM has a completely role in the tumor course from screening, to early diagnosis, from the disease monitoring during therapy to follow-up. PSA is the unique TM useful in the screening of general population, even some publications deny such a role. The wide use of TM never demonstrated to reduce mortality either morbidity of neoplastic disease. Quality of life can be worsened by the inappropriate use of TM. Inappropriate use is cause of economical waste and anxiety for the patient. Some new fields of research involve the liquid biopsy of circulating DNA or cell fragments as biomolecular and genetic markers in specific tumors. Nowadays liquid biopsy should be restricted to research studies and performed in well skilled laboratory. To avoid the improper use of liquid biopsy as happened for TM, specific guidelines are requested.

## I MARCATORI TUMORALI CIRCOLANTI

La definizione di marcatore tumorale (MT) o indicatore biologico di neoplasia si riferisce a sostanze che, prodotte direttamente dalle cellule tumorali o indirettamente da tessuti per l'interazione della neoplasia con l'organismo ospite, inviano un segnale dell'esistenza e dello sviluppo del tumore<sup>(1)</sup>.

La sostanza definita marcatore tumorale può essere prodotta sia dalle cellule normali che dai tessuti tumorali mancando dunque di una specificità assoluta<sup>(1)</sup>.

I MT circolanti appartengono a varie classi biochimiche e possono essere classificati in base alla loro natura (peptidi, proteine, glicoproteine, oligoelementi) o prendono in considerazione il grado di associazione con le neoplasie e i rapporti dinamici della cellula neoplastica con l'ospite<sup>(1,2,3)</sup>.

Sulla base di tale identificazione distingueremo<sup>(1)</sup>:

- marcatori oncofetal (CEA e ALFAFETOPROTEINA);
- prodotti di differenziazione tessuto specifici ( $\beta$ -HCG, PSA);
- marcatori di attività cellulare (TPA);
- marcatori enzimatici (fosfatasi alcalina, NSE, LDH);
- marcatori mucinici o associati al tessuto tumorale (CA 19.9, CA 125, CA 15.3);
- proteine normali (ACTH, PTH Melatonina, ADH);
- oligoelementi ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ).

È interessante rilevare come, in una visione storica della Medicina, i maggiori sforzi prodotti alla ricerca di marcatori tumorali si concentrino soprattutto negli anni 60', 70', 80' del XX secolo, lasciando poi questo capitolo incompiuto con l'avvento del nuovo millennio<sup>(1,2,3)</sup>.

Infatti cronologicamente riconosciamo tempi differenti per la scoperta o il brevetto dei MT circolanti classici ma tutti concentrati nella seconda metà del 1900, mentre con il 2000 si apre l'era della ricerca sulle cellule, del DNA e del RNA circolante, abbandonando la ricerca sui MT biochimici classici e relegando il loro impiego alla pratica clinica quotidiana.

Nella Tabella 1 riproduciamo la cronologia dei marcatori<sup>(4)</sup>:

MARCATORE	TUMORE	ANNO DI SCOPERTA O DI BREVETTO
ALFAFETO	fegato, testicolo	1964
CEA	intestino	1965
$\beta$ -HCG	tumori genitali	1972
NSE	microcitoma	1975
PSA	prostata	1979
CA 19.9	pancreas, colon,	1979
CA 125	ovaio	1981
CA 15.3	mammella	1984
SCC	polmone, esofago	1987

Tabella 1. Alcuni marcatori tumorali, sede del tumore e anno di scoperta.

Il diminuito interesse per la ricerca di nuovi MT è legato ad alcune debolezze nella loro identificazione e nel loro impiego.

Infatti un MT ottimale dovrebbe<sup>(1,2,4)</sup>:

- essere specifico per un solo tipo di tumore;
- avere un'alta specificità e sensibilità per la crescita tumorale e la progressione della neoplasia;
- correlarsi con il variare del volume del tumore, incrementando quando il volume progredisce e diminuendo quando la neoplasia regredisce in risposta ad una terapia;
- mantenere le stesse caratteristiche biologiche e biochimiche nelle varie fasi della malattia;
- possedere un'emivita sierica relativamente breve per evidenziare una stretta correlazione con le variazioni del volume tumorale;
- possedere infine un triplice livello soglia<sup>(3,4)</sup>:
  - a) di normalità sulla base della distribuzione del MT nei soggetti sani;
  - b) di patologia sulla base della distribuzione del MT nei soggetti affetti da malattia infiammatoria o displastica;
  - c) di allarme sulla base della distribuzione nei soggetti affetti da malattia tumorale accertata<sup>(5)</sup>.

Purtroppo molto frequentemente i tre livelli soglia si confondono creando molte incertezze nella loro interpretazione. Non è infatti infrequente che una neoplasia scarsamente differenziata, cioè altamente aggressiva, non produca

un marcatore specifico, mentre non è eccezionale che processi infiammatori e iperplastici possono assumere livelli di allarme del marcatore, come ad esempio il PSA nelle prostatiti o nelle iperplasie benigne<sup>(5)</sup>.

In linea del tutto teorica un clinico richiederebbe al MT una risposta precisa nella diverse situazioni di diagnosi e di malattia<sup>(1,2,4)</sup>:

- nello screening della popolazione generale per distinguere soggetti sani da soggetti malati con un esame di alta specificità e di basso costo;
- nella diagnosi precoce a fronte di sintomi iniziali o ancora subclinici;
- alla diagnosi certa di tumore con un significato prognostico e predittivo di risposta alla terapia;
- nelle varie fasi di malattia per definire il volume del tumore e la risposta ai trattamenti
- nella diagnosi precoce di ricaduta.

Nessun MT ad oggi soddisfa tali richieste e dunque può essere utilizzato da solo per concretizzare decisioni terapeutiche. Nella tabella 2 esemplifichiamo alcuni punti di forza e di debolezza dei MT più conosciuti<sup>(1-10)</sup>.

MARCATORE	STRUTTURA	PM	TUMORI	ALTRE CONDIZIONI	SPECIFICITA'
CEA	Glicoproteina Policloneale	200 kD	Colonretto Stomaco Pancreas Mammella NSCLC	RCUE Crohn Diverticolite Cirrosi Pancreatiti Fumatori	Ca colon Stadio A 20% Stadio B 45% Stadio C 60% Stadio D 75%
ALFAFETO	Glicoproteina Policloneale	67 kD	HCC Non seminoma	Cirrosi Epatiti Emocromatosi Atassia teleangectasia	HCC: Stadio 1: 18% Stadio 2: 58% Stadio 3: 87%
CA 125	Glicoproteina Monoclonale	500-1000 kD	Ovaio sieroso Utero Ca Peritoneali	Endometriosi Sierositi Gravidanza	Ovaio 85% Cervice 7% Endometrio 48%

Tabella 2. Alcuni esempi di marcatori tumorali circolanti.

MARCATORE	STRUTTURA	PM	TUMORI	ALTRE CONDIZIONI	SPECIFICITA'
Ca 15.3	Glicoproteina monoclonale	290 kD	Mammella Ovaio Vie Biliari NSCLC	Epatiti M.Autoimmuni Cirrosi	Mammella Stadio 1 25-35% Mts ossee 50% Mts polmonari 65% Mts epatiche 80%
PSA	Glicoproteina	PSA legato 80kD PSA free 33 kD	Prostata	Prostatiti IPB	Prostata Stadio A 58% Stadio D 90%
HCG	Ormone glicoproteico Tessuto sincizio trofoblastico	45 kD	Testicolo Germinali ovaio Malattie del Trofoblasto	Gravidanza	Testicolo Stadio 1 65% Stadio 2 80% Stadio 4 95%

Tabella 3. Alcuni esempi di marcatori tumorali circolanti.

Nelle tabelle 2 e 3 si riassumono alcuni esempi dei marcatori tumorali più utilizzati in clinica oncologica, delle loro caratteristiche strutturale e molecolare, delle patologie non tumorali in cui si esprimono, dei tumori in cui possono essere utilizzati o ritrovati, delle specificità nei diversi stadi della neoplasia. Se ne deduce una bassa specificità, una sensibilità media e un'affidabilità che esclude la loro applicazione in modo acritico nelle varie neoplasie e nelle diverse fasi delle stesse.

Nella successiva tabella 4 analizziamo il possibile ruolo di alcuni MT in differenti neoplasie e nelle diverse fasi della stessa<sup>(1-11)</sup>.

TUMORE	SCREENING	DIAGNOSI	STAGING	FOLLOW UP	VALUTAZIONE TERAPIA
TESTICOLO	NESSUNO	ALFAFP,HCG,LDH	ALFAFP,HCG,LDH	ALFAFP,HCG,LDH	ALFAFP,HCG,LDH
PROSTATA	PSA (+/-)	PSA	PSA (+/-)	PSA	PSA
COLONRETTO	NESSUNO	CEA(+/-)	CEA(+/-)	CEA	CEA (+/-)
OVAIO	NESSUNO	CA 125(+/-)	CA 125	CA 125	CA 125
MAMMELLA	NESSUNO	NESSUNO	CA 15.3	CA 15.3	CA 15.3(+/-)
STOMACO	NESSUNO	NESSUNO	NESSUNO	NESSUNO	NESSUNO
PANCREAS	NESSUNO	GICA	GICA (+/-)	GICA (+/-)	GICA(+/-)
HCC	NESSUNO	ALFAFETO	ALFAFETO(+/-)	ALFAFETO	ALFAFETO(+/-)

*Tabella 4. Utilità dei marcatori sierici nei diversi tumori.*

Come bene si evidenzia, tranne il PSA, relativamente al quale vi sono peraltro molti dubbi, nessun marcatore può essere impiegato nello screening di popolazione<sup>(5,12)</sup>. Associati ad esami radiologici, endoscopici e biotipici i MT possono supportare la fase diagnostica in alcune forme neoplastiche (colon retto, prostata, testicolo, pancreas, epatocarcinoma). La determinazione di base sarà utile nel prosieguo della terapia: se il MT aumenta si dovrà presumere una inefficacia della terapia. Se diminuisce servirà a quantificare la risposta. Nel follow-up il marcatore, già rilevato positivo alla diagnosi, diventa molto utile per diagnosticare eventuali riprese di malattia e intraprendere degli esami radiologici o endoscopici per verificare l'esistenza di una ricaduta. Anche in questa situazione però l'utilizzo del marcatore va valutata con equilibrio e saggezza<sup>(1,3,4)</sup>.

Non sempre un incremento del MT sottende una ripresa di malattia. In caso di riscontro di valore soglia o di allarme di MT, l'esame va sempre ricontrollato a distanza di circa un mese per ridurre il rischio di falso positivo o di un più banale errore di laboratorio<sup>(1,2,3,4,12)</sup>.

Al contrario, in alcune situazioni, l'incremento di un marcatore può essere predittivo di ricaduta, ma la capacità di anticipare la diagnosi di ripresa evolutiva viene inficiata della minore sensibilità dei mezzi radiologici nel

conformare tale sospetto. Anche in questo caso il PSA rappresenta un esempio paradigmatico.

Dopo prostatectomia radicale il livello di PSA determinabile ritenuto ottimale è nell'ambito dei centesimi di punto di ng/ml<sup>(13)</sup>.

L'incremento del valore soglia nell'ambito dei decimi di ng/ml crea molta incertezza, che prendono un nome specifico e che hanno già fatto produrre grandi quantità di letteratura. Ci si trova infatti di fronte alla cosiddetta "progressione biochimica" durante la quale abbiamo solo l'incremento del marcatore senza un segno clinico o radiologico certo di progressione di malattia. La progressione biochimica ha indotto decisioni cliniche differenti a seconda del periodo temporale, dell'utilizzo di mezzi diagnostici sofisticati in grado di intercettare la possibile ripresa di malattia o la pianificazione di interventi terapeutici precoci volti ad anticipare la comparsa di malattia volumetricamente misurabile e potenzialmente pericolosa<sup>(4,13)</sup>. Nessuno di questi atteggiamenti è supportato da evidenze scientifiche certe e in molte occasioni si basano solo sull'opinione del clinico.

Si può infatti adottare una scelta di solo monitoraggio sierico del PSA, oppure di utilizzo della PET-TC con Gallio 68 PSMN o Colina nel tentativo di diagnosticare piccoli focolai di malattia, a vere decisioni terapeutiche quali la radioterapia della regione pelvica nell'ipotesi che la ricaduta sia avvenuta nelle sedi di intervento, alla ormonoterapia guidata dal solo valore del MT. Le difformità della scelta stanno a testimoniare un imbarazzo del clinico di fronte ad un anticipo diagnostico realizzatosi con il PSA, ma non confermato con i normali esami radiologici<sup>(14)</sup>. In tutte le altre neoplasie il solo aumento del marcatore non autorizza ad intraprendere un trattamento senza la conferma radiologica o biptica di una ripresa evolutiva. Nel carcinoma della prostata è invece permesso<sup>(14)</sup>.

In queste situazioni si applicano criteri dinamico quantitativi in cui ogni valore del MT viene correlato ai riscontri precedenti. Un primo approccio della valutazione quantitativa è rappresentato dall'analisi delle variazioni percentuali tra determinazioni successive del MT<sup>(1,4)</sup>.

L'approccio è molto empirico pur avendo una sua applicabilità, ma è difficile definire quanto la variazione del marcatore sia legato a maggiore o minore attività della neoplasia.

Alla variazione percentuale può essere contrapposto il calcolo della differenza critica che esprime la variazione tra prelievi successivi dovuti ad aumentata o diminuita attività della malattia. I criteri matematici adottati in

questa analisi sono il tempo di dimezzamento e il tempo di duplicazione di un MT<sup>(4)</sup>.

I tempi di dimezzamento vengono calcolati in una precisa sequenza temporale per valutare in tempi brevi la risposta ad una terapia sia essa chirurgica, radiante o medica di un tumore. I MT più affidabile in questa analisi sono  $\beta$ -HCG e ALFAFETO applicati nei tumori germinali<sup>(14)</sup>.

Nella tabella 5 riportiamo i tempi di dimezzamento.

MARCATORE	TUMORE	$t_{1/2}$
$\beta$ -HCG	genitali	1 giorno dopo chirurgia
		3 giorni dopo chemioterapia
ALFAFETO	genitali	6 giorni dopo chirurgia
		7 giorni dopo chemioterapia
PSA	prostata	2-3 giorni dopo chirurgia
CEA	colon retto	10 giorni dopo chirurgia
Ca125	ovaio	10 giorni dopo chirurgia

Tabella 5. Alcuni esempi di marcatori, sede del tumore, tempo di dimezzamento ( $t_{1/2}$ ).

I limiti che abbiamo cercato di definire nell'impiego dei MT rende assolutamente necessario un loro impiego razionale e appropriato nella pratica clinica, per evitare sprechi di risorse, usi impropri, falsi positivi che aumentano l'ansia del malato e la necessità di esami supplementari ancora più costosi e di incerta interpretazione<sup>(1,3,4)</sup>.

Si riconosce infatti un livello di prescrizione di marcatori tumorali molto superiore a quanto atteso sulla base delle linee guida sul loro impiego. Il livello di inappropriatazza per eccesso è dunque molto elevato e trova la sua spiegazione dal timore di non effettuare una diagnosi e di conseguenza di essere esposti a rivendicazioni medico legali<sup>(15)</sup>.

Questa situazione che viene a configurarsi come "medicina di difesa" è consolidata in molte nazioni ed è di difficile eradicazione<sup>(1,15)</sup>.

Esiste poi una iperprescrizione anche nel follow-up della malattia neoplastica nel tentativo di intercettare una ricaduta di malattia prima delle sue manifestazioni cliniche. L'esempio più eclatante è rappresentato dal PSA dopo prostatectomia o radioterapia esclusiva sulla prostata o durante la terapia medica per il carcinoma della prostata metastatico. In molti casi è il paziente stesso che effettua controlli ripetuti all'insaputa del medico

assegnando a modeste oscillazioni del marcatore significati negativi di progressione di malattia, con inevitabile aumento del livello dell'ansia<sup>(13,15)</sup>.

Purtroppo ad oggi i marcatori tumorali e il loro impiego troppo ampio non hanno garantito un pari risultato sugli End Point fondamentali nella prevenzione e nella diagnosi delle malattie tumorali: mortalità, morbilità e qualità di vita. Anzi, al contrario, un uso inappropriato del PSA ha condotto ed una iperdiagnosi di Ca prostatico con conseguenti terapie anche in soggetti che per caratteristiche biologiche della malattia o per l'età del paziente non avrebbero mai manifestato la malattia o non sarebbero deceduti a causa della stessa. Purtroppo si constata che nel corso dei decenni le linee guida sui MT pur modificate, modernizzate e semplificate non vengono adeguatamente seguite e l'inappropriatezza è ancora molto diffusa<sup>(15)</sup>. Resta infine il quesito di fondo con cui abbiamo aperto questa pubblicazione. Con l'evoluzione delle conoscenze in Oncologia, con il progredire delle metodiche diagnostiche di biologia molecolare e di genetica applicata, i MT circolanti classici continueranno ad avere un loro ruolo o saranno sostituiti da sistemi di diagnosi più moderni e affidabili.<sup>(1,4,15)</sup>

Sicuramente, come in tutti i campi della medicina anche in questo ambito si prevedono evoluzioni in tempi non lontani. Ma, per evitare gli errori commessi con i MT circolanti occorrerà definire il ruolo e i limiti di queste metodiche assai più complesse e inevitabilmente più costose. Facciamo riferimento soprattutto alla biopsia liquida e alla ricerca del DNA circolante<sup>(16-22)</sup>. La base biologica di queste ricerche si basa sulla conoscenza della crescita e diffusione della neoplasia in un organismo. Il tessuto tumorale cresce in una prima fase a livello locoregionale ma assai precocemente le cellule rompono la membrana basale del tessuto di origine ed entrano nel circolo ematico<sup>(16,17,18,20)</sup>. Successivamente stravasano dal circolo andando a colonizzare organi anche lontani dal tumore primitivo e là sviluppano le metastasi secondo la storica teoria del seed & soil<sup>(16,17,20)</sup>. È dunque presumibile, e ora dimostrato, che una quota di cellule possa essere ritrovata e isolata mentre circola nel letto sanguigno. Il prelievo di una quota di sangue e l'isolamento di queste cellule o di frammenti delle stesse può offrire importanti informazioni sull'andamento della neoplasia<sup>(16-22)</sup>.

La finalità attribuita alla c.d. biopsia liquida è di usare un test ripetibile e meno invasivo che offra le stesse informazioni della biopsia tessutale<sup>(20,22)</sup>.

I vantaggi sono la ripetitività, la bassa invasività, i minori costi rispetto alla biopsia di un tessuto solido, il campionamento contemporaneo dello stesso tumore<sup>(20,21,22)</sup>.

Con la biopsia liquida si misurano proteine o acidi nucleici associati al tumore, marcatori cellulari e cellule circolanti o frazioni delle stesse<sup>(20,22)</sup>.

Sicuramente la metodica va validata su grandi numeri, va concentrata in laboratori con sufficiente expertise e va monitorizzata con verifiche intralaboratorio e interlaboratorio per accertarne la riproducibilità e l'affidabilità.

La validità clinica della biopsia liquida va verificata in popolazioni di pazienti e in stadi clinici di malattia differenti, per giungere a distinguere per esempio i responder ad una terapia dai non responders. L'utilità clinica verrà invece verificata nel tempo perché occorre confermare che la biopsia liquida determini un miglioramento nella diagnosi e nei risultati terapeutici rispetto al periodo in cui tale metodica non esisteva<sup>(16,17,18,20,22)</sup>.

Al momento attuale la biopsia liquida è ancora una metodica da riservare a studi controllati e deve essere ristretta a centri di riferimento.

Non vi sono al presente evidenze che dimostrino un'utilità della biopsia liquida nello screening di patologie neoplastiche o nell'anticipo diagnostico anche perché la quota circolante di cellule è proporzionale alla massa neoplastica esistente. Un tumore di pochi millimetri difficilmente rilascerà quote di DNA circolante sufficienti per essere dosate. La biopsia liquida può avere un ruolo nella malattia localizzata ma già di volume critico e sicuramente nel monitoraggio della risposta nella malattia metastatica definendo la riduzione del volume circolante di cellule neoplastiche, la selezione di sotto popolazioni, la risposta alla terapia. Non è utile invece nel definire la malattia minima residua<sup>(16,17,20,22)</sup>.

Potrebbe avere infine un ruolo per definire una diagnosi di ricaduta clinica<sup>(22)</sup>.

È dunque una metodica promettente ma ancora da precisare nel suo ruolo specifico.

In conclusione in questo articolo abbiamo cercato di delineare il ruolo attuale della determinazione dei MT circolanti nella ricerca e nella pratica clinica quotidiana. Ribadiamo come più di cinquanta sostanze sono state più o meno propriamente definite MT e applicate nella clinica di tutti i giorni. Ma purtroppo dopo gli anni '90 del secolo scorso la ricerca in questo campo ha segnato il passo, riconoscendo pregi e limiti dei marcatori sierici.

In origine si sperava che il tumore fosse un'entità molto diversa dai tessuti normali con una biochimica cellulare precipua che venisse rappresentata da MT molto specifici e molto sensibili. Purtroppo tale convinzione è andata perdendo di concretezza<sup>(1,4)</sup>. Oggi sappiamo che esistono differenze tra

cellule normali e neoplastiche, ma spesso sono di minima entità e non caratterizzabili solamente con MT circolanti<sup>(4)</sup>. Possiamo di certo dire che nessuno dei MT disponibili abbia uno spettro di impiego totale su tutto l'arco di sviluppo di una malattia tumorale. Non esiste infatti alcuna sostanza che sia utile nello screening, nella diagnosi precoce, nel follow-up<sup>(1,2,3,4)</sup>. Migliori certezze si possono avere, soprattutto per alcune sostanze, nel monitoraggio della terapia. In tempi di terapia a bersaglio molecolare e di immunoterapia i MT circolanti rivestono ancora un ruolo, soprattutto in alcune patologie, se supportati da esami più approfonditi quali esami radiologici, di medicina nucleare, endoscopici che devono sempre essere richiesti come adeguato approfondimento di indagine<sup>(1,2,4)</sup>. La biopsia liquida è promettente ma al momento va riservata a studi clinici e ristretta a centri di ricerca di sicura esperienza. Infine sia oggi per i MT, sia nel futuro per la biopsia liquida è necessario un uso appropriato che eviti sprechi e incongrue applicazioni. La scrittura, la diffusione e l'implementazione di specifiche linee guida condivise è dunque indispensabile<sup>(17,18,20,22)</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Gion M, Trevisiol C, Pregno S, Fabricio ASC. *Guida all'uso dei biomarcatori in oncologia: premesse generalità*. Biochimica clinica. 2011; 35: 97-106.
2. Balestra A.M, Torre G, Bombardieri E. *Up dating on tumor markers in tissues and in biological fluids. Basic aspects and clinical applications*. Ed. Minerva Medica, 1993, Torino.
3. FDA-NIH Biomarker Working Group. *BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource*. Silver Spring, 2018, Maryland.
4. Scartozzi M, Giampieri R, Cascinu S. *Marcatori e biomarcatori in La Medicina Oncologica Labianca*. Cascinu Ed 13-36; 2013.
5. Pinsky P.F, Prorok P.C, Kramer B.S. *Prostate Cancer Screening — A Perspective on the Current State of the Evidence*. N Engl J Med. 2017; 376:1285-1289.
6. Reiter M, Costello J, Schwoppe R, Lisanti C, Osswald M. *Review of Commonly Used Serum Tumor Markers and Their Relevance for Image Interpretation*. Journal of Computer Assisted Tomography. 39(6):825–834 Novembre December 2015.
7. Malhone C, Longatto-Filho A. *Cervical, Ovarian and Endometrial Tumor Markers: Potential Clinical Value*. Semin Ultrasound CT MR. 2019 Aug;40:350-357.
8. Yang Q, Zhang P, Wu R, Lu K, Zhou H. *Identifying the Best Marker Combination in CEA, CA125, CY211, NSE, and SCC for Lung Cancer Screening by Combining ROC Curve and Logistic Regression Analyses: Is It Feasible?* Dis Markers. 2018 Oct 1;2018: 2082840. doi: 10.1155/2018/2082840. eCollection 2018.
9. Pellino G, Gallo G, Pallante P, Capasso R, De Stefano A, Maretto I, Malapelle U, Qiu S, Nikolaou S, Barina A, Clerico G, Reginelli A, Giuliani
10. Sciaudone G, Kontovounisios C, Brunese L, Trompetto M, Selvaggi F. *Noninvasive Biomarkers of Colorectal Cancer: Role in Diagnosis and Personalised Treatment Perspectives*. Gastroenterol Res Pract. 2018 Jun 13;2018:2397863. doi: 10.1155/2018/2397863. eCollection 2018. Review.
11. Wong C, Law S. *Predictive factors in the evaluation of treatment response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with advanced esophageal squamous cell cancer*. J Thorac Dis. 2017 Jul; 9(Suppl 8):S773-S780. doi: 10.21037/jtd.2017.04.29. Review.
12. Duffya MJ, Harbeck N, Napc M, Molinad R, Nicolinie A, Senkuf E, Cardoso F. *Review Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers(EGTM)*. European Journal of Cancer 75 (2017) 284e298.
13. Fritz H, Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Páez A, Määttänen L, Bangma CH, Aus G, Carlsson S, Villers A, Rebillard X, Van Der Kwast T, Kujala PM, Blijenberg BG, Stenman UH, Huber A, Taari K, Hakama M, Moss SM, De Koning SJ, Auvinen A. *Prostate-Cancer Mortality at 11 Years of Follow-up*. N Engl J Med 2012; 366:981-990.
14. AAVV Il carcinoma della prostata. In Linee Guida AIOM 2018 [www.aiom.it](http://www.aiom.it)
15. AAVV I tumori del Testicolo. Linee Guida AIOM 2018. [www.aiom.it](http://www.aiom.it) Gion M, Trevisiol C, Rainato G, Fabricio A.S.C. *Marcatori circolanti in Oncologia*. Guida all'uso clinico appropriato ne I Quaderni di Monitor AGENAS Ed 2016.

16. Mader S, Pantel K. *Oncol Res Treat Liquid Biopsy: Current Status and Future Perspectives*. *Oncol Res Treat*. 2017;40 (7-8):404-408. doi: 10.1159/000478018. Epub 2017 Jul 13.
17. Tellez-Gabriel M, Heymann MF, Heymann D. *Circulating Tumor Cells as a Tool for Assessing Tumor Heterogeneity Theranostics*. 2019 Jun 19;9 (16):4580-4594.
18. Yap K, Cohen EN, Reuben JM, Khoury JD. *Circulating Tumor Cells: State-of-the-art Update on Technologies and Clinical Applications*. *Curr Hematol Malig Rep*. 2019 Jul 30.
19. Costa JL, Schmitt FC. *Liquid Biopsy: A New Tool in Oncology*. *Acta Cytol*. 2019 Jul 2;63:1.
20. AAVV AIOM (Associazione Italiana Oncologia Medica) *Raccomandazioni per l'esecuzione di test molecolari su biopsia liquida in Oncologia* . Luglio 2018 [www.aiom.it](http://www.aiom.it)
21. Hofman P, Heeke S, Alix-Panabières C, Pantel K. *Liquid biopsy in the era of immunology. Is it ready for prime-time use for cancer patients?* *Ann Oncol*. 2019 Jun 22. pii: mdz196. doi: 10.1093/annonc/mdz196.
22. Merker JD, Oxnard GR, Compton C, Diehn M, Hurley P, Lazar AJ, Lindeman N, Lockwood CM, Rai AJ, Schilsky RL, Tsimberidou AM, Vasalos P, Billman BL, Oliver TK, Bruinooge SS, Hayes DF, Turner NC. *Circulating DNA analysis in patients with cancer ASCO Special article*. American Society of Clinical Oncology and American Pathologist Joint Review *J Clin Oncol*.2018, March : 43 346-359.

## IMMUNOTERAPIA: UNA NUOVA ARMA IN ONCOLOGIA

*Dario Sangiolo<sup>1,2</sup>, Chiara Donini<sup>2</sup>, Massimo Aglietta<sup>1,2</sup>*

1. Istituto di Candiolo FPO-IRCCS  
Strada Provinciale 142, 10060 Candiolo (TO)
  2. Dipartimento di Oncologia, Università di Torino  
Via Verdi 8, 10140 Torino
- Mail: [dario.sangiolo@unito.it](mailto:dario.sangiolo@unito.it)

Parole chiave: *Immunoterapia*  
*Checkpoint inhibitors*  
*Terapia cellulare adottiva*

Keywords: *Immunotherapy*  
*Checkpoint inhibitors*  
*Adoptive cell therapy*

### Riassunto

L'immunoterapia è una tra le strategie più promettenti per il trattamento dei pazienti in campo oncologico e si suddivide in due approcci principali: 1) trattamento con *checkpoint inhibitors*, 2) terapia cellulare adottiva.

*Checkpoint inhibitors* La regolazione della risposta immunitaria è un complesso bilancio tra diversi segnali attivatori ed inibitori. Il nostro sistema immunitario possiede “punti di controllo” fisiologici definiti *immune checkpoints* con ruolo attivatorio o inibitorio della risposta immunitaria. Le cellule tumorali possono sfruttare questi *checkpoints* per evadere la sorveglianza immunitaria. L'introduzione e l'applicazione clinica dei *checkpoint inhibitors* ha cambiato drasticamente le prospettive cliniche in diversi *setting* tumorali. Questo cambiamento è stato guidato principalmente dalle terapie anti-CTLA-4 ed anti-PD-1/PD-L1.

*Terapia cellulare adottiva* La terapia cellulare adottiva è un trattamento “*living*” altamente personalizzato che prevede isolamento, espansione/manipolazione *ex vivo* e re-introduzione nel paziente di effettori immunitari anti-tumorali. Storicamente il primo approccio di terapia cellulare adottiva ha previsto l'uso di linfociti T infiltranti il tumore (TILs) recuperati direttamente dalla resezione chirurgica del tumore in pazienti di

melanoma metastatico. Per fronteggiare i limiti di questo approccio sono state disegnate strategie di redirezione genetica di linfociti da sangue periferico con recettori tumore-specifici. Le due strategie principali di redirezione genetica prevedono l'introduzione di costrutti codificanti per T cell receptor tumore-specifici (TCR) o recettori chimerici con riconoscimento anticorpo mediato degli antigeni tumorali (CAR).

In questa relazione ci focalizzeremo su rationale biologico e meccanismi di funzionamento di questi due approcci immunoterapici, menzionando brevemente le principali applicazioni cliniche e rimandando per queste a trattazioni specifiche approfondite.

### **Abstract**

Immunotherapy is a promising strategy for cancer therapy and it is divided in two principal approaches: 1) checkpoint inhibitors, 2) adoptive cell therapy.

*Checkpoint inhibitors.* Regulation of immune response is an extremely complex process consisting of both stimulatory and inhibitory signals. Immune checkpoints are physiological regulators that maintain immune system homeostasis. Tumor cells may exploit these checkpoints as immune-escape mechanism. The discovery and clinical application of immune checkpoint inhibitors has dramatically improved outcomes in multiple tumor settings. This improvement was mainly based on monoclonal antibodies blocking CTLA-4 and PD-1/PD-L1 molecules.

*Adoptive cell therapy.* Adoptive cell therapy is a highly personalized “living” treatment that is based on immune effectors isolation, ex vivo expansion/manipulation and re-introduction in patients. Historically the first step of this approach is based on isolation of infiltrating T lymphocytes (TILs) from metastatic melanoma patients resection. To address limits of this approach, an intriguing possibility is to genetically engineer circulating lymphocytes redirecting their specificity against specific tumor targets. The two main approaches in this direction include the transfer of genes encoding for either a tumor-specific T cell receptor (TCR) or an antibody-based chimeric receptor (CAR). In this work we aim to provide an overview of biological rationale and mechanisms of these two immunotherapy approaches, leaving the discussion of clinical applications to dedicated and more specific reviews.

## Introduzione all'immunoterapia

Negli ultimi anni è sempre più emersa l'importanza dei complessi rapporti esistenti tra tumore e sistema immunitario, nonché i potenziali benefici derivabili da una loro modulazione a scopo terapeutico.

In questo contesto l'immunoterapia si è inserita tra le strategie più promettenti in campo oncologico.

Gli approcci immunoterapici, diversamente da altre strategie (chemioterapia, terapia ormonale, terapia con farmaci a bersaglio molecolare, radioterapia) non agiscono direttamente sul tumore ma si basano sull'uso di farmaci che stimolino la risposta immunitaria dell'individuo contro le cellule tumorali.

Il nostro sistema immunitario dovrebbe essere in grado di riconoscere come estranee le cellule tumorali ed eliminarle, ma le cellule tumorali possono a loro volta essere in grado di evadere questa sorveglianza fisiologica del sistema immunitario, conducendo ad una indesiderata tolleranza immunitaria verso il tumore e favorendone la crescita.

È possibile schematizzare due principali filoni di strategie immunoterapiche a seconda della modalità usata per stimolare la risposta immunitaria anti-tumorale:

1. *Checkpoint inhibitors* (immunoterapia attiva)
2. Terapia cellulare adottiva (immunoterapia passiva)

In questa relazione valuteremo il razionale biologico ed i principali meccanismi d'azione delle due strategie.

## Checkpoint inhibitors

La regolazione della risposta immunitaria è un processo complesso che si basa su un equilibrio dinamico tra diversi segnali attivatori ed inibitori.

L'attivazione dei linfociti T (*priming*) richiede:

□ presentazione di antigeni *non-self* da parte del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) espresso dalle cellule presentanti l'antigene (APC) al *T cell receptor* (TCR) linfocitario;

□ segnale di costimolazione da molecole attivatorie (es. B7) presenti sulle APC verso recettori attivatori dei linfociti (es. CD28).

Solo in seguito a questi segnali, i linfociti T iniziano a proliferare, differenziano e divengono capaci di attaccare le cellule tumorali, identificate come *non-self* riconoscendo gli antigeni coinvolti nel loro *priming* presentati direttamente dalle MHC sulle cellule tumorali <sup>(1)</sup>.

Il nostro sistema immunitario prevede anche opportuni sistemi di contenimento della risposta immunitaria per ridurre il rischio di autoimmunità ed infiammazioni croniche.

Questi “punti di controllo” fisiologici dell’omeostasi immunitaria sono definiti *immune checkpoints* e possono svolgere un ruolo attivatorio o inibitorio dell’attività del sistema immunitario.

Le cellule tumorali possono sfruttare questi meccanismi di controllo a loro vantaggio per evadere la sorveglianza immunitaria, attivando gli *immune checkpoints* che determinano l’esaurimento funzionale dei linfociti.

Per impedire questo meccanismo di *immune-escape* del tumore sono stati sviluppati anticorpi monoclonali in grado di interferire con l’attivazione dei *checkpoint* inibitori definiti *checkpoint inhibitors*.

I *checkpoints* inibitori CTLA-4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4*) e PD-1 (*Programmed Cell Death-1*) sono stati i più studiati ed i *checkpoint inhibitors* diretti contro i rispettivi assi di segnale sono stati i primi a fare ingresso nello scenario clinico <sup>(2)</sup>.

#### CTLA-4: meccanismo d’azione e razionale terapeutico

CTLA-4 è una molecola espressa sui linfociti T con elevata omologia al recettore CD28. CTLA-4 lega il ligando B7 sulle APCs con maggiore affinità rispetto a CD28 impedendo il segnale di costimolazione richiesto per il completamento del *priming* dei linfociti.

Il blocco dell’asse CTLA-4-B7 potrebbe favorire il *priming* di nuovi e diversi cloni linfocitari, un maggiore *homing* di linfociti a livello del tumore ed una conseguente maggiore risposta anti-tumorale (Fig.1) <sup>(3,4)</sup>.

#### PD-1: meccanismo d’azione e razionale terapeutico

PD-1 è un recettore espresso dai linfociti T attivati dalla stimolazione antigenica. I suoi ligandi sono PD-L1 e PD-L2.

I ligandi di PD-1 possono essere espressi da APCs e cellule tumorali e la loro espressione è indotta dalla secrezione di IFN- $\gamma$ . L’elevata presenza di linfociti T infiltranti il tumore (TILs) in grado di produrre IFN- $\gamma$  correla infatti con alti livelli di espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali e del microambiente.

L’asse PD-1-PD-L1/2 non ostacola costimolazione e *priming* linfocitario ma agisce interferendo con il segnale mediato dal TCR nei linfociti T già attivati determinandone anergia ed apoptosi <sup>(5,6)</sup>.

L'espressione di PD-L1 è ritenibile parte di un meccanismo di resistenza adattativa messo in atto dalle cellule tumorali contro l'attacco del sistema immunitario.

In prospettiva terapeutica il blocco dell'asse PD-1-PD-L1/2 potrebbe favorire l'infiltrazione immunitaria del tumore ed impedire l'esaurimento funzionale dell'infiltrato immunitario già presente (Fig.1).

### Usi clinici

Le terapie con *checkpoint inhibitors* stanno radicalmente cambiando l'approccio terapeutico in molti contesti tumorali<sup>(7)</sup>. I primi, e migliori, risultati si sono evidenziati nell'ambito del melanoma metastatico. Successivamente studi clinici ne stanno estendendo l'applicazione ad altri contesti quali il tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), tumori renali, vescicali e del distretto testa-collo<sup>(2)</sup>. Attualmente sono centinaia le sperimentazioni cliniche in corso in quasi tutti gli ambiti tumorali e molte saranno le indicazioni terapeutiche che potrebbero essere definite nel prossimo futuro.

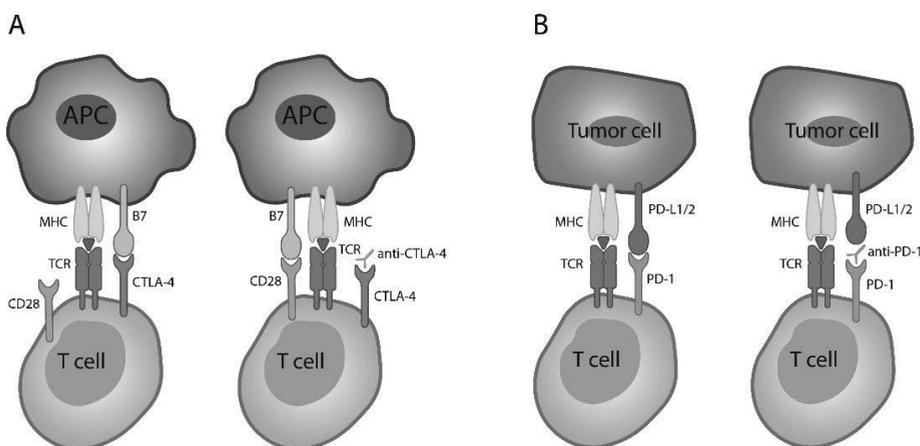


Figura 1. A) Meccanismo di azione dell'asse CTLA-4-B7 e dei checkpoint inhibitors anti-CTLA-4. B) Meccanismo di azione dell'asse PD-1-PD-L1/2 e dei checkpoint inhibitors anti-PD-1/PD-L1.

### Altri checkpoints regolatori

Nonostante il rilevante successo clinico dei *checkpoint inhibitors* di “prima generazione” (anti-CTLA-4 ad anti-PD-1/PD-L1) una percentuale di pazienti non ha risposto al trattamento o ha mostrato una progressione di malattia dopo un iniziale beneficio clinico. Sono molteplici però gli ulteriori *checkpoints* modulatori con un possibile ruolo nella risposta immunitaria anti-tumorale (es. TIM-3, LAG-3, ICOS). Diversi *trials* dedicati stanno esplorando l’efficacia clinica di una “nuova generazione” di *checkpoint inhibitors*, in monoterapia o in combinazione tra loro o con *checkpoint inhibitors* di “prima generazione”. Diversi effettori immunitari inoltre possono essere coinvolti nella risposta anti-tumorale (es. cellule NK, macrofagi, MDSC) ed esprimere *checkpoints* con ruolo regolatorio uguale o differente da quello svolto convenzionalmente sui linfociti T<sup>(2)</sup>.

Una maggiore e più profonda comprensione delle complesse ed eterogenee interazioni molecolari tra tumore e sistema immunitario risulta quindi necessaria per pianificare razionalmente nuove strategie terapeutiche o ridefinire le attuali strategie di trattamento.

### Biomarcatori predittivi

In tal senso si rende fondamentale l’identificazione di marcatori predittivi che consentano la selezione dei pazienti trattabili con *checkpoint inhibitors*. Tra i marcatori predittivi di risposta clinica al trattamento anti-PD-1, per esempio, è in valutazione il livello di espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali. Esempio in ambito clinico, è l’indicazione limitata a terapia di prima linea con anti-PD-1 in pazienti con NSCLC che abbiano un’espressione tumorale di PD-L1>50%. L’espressione di PD-L1 è però indotta dalla secrezione di IFN- $\gamma$ , a sua volta dipendente dai livelli di infiltrazione immunitaria del tumore<sup>(8-10)</sup>.

Data quindi la natura dinamica della risposta immunitaria e la sua complessa regolazione potrebbe essere più realistico immaginare una stratificazione dei pazienti attraverso un pannello di più biomarcatori piuttosto che tramite un singolo biomarcatore.

Una caratterizzazione più ampia del microambiente tumorale potrebbe consentire la distinzione tra microambienti immunogenici (*hot*) e microambienti non immunogenici (*cold*) ed una migliore stratificazione dei pazienti.

Un microambiente *hot* presenterà linfociti T infiltranti il tumore, livelli elevati di citochine infiammatorie fra cui IFN- $\gamma$  e conseguentemente anche

alta espressione di PD-L1. Un paziente con questo assetto “infiammato” del microambiente tumorale più facilmente sarà soggetto all’inibizione PD-1 mediata della risposta immunitaria anti-tumorale ma altrettanto più facilmente risponderà ad una terapia anti-PD-1/PD-L1. Non è attendibile invece che un microambiente già di per sé “non-infiammato” benefici ugualmente della stessa terapia. Questi pazienti necessitano quindi di trattamenti in grado di creare un microambiente immunogenico per indurre una risposta immunitaria anti-tumorale (Fig 2).

CTLA-4 e PD-1 intervengono in pathways inibitori dell’attività del sistema immunitario differenti tra loro perciò sono in corso di valutazione anche strategie che prevedono l’uso dei due *checkpoint inhibitors* in combinazione. Le strategie che combinano la terapia anti-PD-1/PD-L1 alla terapia anti-CTLA-4 potrebbero essere in grado, agendo sul *priming* di nuovi cloni linfocitari e sul non esaurimento di questi nuovi effettori, di “infiammare” il tumore con conseguenti benefici clinici per i pazienti <sup>(7)</sup>.

Anche le terapie convenzionali (chemioterapia e radioterapia) causando lisi tumorale possono facilitare la presentazione di antigeni tumorali ed il *priming* di nuovi linfociti aumentando l’*homing* linfocitario in sede tumorale <sup>(7)</sup>.

È rilevante anche considerare il carico mutazionale del tumore che impatta sul numero di neoantigeni che possono essere target di una risposta immunitaria. Pazienti con un più alto carico mutazionale beneficiano più facilmente di una terapia con *checkpoint inhibitors* <sup>(11)</sup>.

È inoltre oggetto di recente valutazione l’influenza del microbioma sulla risposta immunitaria dell’individuo e sulla risposta clinica ai *checkpoint inhibitors* <sup>(7)</sup>.

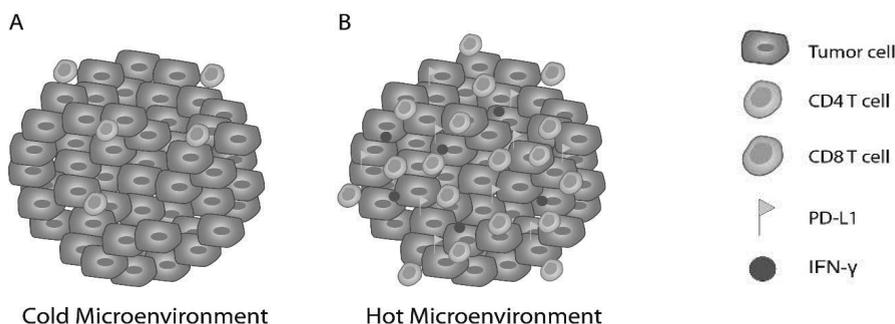


Figura 2. Schematizzazione delle caratteristiche di un microambiente tumorale non immunogenico (cold, A) ed immunogenico (hot, B).

### **Terapia cellulare adottiva**

La terapia cellulare adottiva è un trattamento altamente personalizzato che prevede l'isolamento di effettori immunitari dal paziente, la successiva espansione/manipolazione *ex vivo* degli effettori e la ri-somministrazione nel paziente.

La terapia cellulare adottiva viene descritta come un trattamento “*living*” perché gli effettori una volta inoculati potranno proliferare ed espletare una attività anti-tumorale *in vivo* <sup>(12)</sup>.

Questa strategia può essere applicata ad effettori con attività anti-tumorale intrinseca (es. TILs) oppure ad effettori opportunamente modificati *ex vivo* per attivarli ed indurne una attività anti-tumorale (es. linfociti TCR-rediretti, linfociti CAR-rediretti).

#### TILs

In questo caso gli effettori linfocitari vengono recuperati direttamente dal materiale tumorale ottenuto dalla resezione chirurgica e successivamente vengono testati *ex vivo* per valutarne l'attività anti-tumorale. I cloni con attività anti-tumorale maggiore vengono espansi in presenza di IL-2 e successivamente reinoculati nel paziente.

Questo approccio è stato la prova del razionale delle strategie di terapia cellulare adottiva ma risente del limite dell'accessibilità chirurgica del tumore e della conseguente possibilità di recuperare un numero sufficiente di TILs da espandere e reinfondere nel paziente.

La terapia cellulare adottiva con TILs ha storicamente prodotto significative risposte cliniche, con positivo impatto sulla sopravvivenza limitatamente a pazienti con melanoma metastatico. Questo approccio, pur rimanendo confinato a pochissimi Centri nel mondo, ha fornito fondamentali prove concettuali e basi per lo sviluppo di approcci di seconda generazione <sup>(13, 14)</sup>.

#### Linfociti ingegnerizzati

Di fronte alle difficoltà di applicare su più larga scala l'approccio di terapia cellulare adottiva è cresciuto l'interesse per le valutazioni della specificità antigenica dei TILs.

Identificare quali antigeni tumorali inducessero una risposta immunitaria T mediata nei pazienti ha consentito di disegnare strategie di redirezione genetica di linfociti da sangue periferico attraverso l'espressione di recettori in grado di riconoscere questi antigeni tumore-specifici (Fig. 3).

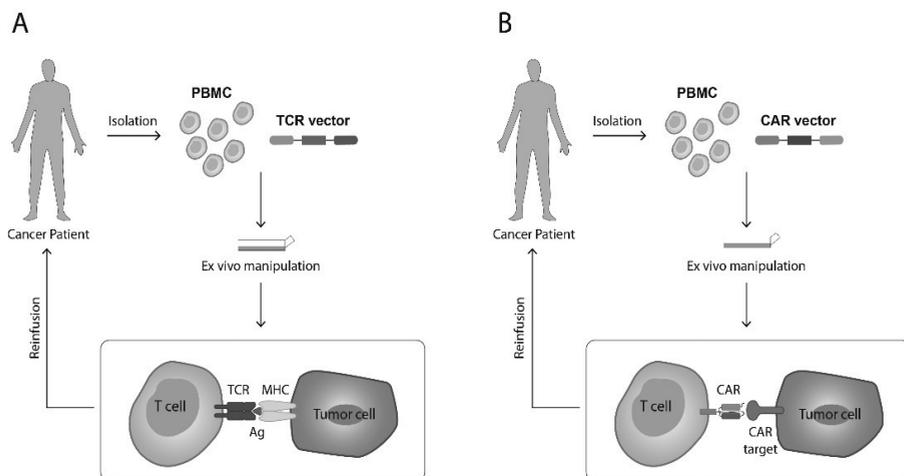


Figura 3. Rappresentazione schematica della strategia di terapia cellulare adottiva con linfociti redirezionati con A) ingegnerizzazione con TCR, B) ingegnerizzazione con CAR.

### Ingegnerizzazione con TCR

L'ingegnerizzazione di linfociti con TCR transgenici prevede l'introduzione di costrutti codificanti per le catene  $\alpha$  e  $\beta$  di un TCR specifico per un antigene tumorale.

Uno dei limiti principali di questo approccio è rappresentato dalla dimerizzazione delle nuove catene  $\alpha$  e  $\beta$  con le catene  $\alpha$  e  $\beta$  endogene del linfocita ingegnerizzato (*mis-pairing*), riducendo l'espressione del TCR transgenico o generando TCR con specificità indesiderate possibile causa di autoreattività o tossicità *off-target* <sup>(15,16)</sup>.

Possibili strategie per superare il fenomeno del *mis-pairing* sono rappresentate da: 1) *knocking-down* delle catene  $\alpha$  e  $\beta$  endogene, 2) generazione di TCR anti-tumoralis a singola catena, 3) ingegnerizzazione di linfociti T  $\gamma\delta$  <sup>(16)</sup>.

Altra caratteristica rilevante è l'affinità del TCR transgenico per l'antigene tumorale: in questo specifico caso "*more may not be better*". Un aumento eccessivo dell'affinità del TCR può infatti compromettere l'attività del linfocita ingegnerizzato <sup>(16)</sup>.

I TCR transgenici sono in grado di riconoscere antigeni intra ed extracellulari purché presentati dal complesso MHC. Questo riconoscimento

MHC-mediato rappresenta un limite che rende l'approccio dipendente dagli alplotipi HLA del paziente e dall'espressione delle molecole MHC, frequentemente downregolate sulle cellule tumorali <sup>(16,17)</sup>.

### *Ingegnerizzazione con CAR*

I recettori antigenici chimerici (CARs) sono recettori codificati da costrutti transgenici ottenuti attraverso la fusione della porzione variabile a singola catena di un anticorpo monoclonale specifico per un antigene tumorale al dominio di trasduzione del segnale CD3 del TCR <sup>(18)</sup>.

I CAR sono stati schematicamente suddivisi in tre generazioni con crescente segnale di costimolazione. La prima generazione di CAR comprende solo la catena  $\alpha$  del CD3 senza domini di costimolazione addizionali conducendo a proliferazione e secrezione citochinica subottimali. La seconda generazione di CAR integra anche un dominio di costimolazione derivato da molecole costimolatorie dei linfociti T (es. CD28, 4-1BB, OX40). La terza generazione di CAR introduce due diversi domini di costimolazione conducendo però ad attività effettrice inferiore a quella dei CAR di seconda generazione.

Oltre ai domini di trasduzione del segnale a livello intracellulare sono di rilevante importanza le regioni trans-membrana e *spacer* (tra regione trans-membrana e porzione che riconosce l'antigene) del recettore. Dalla struttura di queste regioni dipendono rispettivamente espressione in membrana ed efficienza di legame del CAR (Fig. 4) <sup>(16)</sup>. E' in corso di valutazione la possibilità di inserire nel costrutto del CAR anche geni codificanti per citochine proinfiammatorie o geni "suicidi" che consentano l'eliminazione delle cellule ingegnerizzate in caso di tossicità <sup>(19,20)</sup>.

Diversamente dal TCR, il CAR riconosce antigeni solo extracellulari e con un meccanismo indipendente dalla presentazione MHC degli antigeni <sup>(21)</sup>.

Il riconoscimento CAR-antigene induce la lisi della cellula bersaglio attraverso i meccanismi tipici dei linfociti T convenzionali.

L'immunoterapia con linfociti T redirezionati con CAR ha raggiunto importanti risultati terapeutici nelle neoplasie ematologiche <sup>(22)</sup>. La traslazione nei tumori solidi è ancora attualmente argomento di ricerca.

In questo ambito di ricerca una strategia promettente potrebbe essere rappresentata dalla redirezione di effettori immunitari differenti dai linfociti T convenzionali (es.  $\gamma\delta$  T, Natural Killer (NK), NKT, Cytokine-induced Killer Cells (CIK)) caratterizzati da una buona espansibilità *ex vivo* e dalla

attività anti-tumorale intrinseca CAR-indipendente ed MHC-non ristretta<sup>(23, 24)</sup>

Queste strategie di redirezione sono basate sul riconoscimento di antigeni espressi ad alto livello dalle cellule tumorali ma non espressi o espressi a basso livello dai tessuti sani. L'espressione dell'antigene in tessuti sani può comportare tossicità definite *on target-off tumor* e di cui esistono casi descritti per entrambi gli approcci<sup>(25, 26)</sup>.

Entrambe le strategie beneficiano di regimi preparativi di linfodeplezione che si suppone favoriscano la "creazione di spazio proliferativo" per le cellule infuse e riducano i subset di linfociti T regolatori<sup>(16)</sup>.

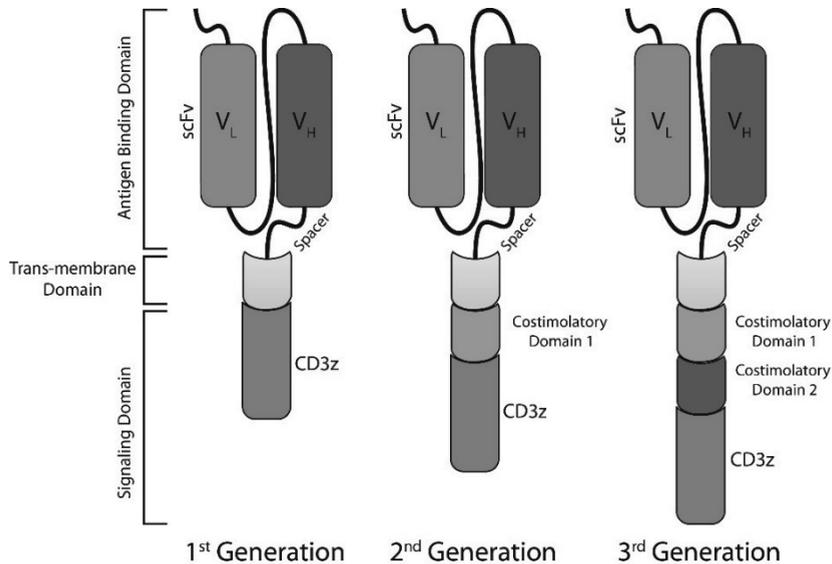


Figura 4. Evoluzione del design dei CAR.

L'alta personalizzazione del trattamento con terapia cellulare adottiva è stata spesso criticata come causa di maggiori costi e di un difficile uso su larga scala rispetto ad un trattamento *"off-the-shelf"*. L'applicazione capillare della terapia cellulare adottiva dipende quindi anche dalla strutturazione di centri preposti alla produzione degli effettori che comunichino attivamente con i centri di trattamento dei pazienti.

## BIBLIOGRAFIA

1. Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. *The B7 family revisited*. *Annu Rev Immunol* 2005;23:515-548.
2. Donini C, D'Ambrosio L, Grignani G, Aglietta M, Sangiolo D. *Next generation immune-checkpoints for cancer therapy*. *J Thorac Dis* 2018;10(Suppl 13):S1581-S1601.
3. Linsley PS, Greene JL, Tan P, Bradshaw J, Ledbetter JA, Anasetti C, Damle NK. *Coexpression and functional cooperation of CTLA-4 and CD28 on activated T lymphocytes*. *J Exp Med* 1992;176:1595-1604.
4. Krummel MF, Allison JP. *CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation*. *J Exp Med* 1995;182:459-465.
5. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, Fitz LJ, Malenkovich N, Okazaki T, Byrne MC, Horton HF, Fouser L, Carter L, Ling V, Bowman MR, Carreno BM, Collins M, Wood CR, Honjo T. *Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation*. *J Exp Med* 2000;192:1027-1034.
6. Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, Roche PC, Lu J, Zhu G, Tamada K, Lennon VA, Celis E, Chen L. *Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion*. *Nat Med* 2002;8(8):793-800.
7. Sharma P, Allison JP. *The future of immune checkpoint therapy*. *Science* 2015;348:56-61.
8. Powles T, Eder JP, Fine GD, Braiteh FS, Loriot Y, Cruz C, Bellmunt J, Burris HA, Petrylak DP, Teng SL, Shen X, Boyd Z, Hegde PS, Chen DS, Vogelzang NJ. *MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer*. *Nature* 2014;515:558-562.
9. Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, Sosman JA, McDermott DF, Powderly JD, Gettinger SN, Kohrt HE, Horn L, Lawrence DP, Rost S, Leabman M, Xiao Y, Mokatrin A, Koeppen H, Hegde PS, Mellman I, Chen DS, Hodi FS. *Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients*. *Nature* 2014;515:563-567.
10. Madore J, Vilain RE, Menzies AM, Kakavand H, Wilmott JS, Hyman J, Yearley JH, Kefford RF, Thompson JF, Long GV, Hersey P, Scolyer RA. *PD-L1 expression in melanoma shows marked heterogeneity within and between patients: implications for anti-PD-1/PD-L1 clinical trials*. *Pigment Cell Melanoma Res* 2015;28(3):245-253.
11. Schumacher TN, Schreiber RD. *Neoantigens in cancer immunotherapy*. *Science* 2015;348:69-74.
12. Rosenberg SA, Restifo NP. *Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer*. *Science* 2015;348:62-68.
13. Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, Kammula US, Hughes MS, Phan GQ, Citrin DE, Restifo NP, Robbins PF, Wunderlich JR, Morton KE, Laurencot CM, Steinberg SM, White DE, Dudley ME. *Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy*. *Clin Cancer Res* 2011;17:4550-4557.
14. Radvanyi LG, Bernatchez C, Zhang M, Fox PS, Miller P, Chacon J, Wu R, Lizee G, Mahoney S, Alvarado G, Glass M, Johnson VE, McMannis JD, Shpall E, Prieto V, Papadopoulos N, Kim K, Homsí J, Bedikian A, Hwu WJ, Patel S, Ross MI, Lee JE, Gershenwald JE, Lucci A, Royal R, Cormier JN, Davies MA, Mansaray R, Fulbright OJ, Toth C, Ramachandran R, Wardell S, Gonzalez A, Hwu P. *Specific lymphocyte subsets predict response to adoptive cell*

*therapy using expanded autologous tumor-infiltrating lymphocytes in metastatic melanoma patients.* Clin Cancer Res 2012;18:6758-6770.

15. van Loenen MM, de Boer R, Amir AL, Hagedoorn RS, Volbeda GL, Willemze R, van Rood JJ, Falkenburg JH, Heemskerk MH. *Mixed T cell receptor dimers harbor potentially harmful neoreactivity.* Proc Natl Acad Sci U S A 2010;107:10972-10977.
16. Leuci V, Mesiano G, Gammaitoni L, Aglietta M, Sangiolo D. *Genetically Redirected T Lymphocytes for Adoptive Immunotherapy of Solid Tumors.* Curr Gene Ther 2013.
17. Zhang H, Melamed J, Wei P, Cox K, Frankel W, Bahnson RR, Robinson N, Pyka R, Liu Y, Zheng P. *Concordant down-regulation of proto-oncogene PML and major histocompatibility antigen HLA class I expression in high-grade prostate cancer.* Cancer Immun 2003;3:2.
18. Eshhar Z, Waks T, Gross G, Schindler DG. *Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors.* Proc Natl Acad Sci U S A 1993;90:720-724.
19. Di Stasi A, Tey SK, Dotti G, Fujita Y, Kennedy-Nasser A, Martinez C, Straathof K, Liu E, Durett AG, Grilley B, Liu H, Cruz CR, Savoldo B, Gee AP, Schindler J, Krance RA, Heslop HE, Spencer DM, Rooney CM, Brenner MK. *Inducible apoptosis as a safety switch for adoptive cell therapy.* N Engl J Med 2011;365:1673-1683.
20. Kerkar SP, Goldszmid RS, Muranski P, Chinnasamy D, Yu Z, Reger RN, Leonardi AJ, Morgan RA, Wang E, Marincola FM, Trinchieri G, Rosenberg SA, Restifo NP. *IL-12 triggers a programmatic change in dysfunctional myeloid-derived cells within mouse tumors.* J Clin Invest 2011;121:4746-4757.
21. Dotti G, Savoldo B, Brenner M. *Fifteen years of gene therapy based on chimeric antigen receptors: "are we nearly there yet?".* Hum Gene Ther 2009;20:1229-1239.
22. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. *Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia.* N Engl J Med 2011;365(8):725-733.
23. Leuci V, Casucci GM, Grignani G, Rotolo R, Rossotti U, Vigna E, Gammaitoni L, Mesiano G, Fiorino E, Donini C, Pisacane A, Ambrosio LD, Pignochino Y, Aglietta M, Bondanza A, Sangiolo D. *CD44v6 as innovative sarcoma target for CAR-redirected CIK cells.* Oncoimmunology 2018;7:e1423167.
24. Rotolo R, Leuci V, Donini C, Cykowska A, Gammaitoni L, Medico G, Valabrega G, Aglietta M, Sangiolo D. *CAR-Based Strategies beyond T Lymphocytes: Integrative Opportunities for Cancer Adoptive Immunotherapy.* Int J Mol Sci 2019;20
25. Kochenderfer JN, Dudley ME, Feldman SA, Wilson WH, Spaner DE, Maric I, Stetler-Stevenson M, Phan GQ, Hughes MS, Sherry RM, Yang JC, Kammula US, Devillier L, Carpenter R, Nathan DA, Morgan RA, Laurencot C, Rosenberg SA. *B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-transduced T cells.* Blood 2012;119:2709-2720.
26. Johnson LA, Morgan RA, Dudley ME, Cassard L, Yang JC, Hughes MS, Kammula US, Royal RE, Sherry RM, Wunderlich JR, Lee CC, Restifo NP, Schwarz SL, Cogdill AP, Bishop RJ, Kim H, Brewer CC, Rudy SF, VanWaes C, Davis JL, Mathur A, Ripley RT, Nathan DA, Laurencot CM, Rosenberg SA. *Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediates cancer regression and targets normal tissues expressing cognate antigen.* Blood 2009;114:535-546.

## **IL SISTEMA CIRCADIANO: L'OROLOGIO DENTRO DI NOI**

*Alberto Angeli*

Professore Emerito di Medicina Interna - Università degli Studi di Torino  
Strada Valmaggione 56, 14017 Valfenera - Asti  
Mail: alberto.angeli@unito.it

Parole chiave: *Cronobiologia*  
*Ritmi circadiani*  
*Orologi cellulari*  
*Sincronizzatori*  
*Inquinamento luminoso*  
*Discronismi*  
*Fattori di rischio*

Keywords: *Chronobiology*  
*Circadian rhythms*  
*Cellular clocks*  
*Synchronizers*  
*Light pollution*  
*Dyschronisms*  
*Risk factors*

### **Riassunto**

Il premio Nobel 2017 per la Medicina e la Fisiologia è stato assegnato a tre cronobiologi molecolari per le loro scoperte sui geni e i meccanismi responsabili di una caratteristica fondamentale della vita sul nostro pianeta, l'attività ritmica circadiana. L'organizzazione ritmica, in accordo con la rotazione della terra sul suo asse e l'alternanza giorno-notte, è geneticamente programmata. In tutte le cellule del nostro organismo, abbiamo un sofisticato orologio che ne scandisce l'attività. Gli innumerevoli orologi cellulari sono regolati e coordinati perché ciascuno non vada per conto suo, sono cioè "sincronizzati" da una complessa rete informativa. Il coordinatore principale

del cosiddetto sistema circadiano (orologio-maestro, *master-clock*) è nell'ipotalamo. Qui arrivano segnali della retina che riconosce, senza formare immagini visive, il fondamentale sincronizzatore ambientale, cioè l'alternanza luce-buio. Altri sincronizzatori socio-ambientali (ad es. gli orari di lavoro e dei pasti) e il ciclo sonno-veglia si inseriscono a modulare gli orologi cellulari e non di rado possono alterare la loro sincronizzazione. È oggetto di studi recenti l'impatto sul sistema circadiano della luce artificiale nelle ore notturne (ALAN, *Artificial -Light at Night*). Sempre più la disorganizzazione circadiana, conseguenza di impegnative condizioni di vita sociale e lavorativa, così lontane da quelle ancestrali, sta emergendo come aggiuntivo fattore di rischio per obesità, diabete, ipertensione, aterosclerosi, disturbi cognitivi e invecchiamento precoce.

### **Abstract**

The 2017 Nobel prize for Medicine and Physiology has been awarded to three molecular chronobiologists in recognition of their discoveries of the endogenous timing system that characterizes all living species of our planet, i.e. circadian rhythmicity. From single cell organisms to humans, the so-called circadian system optimally adapts physiology and behaviour (e.g., rest-activity cycles) to the solar day and earth rotation on its axis. The system is genetically programmed and has the capability of adapting to shifted external cycles (synchronizers) such as light-dark alternance or nutrient intake. Genes responsible for circadian timekeeping at the cellular level have been identified. Light is the most potent external synchronizer. Photonic energy is detected by intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. Information is passed on to the hypothalamic suprachiasmatic nuclei. These nuclei are the master clock that regulates peripheral cellular clocks by activating internal synchronizers such as cortisol and melatonin. Complementary to light, additional signals (e.g., sleep, work and feeding habits) are able to interfere with the circadian organization at the cellular level. Prolonged misalignment of our temporal structure with the external synchronizers conceivably has adverse health consequences. An emerging body of evidence points to the relevance of artificial light at night (ALAN). Circadian dyschronisms such as shift-work related disorder, jet-lag and "social" jet-lag syndromes, not only subserve tiresome symptoms but need to be considered risk factors for chronic degenerative diseases, including diabetes, arterial hypertension, atherosclerosis and cognitive deterioration.

## **Introduzione**

Nel settembre 2017, l'annuale premio Nobel per la Medicina e la Fisiologia è stato assegnato a tre biologi molecolari statunitensi per le loro scoperte geni e i meccanismi responsabili di una caratteristica fondamentale della vita sul nostro pianeta, l'attività ritmica circadiana (periodismo di circa 24 ore). Questo riconoscimento venne subito condiviso e apprezzato dall'intera comunità scientifica. In occasione della cerimonia di conferimento del premio, a Stoccolma, i vincitori, Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash e Michael W. Young, si definirono genetisti e cronobiologi. La duplice appartenenza culturale voleva sottolineare, d'un lato, l'essenza intrinsecamente "genomica" dell'orologio biologico che in tutti gli esseri viventi consente l'adattamento ai ritmi regolari del giorno e della notte; dall'altro, voleva richiamare l'attenzione sull'importanza della dimensione-tempo in biologia e medicina e sulla necessità di considerare ogni fenomeno vitale nella sua dimensione temporale. Questa primariamente prevede l'inserimento (attuale o potenziale) in un fisiologico (o patologico) programma di oscillazioni ritmiche.

Per quanto attiene alla medicina clinica e all'orologio circadiano, l'impatto della cronobiologia può dirsi relativamente recente.

Anche se da molto tempo erano ben noti aspetti ciclici nelle 24 ore di molte patologie (basti citare gli accessi notturni dell'asma, la sindrome delle apnee ostruttive, per non parlare dei disturbi del sonno, si può dire che lo studio quantitativo, biomatematico dell'attività ritmica circadiana ha inizio solo dopo la metà del secolo scorso. Viste inizialmente con scetticismo e ritenute troppo lontane dalla realtà clinica, le indicazioni innovative di Franz Halberg a Minneapolis, di Jurgen Aschoff e Alain Reinberg in Europa, hanno ricevuto da allora innumerevoli conferme. Oggi la variabile tempo è in non poche circostanze parte integrante del ragionamento medico. Basti dire che alcuni farmaci hanno azioni biologiche differenziate in funzione delle modalità temporali di somministrazione e che la stessa dose può risultare efficace in senso terapeutico, inefficace o addirittura dannosa a seconda dell'ora del giorno in cui agisce<sup>(1,2,3,4)</sup>.

### ***Il sistema circadiano – Orologi cellulari, sincronizzatori esogeni ed endogeni***

Ritorniamo al discorso iniziato citando gli scienziati vincitori del premio Nobel 2017. Oggi è fuori di dubbio che la ritmicità circadiana abbia un ruolo – chiave per la vita e l'evoluzione degli organismi eucarioti sulla terra, in armonia, pe così dire, con la rotazione del pianeta sul suo asse. In effetti, la rotazione della terra ha un periodo di 24 ore (giorno solare) ed è responsabile di una fondamentale alternanza ciclica, quella del giorno e della notte o, meglio, della luce e del buio. Il concetto è semplice, addirittura ovvio: la vita sul nostro pianeta presuppone una organizzazione altrettanto ciclica, con momenti funzionali diversi nelle ore di luce e nelle ore di buio<sup>(5,6,7,8)</sup>. Negli organismi più evoluti, l'alternanza sonno - veglia è l'espressione più evidente di questa organizzazione, universalmente definita circadiana (*circadianes*;  $24 \pm 4$  ore è il periodo prestabilito dell'oscillazione ritmica)<sup>(9)</sup>.

Merito della ricerca di base dell'ultimo quarto di secolo è l'acquisizione inequivoca che la ritmicità in questione è geneticamente codificata a livello molecolare – subcellulare. I mammiferi più complessi, inclusa la specie umana, hanno innumerevoli e ubiquitari orologi biologici nelle loro cellule. Il meccanismo- chiave del loro funzionamento è sostanzialmente lo stesso lungo tutte le scale evolutive del mondo animale, comprese anche le forme di vita unicellulari<sup>10</sup>. Averlo studiato a fondo e identificato in alcune sue componenti fondamentali è la motivazione del recente premio Nobel. Ovviamente, negli organismi cosiddetti superiori cresce, in misura quasi esponenziale, la complessità dei meccanismi di controllo e di modulazione di un così importante messaggio genetico.

L'impatto epigenetico che assicura la migliore adattabilità all'ambiente di vita, non cancella però la scansione temporale “di fondo” dell'orologio circadiano<sup>(10-13)</sup>. Può interferire su alcuni parametri che lo caratterizzano, e che fanno da tempo parte del linguaggio dei cronobiologi dedicati a questa funzione ritmica: l'ampiezza dell'oscillazione, la cosiddetta acrofase, cioè la distanza da un punto temporale di riferimento (ad esempio, mezzanotte) del picco della funzione e soprattutto l'andamento più o meno regolare e riproducibile. (*day-to-day shape*) della curva che esprime la funzione<sup>(9)</sup>.

Come s'è detto, gli innumerevoli orologi cellulari di tutti gli organismi viventi muovono le loro lancette nell'arco delle 24 ore in ragione di un sofisticato programma di segnali molecolari, geneticamente codificato. Sostanzialmente, si tratta di un circuito autoregolatorio (*autoregulatory*

*feedback loop*) composto da i fattori trascrizionali. CLOCK e BMAIL1, dei loro geni bersaglio *Period (Per)* e *Cryptochrome (Cry)*, e da una serie di prodotti della conseguente espressione genica che progressivamente si aggregano nel citoplasma, a formare un complesso plurimolecolare che a sua volta interagisce con CLOCK-BMAIL1 e inibisce l'iniziale attivazione trascrizionale<sup>(14,15,16)</sup>. Naturalmente, molto resta ancora da chiarire. Vi sono anche singolari prerogative del meccanismo di *feedback*. (Uno dei componenti del complesso citoplasmatico definito *Frequency (FRQ)* aumenta la propria efficienza inibitoria in funzione del grado di fosforilazione e delle relative modificazioni stereomolecolari, ma quando sopravviene l'ultima fosforilazione (iperfosforilazione) esce di scena, viene degradato dal proteasoma cellulare e deve essere resintetizzato per riprendere il ciclo inibitorio di progressiva fosforilazione, che si articola appunto in un arco temporale di 24 ore<sup>(17)</sup>.

Ma come è intuibile, gli orologi cellulari inseriti in tessuti, organi e apparati non possono essere lasciati a se. Potrebbero esplicare la loro attività in modo autonomo, incontrollato e indipendente, a ruota libera (*free running*) con il rischio di rappresentare “un cattivo esempio” e di trasmettere un loro anomalo programma funzionale a cellule adiacenti. E' quanto è stato ipotizzato per cellule tumorali nell'ambito della progressione neoplastica e, del tutto recentemente, per le cosiddette cellule senescenti (*senescent cells SNC*) nell'ambito dell'invecchiamento o della vulnerabilità a patologie degenerative<sup>(18-22)</sup>.

Non stupisce, quindi, che l'ubiquitaria attività ritmica cellulare sia fisiologicamente controllata e coordinata da sistemi informativi specifici<sup>(23)</sup>. Esistono al riguardo segnali altamente integrati e sofisticati, che afferiscono ai sistemi nervoso, endocrino e immune. Questa rete di segnali è fondamentale per sincronizzare (mantenere in opportuna fase temporale) ritmi di molteplici espressioni geniche e attività metaboliche, e anche per consentire l'opportuno adattamento alle variazioni ambientali<sup>(24,25)</sup>.

La rete in oggetto ha comunque un'organizzazione gerarchica. Vi sono meccanismi recettivi o, meglio, cognitivi e integrativi delle informazioni ambientali e in particolare, di quelle che riguardano fondamentali cicli di riferimento (come la già citata alternanza luce-buio), e meccanismi di trasmissione e amplificazione dei segnali alla periferia. I primi sono localizzati principalmente nel sistema nervoso centrale, i secondi coinvolgono il sistema endocrino<sup>(26,27,28)</sup>. Il temine di sincronizzatore

endogeno (*endogenous synchronizer*) è tradizionalmente attribuito a due ormoni, accreditati da tempo al ruolo di *driver* di ritmi circadiani. Sono il principale ormone glicocorticoide secreto dalle ghiandole surrenali (cortisolo nella specie umana; corticosterone in altre specie, compresi i più comuni roditori di laboratorio), e la melatonina, ormone secreto dall'epifisi, altrimenti nota come ghiandola pineale<sup>(29-33)</sup>. Su molti bersagli cellulari, l'informazione endocrina opera di concerto con quella del sistema neurovegetativo (alternanza oscillante simpatico/parasimpatico). L'insieme degli orologi cellulari e della rete informativa di controllo e coordinazione costituisce il cosiddetto sistema circadiano (*circadian system*).

Va ancora detto che la specie umana (come altre) è geneticamente programmata per l'attività diurna e il riposo notturno; la grande maggioranza degli animali di laboratorio è invece programmata per il riposo diurno e l'attività notturna. La logica conseguenza è che molti ritmi circadiani, nei ratti e nei topo sono in antifase rispetto ai corrispondenti ritmi umani, sono cioè sfasati di 12 ore. I segnali informativi che ogni giorno preparano l'organismo alla vita attiva, alla ricerca del cibo, alla difesa contro eventi avversi (in primo luogo l'attività ormonale glicocorticoide sopracitata), saranno per le antifasiche organizzazioni circadiane, rispettivamente più intensi al mattino o alla sera<sup>(16,28,34)</sup>.

Controparte dei sincronizzatori, endogeni, sono i sincronizzatori esogeni o esterni, o ambientali, (*external synchronizer*), spesso indicati nella letteratura cronobiologica come *synchronizers tout-court* o *zeitgebers*). Sono variabili ambientali, riconosciute e inserite nel sistema circadiano con meccanismi ancora largamente oscuri. Assicurano il miglior adattamento metabolico, energetico e comportamentale alle mutevoli condizioni di vita quotidiana.

Il sincronizzatore esogeno principale, valido per tutte le specie animali, è l'alternanza luce-buio. Nella specie umana, si aggiunge e si integra con l'alternanza luce-buio anche l'alternanza di carattere socio-economico attività-riposo. Oltre a questi, altri cicli ecologici (alternanza stagionale; variazioni geomagnetiche; escursione termica giornaliera; tipo di lavoro e orari dei pasti) rappresentano segnali preziosi, che modulano e aggiungono flessibilità all'organizzazione ritmica, soprattutto di specifici organi e apparati. E' di rilevanza il fatto che, quando l'intervento dei sincronizzatori esogeni venga artificialmente escluso (ad esempio mediante l'isolamento sotterraneo di lunga durata oppure, nell'animale da esperimento, sopprimendo l'alternanza luce-buio), i ritmi subiscano modificazioni per

quanto riguarda la lunghezza del periodo e altri parametri cosiddetti ritmometrici, pur persistendo nelle loro caratteristiche di fenomeni endogeni insopprimibili. I ritmi circadiani studiati in volontari isolati per mesi in bunker sotterranei tendono ad allungare il periodismo, da 24 ore a 25-26 ore; anche in queste circostanze, il parallelismo di comportamento fra gemelli omozigoti fa pensare che la nostra struttura temporale venga ad attuare un preciso programma genetico<sup>(35,36)</sup>.

Nei periodici congressi internazionali di cronobiologia, si è spesso affermato che la nostra vita, individuale e sociale, non sarebbe possibile senza un sistema circadiano “ricettivo” dei sincronizzatori ambientali. Il sistema matura progressivamente nei primi anni della vita post-natale, sin alla pubertà e all’adolescenza, è pienamente operativo e partecipa all’attività riproduttiva nell’età adulta, e si deteriora poi perdendo efficienza nella sua complessa rete informativa nell’età avanzata<sup>(21,37)</sup>. Questa parabola temporale rende ragione dell’inserimento del disordine cronobiologico (discrepanza bioritmica) nell’elenco delle tante teorie dell’invecchiamento<sup>(38,39)</sup>.

Per quanto attiene all’organizzazione del sistema circadiano in funzione del principale sincronizzatore esterno, vale a dire che l’alternanza luce-buio, importanti progressi conoscitivi sono stati fatti negli ultimi vent’anni. Sono focalizzati in un articolo redatto dall’autore del presente testo e recentemente pubblicato proprio sul Giornale della nostra Accademia<sup>(40)</sup>. A quell’articolo si rinvia il lettore desideroso di conoscerli.

Più recentemente ancora, sono emerse ulteriori tessere nel complesso mosaico di conoscenze e ipotesi sulla dicotomia fra mammiferi con attività diurna e mammiferi con attività notturna<sup>(24,28)</sup>. Disponiamo della valutazione comparativa di oltre 10.000 trascritti genomici nel cervello e in vari tessuti coinvolti nel bilancio energetico. Il circuito nervoso che porta l’informazione su luce e buio (energia fotonica, nulla a che fare con la visione), da particolari cellule gangliari retiniche (ipRGC, *intrinsically photosensitive retinal ganglion cells*) ai nuclei soprachiasmatici (stazione-chiave, *master-clock* del sistema), e di qui ad altre aree encefaliche (compresa la ghiandola pineale) è lo stesso in tutte le specie, indipendentemente dal loro tipo di attività<sup>(28,40)</sup>. Controprova è il ritmo circadiano della melatonina, che ha il picco (aciofase) nelle ore notturne e il suo minimo nelle ore diurne in tutte le specie<sup>(32,41)</sup>. Le diversità, l’opposizione di fase sono invece alla periferia, in tessuti sensibili all’altro fondamentale sincronizzatore endogeno, l’ormone glicocorticoide cortisolo (o corticosterone), nonché al controllo

neurovegetativo e a segnali del microambiente tissutale (fattori di crescita, interleukine e chemokine)<sup>(11,12,28)</sup>.

Il cosiddetto fenotipo circadiano che esprime le variazioni ritmiche di funzioni cellulari e di attività metaboliche multicellulari è diversificato da tessuto a tessuto, e non solo in funzione delle alternanze attività-riposo e sonno-veglia. Localmente, sembra maggiore la sensibilità a sincronizzatori ambientali, diversi e complementari rispetto al ciclo notte-giorno, ad esempio quelli, già menzionati, relativi alla quotidiana routine di vita. Sempre a livello di tessuti e organi, la ritmicità circadiana si manifesta più duttile e meno riproducibile da soggetto a soggetto, e anche nello stesso soggetto da giorno a giorno, di quanto non sia il fenotipo circadiano generale (intersistemico) che esprime la struttura temporale della specie. Il fenotipo tissutale è anche più sensibile a eventi o agenti interferenti, che possono alterare le caratteristiche di fase e ampiezza sino a renderlo attualmente on più riconoscibile, anche se in seguito recuperabile (ma non sempre); si tratta di un fenomeno definito “mascheramento” (*masking*)<sup>(1,28,40)</sup>.

Si può concludere affermando che il progresso delle conoscenze ci pone oggi di fronte a una ulteriore e imprevedibile complessità di un sistema che non è solo indispensabile alla vita sul pianeta terra, ma è anche articolato a molteplici livelli per gestire al meglio l'adattamento ambientale. Questa complessità, ancora poco nota e poco studiata, apre prospettive applicative in medicina clinica di grande interesse.

### ***Anomala sincronizzazione ambientale del sistema circadiano – Implicazioni per la salute***

Focalizzando il discorso sulla specie umana, da quanto sia qui esposto ben si comprende come il malfunzionamento del sistema circadiano possa avere un impatto negativo sull'efficienza metabolica e comportamentale dell'organismo e, se protratto nel tempo, rappresentare un fattore di rischio per veri e propri stati patologici<sup>(38,40,42)</sup>.

Si può verificare lo “sganciamento” dalla rete informativa per trascritti genomici cellulari e/o tissutali (condizioni di *free running*). Possono venir meno o perdere efficacia fisiologici sincronizzatori endogeni, con la conseguenza di un sistema “irrigidito”, menomato nella sua duttilità di adattamento a variazioni ambientali e anche a condizioni morbose in atto. Tutto ciò, è logico pensare, viene a coinvolgere soprattutto i livelli organizzativi periferici più sensibili alla modulazione epigenetica e

microambientale, in sostanza ai fenomeni di *masking*. Nel corso dell'invecchiamento, la fisiologica parabola discendente del sistema aumenta le difficoltà. Nell'età avanzata, le risposte adattative sono più torpide e i tempi di recupero più prolungati rispetto alle età precedenti.

Va ancora detto che non è affatto facile acquisire risultati inequivoci e consolidati dalla ricerca cronobiologica applicata alla realtà clinica di malattie croniche degenerative o di malattie neoplastiche. I protocolli di studio del sistema circadiano prevedono valutazioni in continuo o comunque seriate nell'arco delle 24 ore di variabili predeterminate, e il loro inserimento longitudinale in una serie temporale adeguata a definire la progressione di malattia e/o la risposta a terapie specifiche. Le conoscenze cronobiologiche di fisiopatologia medica e farmacologia clinica avanzano assai più lentamente di quelle basiche, ad esempio di quelle di genetica molecolare che hanno sotteso la motivazione del recente premio Nobel.

Ciò premesso, è possibile definire l'impatto patogenetico del discronismo circadiano sulle malattie che caratterizzano la medicina del XXI secolo? Se ne discute molto nei congressi dedicati e vi è ampia letteratura cronobiologica in proposito. Un messaggio – chiave va emergendo, ed è il seguente: alterazioni del sistema ritmico in questione non sono per sé causa di malattie di organi o apparati nosograficamente codificate (salvo eccezioni che confermano la regola) ma sono per non poche malattie fattore di rischio, ed elemento aggravante e/o peggiorativo di prognosi di quelle malattie in atto.

Almeno nel nostro mondo occidentale (ma non solo; la globalizzazione è ormai dilagante) le attuali condizioni di vita “tecnologiche” comportano vistose anomalie nell'esposizione ai sincronizzatori ambientali., non solo rispetto ai secoli o millenni del passato ma anche rispetto alle precedenti generazioni<sup>(43,44,45)</sup>. In soggetti geneticamente più ricettivi e con un sistema circadiano meno “robusto” e meno adattabile e, com'è intuibile, nei soggetti anziani, il disordinato succedersi di segnali interferenti con il programma ritmico aumenta il dispendio energetico, favorisce disfunzioni patologiche e riduce la qualità di vita<sup>(46,47,48)</sup>.

Due condizioni tipiche della società contemporanea sono emblematiche: i voli transmeridiani e il lavoro a turni. Per entrambe, ampia informazione si recupera dalla recente personale pubblicazione, già precedentemente citata<sup>40</sup>. Nel presente contesto, va ribadito come il complesso di sintomi e segni della *jet-lag syndrome* e dello *shift-work related disorder* sia anodino ancorché

spesso fastidioso, mal definibile, variabile anche parecchio da soggetto a soggetto. Si tratta di astenia, cefalea, alterazioni dell'umore, disturbi del sonno (sempre, questi ultimi, la più immediata spia del disordine circadiano!) e del controllo neurovegetativo degli apparati cardiovascolare e gastroenterico<sup>(49,50)</sup>. Nel loro insieme, riducono la concentrazione intellettuale e l'efficienza lavorativa. Per quanto riguarda, i cosiddetti *shift-workers*, cioè i lavoratori turnisti che passano con alternanza regolare dal lavoro diurno a quello notturno, va detto che è percepito migliore lo stato di salute in quelli che fanno coincidere il più possibile le ore di riposo con il buio ambientale, naturale o artificiale, evitando così l'eccessiva prevalenza di luce nell'arco delle 24 ore<sup>(51)</sup>.

Anche recuperando semplici esperienze osservative come quest'ultima, negli anni più recenti la comunità scientifica (medica ma non solo, sono parecchie le discipline interessate) ha rivolto particolare attenzione all'inquinamento luminoso (*light pollution*), noto anche con l'acronimo ALAN (*artificial light at night*). La durata e l'intensità dell'illuminazione notturna nelle attuali aree urbane fa sì che il naturale più importante sincronizzatore esterno del sistema circadiano, cioè l'alternanza luce/buio – giorno/notte) sia interferito e “deformato” inconsciamente per moltitudini crescenti di individui<sup>(44,52,53)</sup>. Si aggiunga il cambio delle abitudini di vita rispetto alle passate generazioni, come l'inserimento di impegni sociali, di alimentazione e consumi voluttuari nelle ore ALAN (*midnight snacks!*) e saranno giustificate ipotesi inquietanti sulla disorganizzazione circadiana e i relativi rischi<sup>(47,54,55)</sup>. Anche se a priori non condivise, vale comunque la spesa di considerarle e valutarne la consistenza. Ad esempio, si è coniato il termine di “*mala movida*”. Com'è intuitivo, il termine vuole richiamare l'attenzione sull'importanza preventiva di contrastare l'impatto di anomali sincronizzatori esogeni nei giovani e negli adolescenti, nei quali maturazione e duttilità adattativa del sistema possono essere ancora incomplete<sup>(56)</sup>. I *mass-media* ormai da tempo sono cassa di risonanza per le affermazioni degli scienziati che i recenti cambiamenti climatici, l'effetto serra, l'accumulo atmosferico di polveri sottili siano fenomeni deleteri per la salute delle prossime generazioni. Ebbene, va ricordato come la mappa della *light pollution* negli Stati Uniti, in progressiva espansione negli ultimi decenni, coincida con l'analoga mappa di prevalenza nella popolazione adulta di obesità, diabete, sindrome metabolica<sup>(52,57)</sup>, ben noti fattori di rischio per aterosclerosi ed eventi cardiovascolari.

Soprattutto la medicina interna, attenta alla valutazione globale del malato e a scelte cliniche individualizzate e condivise, che valorizzino valenze culturali e qualità di vita, dev'essere attenta ai progressi culturali della cronobiologia. Dev'essere avvertita che la disorganizzazione circadiana può risultare pericolosa e favorire l'insorgenza e/o la progressione di malattie croniche degenerative, per non parlare di invecchiamento precoce.

## BIBLIOGRAFIA

1. Arendt J, Minor DS, Waterhouse JM. *Biological Rhythms in Clinical Practice*. Wright Publ., 1989, London.
2. Reimberg A, Labrecque G, Smolensky MH. *Chronobiologie et Chronothérapie. Heure Optimale d'Administration des Médicaments*. Flammarion, 1991, Paris.
3. De Maio D. *Aspetti cronobiologici in neuropsichiatria*. Il Pensiero Scientifico Editore, 1984, Roma.
4. Turek FW. *Circadian clocks: not your grandfather clock*. *Science*. 2006; 354: 992-993.
5. Golombek DA, Rosenserin RE. *Physiology of circadian entrainment*. *Physiol Rev*. 2010; 90: 1063-1102.
6. Wright KP, McHill AW, Birks BR, Griffin BR, Rustertolz T, Chinoy ED. *Entrainment of the human circadian clock to the natural light-dark cycle*. *Curr Biol*. 2013; 23: 453-464.
7. Le Gates TA, Fernandez DC, Hattar S. *Light as a central modulator of circadian rhythms, sleep and affect*. *Nat Rev Neurosci*. 2014; 15:443-454.
8. Munch M, Brandsted AE, Brown SA, Gjedde A, Kantermann T, Martiny K, Mersch D, Skene DJ, Wirz-Justice A. *The effect of light in humans*. In "Changing Perspectives on Daylight: Science, Technology and Culture", 2017, 16-23, The American Association for the Advancement of Science, Washington.
9. Halberg F, Carandente F, Cornelissen G, Katinas G. *Glossary of Chronobiology*. Casa Editrice Il Ponte, 1977, Milano.
10. Gerhart.Hinez Z, Lazar MA. *Circadian metabolism in the light of evolution*. *Endocrine Rev*. 2015; 36:289-304.
11. Gallego M, Virshup DM: *Post-translational modifications regulate the ticking of the circadian clock*. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007; 8:139-148.
12. Harfmann BD, Schroder EA, Esser KA. *Circadian rhythms, the molecular clock and skeletal muscle*. *J Biol Rhythms*. 2015; 30: 84-94.
13. Morris CJ, Aeschbach D, Scheer AJL. *Circadian system, sleep and endocrinology*. *Mol Cell Endocrinol*. 2012; 149: 91-104.
14. Robinson I, Reddy AB. *Molecular mechanisms of the circadian clock in mammals*. *FEBS Lett*, 2014; 588:2477-2483.
15. Sahar S, Sassone – Corsi P. *Regulation of metabolism. The circadian clock dictates the time*. *Trends Endocrinol Metab*. 2011; 23:1-8.
16. Asher G, Schibler U. *Crosstalk between components of circadian and metabolic cycles in mammals*: *Cell Metab*. 2011; 13:125-137.
17. Kramer A. *When the circadian clock becomes blind*. *Science*. 2015; 357:476-477.
18. Hrushesky WJM, Bjarmason GA. *The application of circadian chronobiology to cancer chronotherapy*. In "Cancer: Principles and Practice of Oncology", 1993, 2666-2686, Lippincorr, Philadelphia.
19. Dogliotti L, Tampellini M, Angeli A. *Cronochemioterapia*. PubliEm, 2001, Milano.
20. Klevecz RR, Braly PS. *Circadian and ultradian cytotkinetic rhythms of spontaneous human cancer*. *Ann NY Acad Sci*. 1991; 618: 257-276.

21. Yu EA, Weaver DR. *Disrupting the circadian clock: gene-specific effect on aging, cancer and other phenotypes*. *Aging*. 2011; 3:479-493.
22. Van Deursen JM. *Senolytic therapies for healthy longevity. Clearing senescent cells with targeted drugs could combat age-associated disease*. *Science*. 2019, 364: 636-637.
23. Balsadobre A. *Clock genes in mammalian peripheral tissues*. *Cell Tissue Res*. 2002; 309: 193-199.
24. Panda S. *Circadian physiology of metabolism*. *Science*. 2016; 354: 1008-1015.
25. Potter GDM, Skena DJ, Arenatt J, Code JE, Grant PJ, Haride LJ. *Circadian rhythm and sleep disruption: cause, metabolic consequences, and countermeasures*. *Endocrine Rev*. 2016; 37: 584-608.
26. Saper CB, Scammell TE, Lu J. *Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms*. *Nature*. 2005; 437: 1257-1263.
27. Rosenwasser AM. *Functional neuroanatomy of sleep and circadian rhythms*. *Brain Res Rev*. 2009; 61: 281-306.
28. Millius A, Ueda H. *Rhythms: the dark side meets the light*. *Science*. 2018; 359: 1210-1211.
29. Angeli A. *Glucocorticoid secretion: a circadian synchronizer of the human temporal structure*. *J Steroid Biochem*. 1983; 19: 545-554.
30. Mavroudis PD, Scheff JD, Calvano SE, Lowry SF, Androulakis IP. *Entrainment of peripheral clock by cortisol*. *Physiol Genomics*. 2012; 44:607-621.
31. Dickmeis T. *Glucocorticoids and the circadian clock*. *J Endocrinol*. 2009; 200: 3-22.
32. Caiochen C, Kranchi K, Wirz-Justice A. *Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep*. *J Neuroendocrinol*. 2003; 15:432-437.
33. Arendt J, Skene DJ. *Melatonin as a chronobiotic*. *Sleep Med Rev*. 2005; 9: 25-39.
34. Challet E. *Minireview: entrainment of the suprachiasmatic clockwork in diurnal and nocturnal mammals*. *Endocrinology*. 2007; 148: 5648-5655.
35. Wever RA. *The circadian System of Man. Results of Experiments under Temporal Isolation* Springer-Verlag. 1979, New York, Heidelberg and Berlin.
36. Damienko KV, Caiochen C, Wirz-Justice A. *Is sleep per se a zeitgeber in humans?* *J Biol Rhythms*. 2003; 18:170-178.
37. Tevy MF, Giebultowicz J, Pincus Z, Mazzacoli G, Vinciguerra M. *Aging signaling pathways and circadian clock-dependent metabolic derangements*. *Trends Endocrinol Metab*. 2013; 24:229-237.
38. Bass J, Lazar MA. *Circadian time signatures of fitness and disease*. *Science*. 2016. 354: 994-999.
39. Armstrong S. *Borrowed Time. The Science of How and Why we Age*. Bloomsbury Sigma Publ., 2019, London.
40. Angeli A. *Alternanza luce-buio e bioritmi circadiani*. *Giorn Accad Med. Torino*. 2015: 178: 276-291.
41. Moore RY. *Neural control of the pineal gland*. *Behav Brain Res*. 1996; 73:125-130.
42. Touitou Y, Reinberg A, Touitou D. *Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: health impacts and mechanisms of circadian disruption*. *Life Sci*. 2017; 173:94-106.

43. Crary J, *24/7 Il capitalismo all'assalto del sonno*. Giulio Einaudi Editore, 2015. Torino.
44. Navara KJ, Nelson RJ. *The dark side of light at night: physiological, epidemiological and ecological consequences*. J Pineal Res. 2007; 43:215-224.
45. Bartlang MS, Savelyev SA, Johansson AS, Reber SO, Helfrich-Forster C, Lundkvist G. *Repeated psychosocial stress at night, but not day, affects the central molecular clock*. Chronobiol Int. 2014; 31: 996-1007.
46. Landolt HP. *Genotype-dependent differences in sleep, vigilance, response to stimulants*. Curr Pharm Res. 2008; 14:1396-1407.
47. Wittman M, Dinich J, Merrow M, Roenneberg T. *Social jet-lag: misalignment of biological and social time*. Chronobiol Int. 2006; 23: 497-509.
48. Musick ES, Holtzmann DM. *Mechanisms linking circadian clocks, sleep and neurodegeneration*. Science. 2016; 354:1004-1008.
49. Knutsson A, Boggild H. *Gastrointestinal disorders among shift workers*. Scand J. Work Environ Health 2010; 36:85-95.
50. Morris CJ, Purvis TE, Hu K, Cheer FA. *Circadian misalignment increases cardiovascular disease risk factors in human* Proc Natl Acad Sci. USA. 2016; 113: E1402-E1411.
51. Akerstedt T. *Shift work and disturbed sleep/wakefulness*. Sleep Med Rev. 1998; 2: 117-128.
52. Zubidal AE, Aim A. *Artificial light at night-a novel lifestyle risk factor for metabolic disorder and cancer morbidity*. J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2017; 28: 295-313.
53. Fonken LR, Workman JL, Walton JC, Weil ZM, Morris JS, Haim A, Nelson RJ. *Light at night increases body mass by shifting the time of food intake*. Proc Natl Acad Sci USA. 2010; 107:18664-18669.
54. Karlsson B, Knutsson A, Lindahl B. *Is there an association between shift work and having a metabolic syndrome? Results from a population based study of 27, 485 people*. Occup Environ Med. 2001; 58: 747-752.
55. Arbie D, Bass J, Laposky A, Vitaterna M, Turek F. *Circadian timing of food intake contributes to weight gain*. Obesity. 2009; 17:2100-2108.
56. Trovato G, Pace P, Martines GF, Brischetto D. *Mala-movida. late bed timing and wake-up induce malnutrition and underweight in youngsters*. Chronobiol Int. 2014; 31: 945-946.
57. Falchi F, Cinzano P, Duriscoe D, Ryba CCM, Elvidge CD, Baugh K, Portnov BA, Rybnikova A, Furgoni R, *The new world atlas of artificial light sky brightness*. Sci Adv. 2016; doi: 10-1126/sciadv. 1600377.

**MALATTIA DI ALZHEIMER  
110 ANNI DOPO LA SUA SCOPERTA.  
LA CORRELAZIONE TRA LA NEUROPATOLOGIA  
E LA CLINICA**

*Maria Teresa Giordana*

Professore Ordinario di Neurologia - Dipartimento di Neuroscienze  
Università di Torino  
Via Cherasco 15, 1026 Torino  
Mail: mariateresa.giordana@unito.it

Parole chiave:        *Alzheimer*  
                          *Beta-amiloide*  
                          *Proteina Tau*  
                          *PET-amiloide*  
                          *PET-tau*

**Riassunto**

La correlazione tra neuropatologia e clinica della malattia di Alzheimer (AD) è notevolmente progredita, soprattutto per lo sviluppo delle tecniche di neuroimmagine. La possibilità di porre una diagnosi certa a paziente in vita e di porre un giudizio prognostico sulla evoluzione di un decadimento minimo (MCI) in AD conclamato si avvale modernamente dell'analisi di markers di deposizione di amiloide e di neurodegenerazione, ottenibili con esame del liquor e approcci di neuroimmagine. I risultati al riguardo forniscono al momento solo indicazioni prognostiche a livello di gruppi di pazienti, mentre la traslazione al singolo paziente è ancora preclusa.

**Abstract**

The correlation of neuropathology and clinical features of Alzheimer disease (AD) has greatly improved. A modern consensus approach to the diagnosis (4) is based on the demonstration of AD neuropathology in patients. The instrumental markers (structural MRI, amyloid – tau PET, FDG-PET) and laboratory markers (Beta-amyloid, Tau and fosfo-Tau in cerebrospinal fluid) for the diagnosis of the preclinical and asymptomatic states of the disease are promising. So far, the clinical

use of these investigations is not sufficiently supported to predict progression of mild cognitive impairment (MCI) to overt dementia. This approach gives prognostic value on group level, precluding direct translation to individual patients

La malattia di Alzheimer (AD) è la causa più frequente di decadimento cognitivo in età adulta-senile, e si contende il primato con la demenza vascolare, correlata a distruzione di parenchima cerebrale esito da ictus ripetuti. Molto meno frequenti sono le altre malattie con esclusiva demenza, quali le degenerazioni fronto-temporali, cause di demenza di tipo fronto-temporale che ha una presentazione clinica diversa da AD. In altre malattie neurodegenerative, quali il morbo di Parkinson, la paralisi sopranucleare progressiva, la demenza a corpi di Lewy, la degenerazione corticobasale, la corea di Huntington, la malattia del motoneurone ed altre, la demenza è associata a disturbi neurologici. Il rischio di malattia di Alzheimer aumenta con l'aumentare dell'età.

Ciò che fornisce la diagnosi di certezza della causa di una demenza è indiscutibilmente la neuropatologia. Questo assioma di lunga data è modernamente un po' moderato sia dallo enorme sviluppo delle tecniche di neuroimmagine (TC, RMN strutturale e funzionale, indagini di medicina nucleare) sia dal perfezionamento tecnologico delle indagini neuropatologiche. Da un lato il neuroimaging consente di acquisire informazioni "neuropatologiche" a paziente in vita, dall'altro, i progressi degli studi neuropatologici hanno mostrato una meno netta distinzione tra le varie categorie nosografiche, per la frequente coesistenza di aspetti patologici tipici di AD con lesioni patologiche ritenute specifiche di un'altra delle malattie dementigene.

L'esame neuropatologico è comunque cruciale per definire al meglio una entità nosografica, inoltre è importante per fornire elementi allo studio della patogenesi e identificare possibili bersagli di una terapia; ma è eseguibile solo in sede di riscontro autoptico, e quindi non utile per selezionare pazienti su cui avviare trial terapeutici.

La definizione neuropatologica di una demenza neurodegenerativa si basa sulla distribuzione nell'encefalo dell'atrofia e dei segni di neurodegenerazione (gliosi, perdita neuronale, spongiosi, reazione microgliale), e sul tipo e distribuzione di specifici aggregati proteici. Le malattie neurodegenerative sono attualmente considerate "proteinopatie", perché caratterizzate dall'accumulo nel tessuto nervoso di aggregati proteici non ulteriormente catabolizzabili, quali beta-amiloide, fosfo—tau, TDP-43, sinucleina, proteina prionica, FUS e molte altre. Questi aggregati proteici sono possibilmente ma non necessariamente implicati nella sequenza patogenetica del danno tissutale, ma fungono comunque da marcatore "surrogato" delle varie malattie.

Nella malattia di Alzheimer si accumulano specificamente la proteina Beta- amiloide e la proteina Tau fosforilata, che compongono le placche amiloidi. La Beta-amiloide è un frammento della proteina precursore dell'amiloide (APP), codificata sul cromosoma 21; APP è espressa abbondantemente sulla membrana neuronale. Il frammento patologico amiloidogenetico si produce quando il gene di APP è mutato (forme genetiche), oppure per una attività enzimatica abnorme (gamma- e beta-secretasi). In AD la Beta- amiloide si deposita nelle aree corticali in forma diffusa (placche diffuse) e successivamente in forma di placche strutturate (placche amiloidi) che sono contornate da neuriti distrofiche arricchite di proteina Tau abnormemente fosforilata (tangles). La Tau è una proteina associata ai microtubuli dello scheletro neuronale. La teoria dell'amiloide, quasi universalmente condivisa e supportata da molteplici osservazioni, postula che nella malattia di Alzheimer la deposizione della Beta- amiloide precede e in qualche modo trascina la deposizione di fosfo-Tau.

La deposizione di Beta-amiloide e fosfo-Tau nell' AD ha una successione temporale e topografica nell'encefalo: Beta- amiloide compare inizialmente nelle corteccie cerebrali associative e poi nell'ippocampo, mentre la deposizione di fosfo-Tau ha un andamento inverso, con esordio nell'ippocampo ed in seguito nelle corteccie associative. Sono state distinte tre fasi neuropatologiche in base alla progressione dei segni neuropatologici<sup>(1)</sup>, che corrisponderebbero alle tre fasi di progressione clinica della malattia: la prima fase è subclinica, la seconda ha amnesia e iniziali disturbi della personalità, la terza è la malattia conclamata con deterioramento cognitivo, afasia, aprassia, agnosie e perdita di autonomia funzionale.

Gli studi di correlazione clinico-neuropatologica sono stati la prima modalità di approccio utile a riferire ad una situazione clinica un substrato patologico diagnostico di malattia. I risultati dei numerosi studi al riguardo su grandi casistiche cliniche e patologiche hanno mostrato che il quadro neuropatologico tipico di AD sottosta ad una demenza tipo AD, ma in una certa percentuale di casi non vi è corrispondenza tra sintomi e patologia. La patologia AD è stata ritrovata anche in soggetti cognitivamente normali<sup>(2)</sup>; in altri soggetti coesiste con aspetti neuropatologici tipici di altre malattie dementigene, quali la demenza a corpi di Lewy (DLB) o la demenza vascolare. In altri ancora un decadimento cognitivo suggestivo di AD è risultato associato ad un quadro neuropatologico tipico di un'altra malattia dementigena. Recentemente è stato identificato un complesso

neuropatologico con atrofia dell'ippocampo ed esclusiva deposizione di fosfo-Tau in assenza di Beta-amiloide, associato ad una demenza tipo AD. E' stata denominata "taupatia primaria età-correlata" (PART)<sup>(3)</sup>.

La presentazione clinica non sembra quindi sufficiente ad una diagnosi precisa di AD; di conseguenza le casistiche di pazienti su cui testare una terapia possono non condividere un'unica entità nosografica.

La necessità di raggruppare alti numeri di pazienti con AD, anche da casistiche multicentriche, per programmare e valutare l'efficacia di trials terapeutici, impone la ricerca di un procedimento diagnostico uniforme e condiviso. Un consensus è stato raggiunto nel 2010 e consiste nel basare la diagnosi sulla ricerca e dimostrazione nel paziente di markers indicativi di sottostante patologia AD<sup>(4)</sup>. I marcatori indicativi individuati sono mostrati nella Figura 1: nel liquor, si ricerca la riduzione della concentrazione di Beta- amiloide sotto un valore soglia, e l'aumento di Tau e fosfo-Tau sopra valori corrispondenti all'età del paziente. E' possibile verificare la presenza di amiloide fibrillare mediante un tracciante evidenziabile con la tomografia ad emissione di positroni (PET-amiloide). I risultati confermano la deposizione di amiloide in pazienti con AD<sup>(5)</sup>. Marcatori di neurodegenerazione sono il rilievo di atrofia dell'ippocampo alla RMN strutturale, il ridotto metabolismo parieto-temporale alla PET-FDG. La PET con tracciante Tau è utile, ma ancora da mettere a punto.

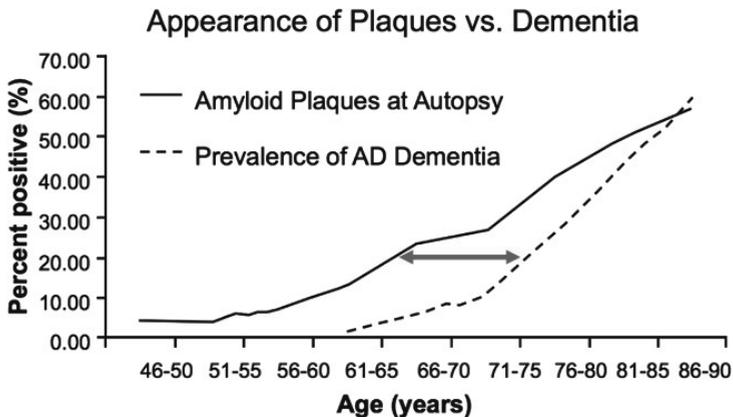


Figura 1. Marcatori indicativi di patologia di Alzheimer.

< 500 beta-amiloide nel liquor

> 70 tau e fosfo-tau nel liquor

RMN : atrofia dell'ippocampo

PET-FDG: ridotto metabolismo e sinapsi in parieto-temporale

Dato che dati clinici e patologici mostrano che la presenza di placche amiloide precede di anni la comparsa dei sintomi della demenza (Figura 2), l'approccio proposto sarebbe in grado di individuare oltre all'AD conclamato, anche i casi di forme precliniche, comprendenti i famigliari di pazienti con malattia di Alzheimer genetica e, ipoteticamente, tutti gli individui di età superiore a 65 anni specie con familiarità per AD, e le forme prodromiche, cioè i pazienti con decadimento cognitivo lieve (MCI) che si caratterizza per amnesia episodica con conservazione dell'autonomia funzionale. Lo stato di MCI che evolverà in AD, nel giro di 5-10 anni, sarebbe così prevedibile. Questo approccio è scientificamente solido, ma spesso si scontra con i risultati ottenuti. E' comunque un'ottima base, da perfezionare, anche con la standardizzazione dei metodi e dei cut-off, per verificare in vivo nella pratica clinica la presenza della patologia AD come responsabile di una demenza e quindi di uniformare il campione su cui testare nuovi farmaci.

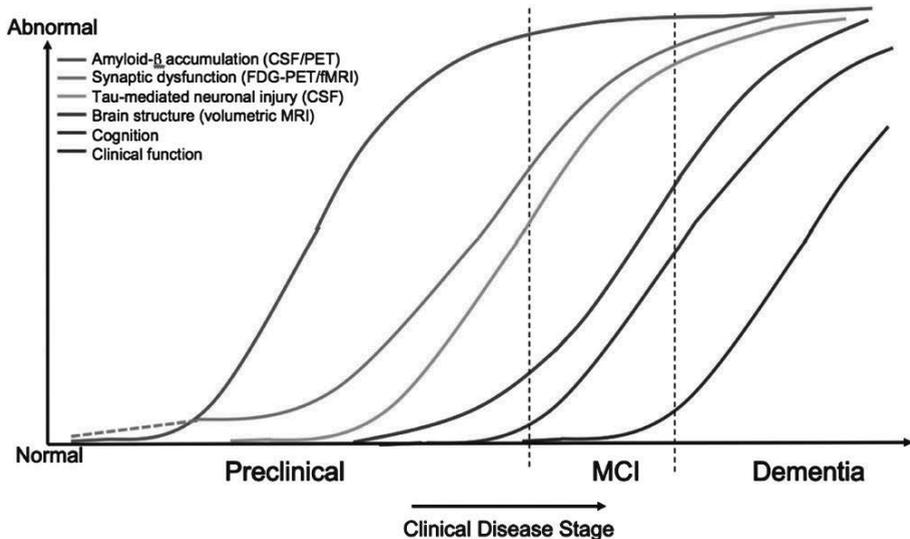


Figura 2. Sequenza temporale comparata di neuropatologia e clinica nella malattia di Alzheimer.<sup>(7)</sup>

Ormai si sa che non sempre la comparsa di deposizione di amiloide nella corteccia cerebrale è accompagnata, o seguita, da demenza: solo circa il 50% dei pazienti con decadimento cognitivo lieve (MCI), progredisce ad una franca demenza. La possibile discrepanza nel singolo paziente tra la presenza

di patologia AD e lo stato cognitivo è confermata dai risultati della tomografia ad emissione di positroni (PET) con traccianti dell'amiloide fibrillare: accumulo diffusamente in corteccia si osserva anche in soggetti anziani senza disturbi cognitivi. Di conseguenza tale esame non fornisce isolatamente una diagnosi di AD<sup>(5)</sup>. E' invece utile se risulta negativo, perché esclude la AD come causa della demenza in studio .

Gli studi di correlazione clinico-patologica indicano una correlazione più stretta tra la demenza e non tanto dell'accumulo di Beta-amiloide quanto con la deposizione di fosfo-Tau e con altri markers di neurodegenerazione. La PET con traccianti per Tau, i cui risultati sono ancora in fase di messa a punto, è estremamente importante ma non contribuisce al momento alla certezza diagnostica nel singolo caso. L'accumulo alla PET-Tau è osservato in soggetti dementi, ma non in tutti; inoltre una correlazione tra entità di accumulo e grado di decadimento cognitivo (valore di MMSE) non è costante<sup>(6)</sup>.

La PET con fluoro desossiglucosio (PET-FDG), marcatore dell'attività metabolica e sinaptica dei neuroni, è di aiuto quando il risultato osservato coincide con una riduzione di metabolismo nelle cortece associative parietali e temporo-mesiali, che è responsabile del deficit cognitivo tipico di AD. Purtroppo questo risultato non si ottiene sempre.

Fino ad oggi, sia PET- FDG che PET- amiloide non forniscono isolatamente risultati con valore diagnostico nel singolo paziente, ma suddividono gruppi a rischio, specie se i risultati patologici si combinano tra loro, e con altri markers biochimici e clinici, compresa l'età del paziente. Non si deve dimenticare inoltre che il tracciante della PET-amiloide non distingue tra l'amiloide diffusa nella corteccia, che può essere un evento legato alla senilità, e l'amiloide della placche classiche associate a neuriti distrofiche con fosfo-Tau. Inoltre, alcuni soggetti molto anziani e cognitivamente indenni non hanno amiloide in corteccia, né alla PET-amiloide né all'autopsia.

In conclusione, l'analisi comparativa della neuropatologia e degli aspetti clinici della malattia di Alzheimer è cruciale se si vuole formulare una diagnosi ragionevolmente certa nei pazienti e quindi valutare correttamente i risultati di nuove terapie. Rimane aperto il problema dell'identificazione dei pazienti con fasi precliniche o prodromiche (MCI) destinati a convertire in franco AD, sui quali i tentativi terapeutici potrebbero essere molto promettenti.

Molti studi hanno affrontato questo quesito <sup>(7,8,9)</sup> e si sono indirizzati alla ricerca della successione temporale della positivizzazione dei markers. I risultati sembrano supportare il modello secondo cui la deposizione di amiloide (rivelabili con PET-amiloide e nel liquor) l'evento più precoce in AD, seguito dalle alterazioni funzionali (PET- FDG) e strutturali (atrofia dell'ippocampo alla MRI, fosfo-Tau nel liquor, PET-tau). Al momento i dati forniscono un valore prognostico di rischio a livello di gruppi; anche con l'uso di algoritmi complessi, la diretta traslazione al singolo paziente è ancora preclusa.

## BIBLIOGRAFIA

1. Braak H, Braak E. *Neuropathological staging of Alzheimer-related changes*. Acta Neuropathol. 1991; 82:239–259.
2. Jansen WJ, Ossenkoppele R, Tijms BM, Fagan AM, Hansson O, Klunk WE, van der Flier WM, Villemagne VL, Frisoni GB, Fleisher AS, Lleó A, Mintun MA, Wallin A, Engelborghs S, Na DL, Chételat G, Molinuevo JL, Landau SM, Mattsson N, Kornhuber J, Sabri O, Rowe CC, Parnetti L, Popp J, Fladby T, Jagust WJ, Aalten P, Lee DY, Vandenberghe R, Resende de Oliveira C, Kapaki E, Froelich L, Ivanou A, Gabryelewicz T, Verbeek MM, Sanchez-Juan P, Hildebrandt H, Camus V, Zboch M, Brooks DJ, Drzezga A, Rinne JO, Newberg A, de Mendonça A, Sarazin M, Rabinovici GD, Madsen K, Kramberger MG, Nordberg A, Mok V, Mroczko B, Wolk DA, Meyer PT, Tsolaki M, Scheltens P, Verhey FRJ, Visser PJ; Amyloid Biomarker Study Group, Aarsland D, Alcolea D, Alexander M, Almdahl IS, Arnold SE, Baldeiras I, Barthel H, van Berckel BNM, Blennow K, van Buchem MA, Cavado E, Chen K, Chipi E, Cohen AD, Förster S, Fortea J, Frederiksen KS, Freund-Levi Y, Gkatzima O, Gordon MF, Grimmer T, Hampel H, Hausner L, Hellwig S, Herukka SK, Johannsen P, Klimkiewicz-Mrowiec A, Köhler S, Koglin N, van Laere K, de Leon M, Lisetti V, Maier W, Marcusson J, Meulenbroek O, Möllergård HM, Morris JC, Nordlund A, Novak GP, Paraskevas GP, Perera G, Peters O, Ramakers IHGB, Rami L, Rodríguez-Rodríguez E, Roe CM, Rot U, Rütger E, Santana I, Schröder J, Seo SW, Soinen H, Spuru L, Stomrud E, Struyfs H, Teunissen CE, Vos SJB, van Waalwijk van Doorn LJC, Waldemar G, Wallin ÅK, Wiltfang J, Zetterberg H. *Association of cerebral amyloid- $\beta$  aggregation with cognitive functioning in persons without dementia*. JAMA Psychiatry. 2018; 75 :84-95.
3. Cray JF., Trojanowski JQ, Schneider JA, Abisambra JF, Abner EL, Alafuzoff I, Arnold SE, Attems J, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Dickson DW, Gearing M, Grinberg LT, Hof PH, Hyman BT, Jellinger K, Jicha GA, Kovacs GK, Knopman DS, Kofler J, Kukull WA, Mackenzie IR, Masliah E, McKee A, Montine TJ, Murray ME, Neltner JH, Santa-Maria I, Seeley WW, Serrano-Pozo A, Shelanski ML, Stein T, Takao M, Thal DR, Toledo JB, Troncoso JC, Vonsattel JP, White CL 3rd, Wisniewski T, Woltjer RL, Yamada M, Nelson PT. *Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging*. Acta Neuropathol. 2014 : 128: 755–766.
4. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Delacourte A, Frisoni G, Fox NC, Galasko D, Gauthier S, Hampel H, Jicha GA, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Sarazin M, de Souza LC, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P. *Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon*. Lancet Neurol. 2010;9:1118-27.
5. Perani D, Schillaci O, Padovani A, Nobili FM, Iaccarino L, Della Rosa PA, Frisoni G, Caltagirone C. *Review Article. A Survey of FDG- and Amyloid-PET Imaging in Dementia and GRADE Analysis*. BioMed Research International. 2014; Article ID 785039,1-22.
6. Firouziyan A, Whittington A, Searle GE, Koychev I, Zamboni G, Lovestone S, Gunn RN. *Imaging  $A\beta$  and tau in early stage Alzheimer's disease with [ $^{18}F$ ]AV45 and [ $^{18}F$ ]AV1451*. EJNMMI Res. 2018; 8:19.

7. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH. *Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease.* *Alzheimers Dement.* 2011; 7: 280-92.
8. Jack CR Jr, Knopman DS, Weigand SD, Wiste HJ, Vemuri P, Lowe V, Kantarci K, Gunter JL, Senjem ML, Ivnik RJ, Roberts RO, Rocca WA, Boeve BF, Petersen RC.I. *An operational approach to National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for preclinical Alzheimer disease.* *Ann Neurol.* 2012; 71:765–775.
9. van Maurik IS, Zwan MD, Tijms BM, Bouwman FH, Teunissen CE, Scheltens P, Wattjes MP, Barkhof F, Berkhof J, van der Flier WM. *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Interpreting Biomarker Results in Individual Patients With Mild Cognitive Impairment in the Alzheimer's Biomarkers in Daily Practice (ABIDE) Project.* *JAMA Neurol.* 2017; 74: 1481-1491.

## SERIAL KILLER IN CORSIA

Giancarlo Di Vella

Professore Ordinario di Medicina Legale – Università di Torino  
Direttore della Struttura Complessa di Medicina Legale  
AOU Città della Salute e della Scienza di Torino  
Corso Galileo Galilei 22, 10126 Torino  
Mail: giancarlo.divella@unito.it

Parole chiave: *Omicidi seriali*  
*Assistenza sanitaria*  
*Indagine medico legale*

Keywords: *Serial killer*  
*Health care system*  
*Legal medicine death investigation*

### Riassunto

L'ambiente ospedaliero costituisce luogo ideale nel quale professionisti sanitari con personalità patologiche possono slatentizzare i propri disturbi ponendo in essere atti criminosi in danno dei pazienti. La disamina della letteratura e delle vicende giudiziarie più note alle cronache consente di tratteggiare un probabile *criminal profile* dell'omicida: questi è professionista spesso ineccepibile sul lavoro, pervaso dal delirio di invincibilità, dal senso di potere decisionale sulla vita e sulla morte degli altri, dal compiacimento che prova nel causare la morte, selezionando i pazienti talora accuratamente, talaltra in modo del tutto casuale su istinto compulsivo. Il serial killer sanitario agisce quando è solo, per lo più nel turno di notte o al cambio del personale, iniettando sostanze esogene a dosi letali o tali in ragione delle condizioni cliniche del paziente. Sono riportati eventi giudiziari noti a livello internazionale ed alcune sentenze italiane nelle quali si formula anche la responsabilità del personale sanitario inadempiente degli obblighi di vigilanza (*posizione di garanzia*). L'autopsia medico legale, eseguita da esperti della materia e secondo standard di alto profilo tecnico scientifico, e la solerte comunicazione all'autorità giudiziaria di morti

sospette da parte del personale ospedaliero, possono contrastare l'incidenza del fenomeno.

**Abstract**

The hospital is considered best scenario where health care professional, with a serious psychopathology, may do any actions against the patient. Literature and judicial cases let us to identify a probable criminal profile: the serial killer is an excellent health care worker but with pathological delirium of invincibility, decision - making power on the patient's life or death, satisfaction in causing death. He or she take actions when alone, on the night shift or at shift change, by iv injecting exogen substances which may be quickly lethal due to dose or to clinical patient condition. The review of Italian jurisprudences is pointing out the possible prosecution of other colleagues from the same work due to the violation of the duty of the so called "security position". The forensic autopsy must be performed by legal medicine specialist with skills on the theme and following international standards on death investigation. The use of appropriate procedures in the crime investigation and the early communication of all the suspicious deaths to the judicial authorities may reduce or fight its incidence.

L'assassino seriale è colui che mette in atto, personalmente, due o più azioni omicide separate tra loro, nello stesso luogo o in luoghi diversi, spesso con un proprio *modus operandi* <sup>(1)</sup>. Favorente l'azione criminale è la disponibilità di un luogo nel quale: la morte sia evento già frequente; gli strumenti lesivi siano di facile accesso; le tracce siano distrutte di routine; ampia sia la varietà di scelta delle vittime, preferibilmente quella inidonee alla difesa o resistenza e poco credibili qualora provino ad accusare qualcuno di aver tentato di eliminarle; poter agire indisturbati, senza qualcuno che controlli, come nei turni di lavoro meno affollati (di notte). Ecco allora come l'ospedale sia potenzialmente il luogo ideale perché possiede tutti i requisiti favorevoli <sup>(2)</sup>.

E' opinione corrente, tra gli investigatori esperti, che l'area sanità sia tra quelle a maggior incidenza di *serial killer* rispetto ad altri ambiti, in quanto polo di attrazione per coloro che nutrono patologici interessi verso la vita e la morte. Casistiche statunitensi richiamano oltre un centinaio di procedimenti penali noti per omicidi seriali a carico di professionisti sanitari, circa 2113 decessi accertati, 130 delitti tentati, prevalentemente per mano di infermieri più che di medici od di altri professionisti <sup>(3)</sup>.

Nel *criminal profiling* dell'omicida seriale si osservano spesso esperienze lavorative maturate in più luoghi, con trasferimenti in altra sede quando cominciavano a maturare forti sospetti; reiterazione dell'evento criminale nel turno serale o al momento del cambio, ovvero quando altro personale è lontano dai malati poiché impegnato nelle operazioni preliminari all'inizio o al termine del servizio (cambio abiti, ecc.).

Diverse sono le modalità con le quali l'omicida raggiunge il suo scopo: somministra farmaci o altre sostanze esogene a dosi letali o controindicate per le condizioni cliniche del malato, utilizzando la via endovenosa per la rapidità di azione; insulina, potassio, adrenalina, succinilcolina, pancuronio, digossina, oppiacei, eparina, sono tra le sostanze più impiegate nelle vicende note, con prevalenza di quelle ad effetto narcotizzante nei casi occorsi nel continente europeo. L'omicida seriale può procurare embolie gassose, manomettere la funzionalità di presidi medicali, specie in quelli di supporto vitale; contaminare il cibo con veleni, determinare infezioni importanti somministrando il sangue di pazienti affetti da gravi malattie virali (HIV, HCV); innescare l'incendio della postazione di cura o della stanza di degenza, dell'ospedale e della casa di riposo. Le vittime sono pazienti in condizioni cliniche particolarmente critiche, gli anziani, i bambini, le

persone con disabilità che impedisce la reazione di difesa, talora in stato di incapacità talaltra con facoltà cognitive integre.

Le motivazioni, di natura patologica, consistono nella presunzione della propria superiorità ed invincibilità, nel senso di potere decisionale tra la vita e la morte delle vittime, nella necessità di attenzioni e gratificazioni per le proprie capacità professionali, nel disprezzo verso l'ammalato o, per contro, nell'istinto eutanasi verso persone particolarmente sofferenti; sono altresì cause istinti ossessivi, la ricerca di gratificazioni a sfondo sessuale, interessi economici.

Tra le vicende più clamorose, ricordiamo quella del Dr. M. Swango, medico laureato nella Southern Illinois University, descritto dai colleghi come studente apatico, che nel volontariato sulle ambulanze mostrava particolare interesse per gli eventi esiziali. Ovunque avesse lavorato, fu coinvolto in morti sospette. Nel 1991 cambiò nome in Daniel J. Adams, fu arrestato nel 1997 quando ammise la responsabilità di quattro omicidi, fu ritenuto autore di circa un centinaio di morti nei precedenti 15-20 anni. Le vittime erano pazienti e colleghi di lavoro, senza una precisa regola nella scelta, che avvelenava contaminando bevande e cibo o iniettandone il veleno o procurando la morte con l'overdose di farmaci. Dichiarò che l'agire gli procurasse il senso della invincibilità, che provasse compiacimento nel cagionare e veder morire il paziente, nel percepire l'odore della morte, nel vedere le reazioni dei familiari informati della morte del familiare.

Kristen Gilbert, infermiera nota come "Angel of Death", condannata per 4 omicidi e 2 tentati omicidi perpetrati quando lavorava al *Veterans Affairs Medical Center* di Northampton (MA), sebbene si pensi sia responsabile di altri sessanta decessi, somministrava boli endovenosi di adrenalina, inducendo l'arresto cardiaco nel paziente per poi intervenire prontamente alla richiesta di emergenza, per dimostrare le proprie capacità professionali. Sin dalla adolescenza aveva simulato tentativi di suicidio per attrarre su di sé l'attenzione; nel 1998 fu condannata per procurato allarme di una bomba in ospedale col quale voleva vendicarsi delle indagini condotte dai colleghi e dall'ex amante, un agente di polizia. Dichiarò di ricevere gratificazioni a sfondo sessuale quando si poneva a cavalcioni del paziente in fase agonica, indossando la giarrettiere e la camicia sbottonata.

Orville Lynn Majors, infermiere del Vermillion County Hospital, nella città di Clinton, Indiana, è stato condannato a 360 anni di carcere per 6 accertati omicidi, occorsi quando era solo in turno, e nel sospetto di altri 130

decessi tra il 1993 ed il 1995. Le vittime erano pazienti in terapia intensiva, in particolare quelli che definita *lamentosi*, ma anche gli anziani, che eliminava con iniezioni di potassio e/o di adrenalina. Numerose scatole vuote dei predetti farmaci furono rinvenute al domicilio e nel suo veicolo e fu accertato che l'istinto omicida si attivasse quando il numero di pazienti da accudire superasse quello previsto dalla turnazione.

Charles E. Cullen, infermiere del New Jersey, con storia di depressione, tentati suicidi, problemi familiari, instabilità mentale, è il serial killer più studiato della storia americana. Ha confessato oltre 40 omicidi durante i 16 anni di attività sebbene nel corso degli interrogatori sia emerso che ne avesse eliminati circa 400, specie pazienti con AIDS. Fu documentato che tra il 1988 ed il 2003 avesse eseguito accessi alla documentazione clinica di pazienti non di sua competenza e che si recasse spesso nella stanza di pazienti non a lui assegnati, per i quali aveva richiesto farmaci non prescritti di cui cancellava rapidamente le tracce. Agiva di impulso, nonostante seguisse i malati per giorni, con overdose di farmaci per evitare sofferenze. Fu accertato che non tutti i pazienti cui aveva procurato la morte fossero portatori di patologia a prognosi infausta.

Genevieve Jones, tra il 1977 ed il 1982 fu responsabile della morte di circa 60 bambini ai quali somministrava digossina, eparina e succinilcolina per indurre una crisi acuta cardiorespiratoria allo scopo di eseguire prontamente manovre rianimatorie per ricevere attenzioni e dimostrare di essere dotata di competenze ed abilità nella gestione delle acuzie pediatriche: non in grado di affrontare correttamente ed in autonomia l'arresto cardiorespiratorio che induceva, non riuscì ad impedire la morte di tanti bambini. La distruzione da parte dell'ospedale della documentazione di altri pazienti, per evitare il risarcimento di altre presumibili vittime dopo la prima condanna dell'infermiera, non consentì di stabilire il numero esatto delle vittime. La Jones nel 1988 fu condannata a 99 anni di carcere

Interessi economici motivavano il dr. H. Shipman, medico di base britannico (Hyde - Greater Manchester) che tra il 1975 ed il 1998 somministrò morfina a pazienti di cui falsificava il testamento: arrestato nel 1988 e condannato a 15 ergastoli, si suicidò in carcere nel 2004.

Malati privi di coscienza e prossimi alla morte erano le vittime di Efrén Saldívar, terapista della respirazione del Glendale Adventist Medical Center (Los Angeles), il quale iniettava farmaci paralizzanti l'attività respiratoria e cardiaca (morfina, succinilcolina, pancurono). Attratto dall'uniforme

sanitaria, Saldivar soffriva di depressione e lamentava che le ragazze non mostrassero ammirazione nei suoi confronti; preferiva lavorare di notte e, inizialmente, selezionava pazienti molto critici. Ossessionato dal numero dei pazienti da seguire, quando questo superava il valore soglia di 12, era preda di reazione compulsiva e qualunque paziente era a rischio di morte. Ha confessato 50 omicidi compiuti tra il 1988 ed il 1998 ed è stato condannato definitivamente nel 2002 a sei ergastoli.

Donald Harvey, infermiere che, durante la sua attività nel Marymount Hospital London (Kentucky) e nel Cincinnati V.A. Medical Hospital, uccideva pazienti per dimostrare il suo potere nel controllo della vita dei malati; somministrava cianuro, arsenico, insulina, sospendeva l'ossigeno, procurava infezioni virali (HBV – HIV), poneva estremità appuntite nei cateteri per provocare lesioni vescicali e peritonite. Ritenuto responsabile di 87 decessi, nel periodo 1970 – 1987, fu indagato dopo che, nel corso dell'autopsia di una delle vittime, il medico legale percepì odore di cianuro che esalava dai tessuti, orientando la ricerca tossicologica risultata positiva per avvelenamento.

Vickie D. Jackson (Wichita Falls, TX) ha ricevuto 11 condanne per oltre 10 omicidi consumati e 5 tentati; la sua responsabilità fu sospettata quando, nell'ospedale, durante i suoi turni di lavoro aumentavano i decessi, vi era un eccessivo consumo di *mivacurium*, di cui alcune confezioni furono rinvenute anche al domicilio; le vittime erano pazienti che definiva *irrispettosi o quelli insistenti nel richiedere assistenza*: fu identificata da una delle vittime sopravvissute al tentato omicidio.

**Lo scenario italiano**<sup>(4)</sup> - Nel 1992, A. Businelli, infermiere dell'osp. Fatebenefratelli di Milano, fu condannato a 16 anni e 8 mesi di carcere per l'omicidio volontario di pazienti in rianimazione ai quali somministrava dosi letali di verapamil. Nel 1995, fu comminato l'ergastolo ad A. De Martino, infermiere dell'ospedale di Albano Laziale, per l'omicidio di 4 pazienti, uccisi tra il 1990 e il 1993, con una miscela di citrosil azzurro e pavulon. L'indagine partì grazie alla denuncia di altro dipendente che lo aveva visto aggiungere sostanze nella flebo di paziente morto subito dopo in pochi minuti. Nel dicembre del 1997, in un noto ospedale di Pesaro, si verificò una improvvisa epidemia di epatite B fulminante, con nove decessi su undici casi accertati: *un'epidemia, avvenuta attraverso un contagio verificatosi il 20 ottobre, quando il portatore del virus si trovava nel reparto assieme agli altri sette*. Dopo i primi accertamenti si rilevò che tre pazienti deceduti erano stati

sottoposti alla aferesi delle cellule staminali; ritenendo che tale procedura fosse causa del contagio, furono richiamati tutti i pazienti che l'avevano praticata senza tuttavia rilevare alcuna infezione in atto né contaminazioni nel liquido di lavaggio dell'apparecchiatura; nel contempo si positivizzavano anche altri pazienti non sottoposti al riferito trattamento. Escluse le contaminazioni per violazione di protocolli, al termine delle indagini fu ipotizzato che si fosse trattato di un *sabotaggio interno*<sup>(5)</sup>, posto in essere da *un portantino, che ha fotocopiato le cartelle cliniche di alcuni pazienti poi deceduti .. visto, un giorno, con una provetta nel taschino del camice, una provetta che conteneva del sangue e sulla quale c'era scritto proprio il nome del signore di Fano. Qualunque cosa intendesse farci con quella provetta o anche soltanto se la deposizione dell'infermiera corrispondesse alla verità è impossibile chiederlo al portantino. Si è impiccato, esattamente la notte prima di essere ascoltato dal magistrato incaricato del caso ..... E non è la prima volta che un ospedale è vittima di rancori e frustrazioni, come dimostrano gli incendi avvenuti l'anno scorso nella provincia di Ancona, attribuiti ad uno sconosciuto ex dipendente degli ospedali colpiti. Ma è verosimile che per colpire un uomo o un reparto si uccidano nove persone?*

Nel procedimento penale, il primario del reparto nel quale si erano verificati i plurimi decessi di pazienti per epatite fulminante fu inizialmente condannato per omicidio colposo. La cassazione annullò la sentenza rilevando che il giudice di merito avesse mancato di individuare con certezza la modalità di trasmissione del virus e di insorgenza della malattia risultata letale, cosicché non avesse saputo motivare in modo convincente l'addebito colposo omissivo, articolato, nella decisione di condanna, sulla pretesa omissione, riconducibile all'imputato, della condotta di vigilanza e di controllo sull'osservanza, da parte del personale del reparto, delle precauzioni universali atte a prevenire il contagio durante lo svolgimento delle pratiche assistenziali e terapeutiche. Attesa la rilevanza in tema di nesso di causalità e di obbligo giuridico di impedire l'evento per coloro che sovrintendono le attività di reparto, si riporta parte della massima della sentenza n. 25233 Cass Pen, IV sez., 12 luglio 2005, che richiede la sussistenza della formula BARD (*beyond any reasonable doubt*) ai fini della condanna dell'imputato: *In tema di responsabilità? professionale del sanitario, in linea con quanto puntualizzato dalle Sezioni unite (sentenza 10 luglio 2002, Franzese), nella ricostruzione del nesso eziologico tra la condotta omissiva del sanitario e l'evento lesivo non si può prescindere dall'individuazione di tutti gli elementi concernenti la "causa" dell'evento*

*(morte o lesioni del paziente), giacche? solo conoscendo in tutti i suoi aspetti fattuali e scientifici il momento iniziale e la successiva evoluzione della malattia e? poi possibile analizzare la condotta omissiva colposa addebitata al sanitario per effettuare il giudizio controfattuale e verificare, avvalendosi delle leggi statistiche o scientifiche e delle massime di esperienza che si attagliano al caso concreto, se, ipotizzandosi come realizzata la condotta dovuta (ma omessa), l'evento lesivo "al di là? di ogni ragionevole dubbio" sarebbe stato evitato o si sarebbe verificato ma in epoca significativamente posteriore o con minore intensità lesiva.*

Nel 2007, S. Caleffi, infermiera di Lecco, fu condannata a 20 anni di reclusione per l'omicidio di 5 vittime (e altre 2 sospette) mediante embolia gassosa che procurava al fine di indurre l'emergenza per poi intervenire per risolvere la crisi acuta. Affermò di aver agito per "*il bisogno di sentirsi importante .. perché tutti accorressero in tempo a salvare i pazienti*"<sup>(6)</sup>.

Nel 2009, A. Stazzi, infermiere in pensione, in servizio in una casa di cura di Sant'Angelo Romano, eliminò 7 pazienti anziani con psicofarmaci e boli massivi di insulina; condannato all'ergastolo nel 2015.

Il 9 aprile 2014 l'ex primario della clinica Santa Rita di Milano, nota come *la clinica degli orrori*, fu condannato in primo grado all'ergastolo per l'omicidio di quattro pazienti anziani, truffa e lesioni personali di circa ottanta pazienti, a titolo di *dolo eventuale* avendo eseguito interventi chirurgici (lobectomie polmonari) senza indicazioni terapeutiche ed al solo scopo di trarne profitti economici. La Cassazione ha successivamente accolto il ricorso della difesa sulla ipotesi di *dolo eventuale* pervenendosi, dopo nuovo processo, alla condanna a 15 anni di reclusione per *omicidio preterintenzionale*: sentenza questa per la quale, la Procura Generale di Milano, a sua volta, ha prodotto ricorso per Cassazione e che è allo stato in attesa di definizione<sup>(7)</sup>.

Nel 2015, A. Rinelli, infermiera nell'ospedale di Piario, in provincia di Bergamo, fu indagata per omicidio preterintenzionale di decine di pazienti cui somministrava elevate dosi di Valium, ancora presente nei tessuti di quei cadaveri che furono riesumati tra 89 morti sospette. Nella medesima vicenda sono state indagate per *concorso colposo in omicidio preterintenzionale* altri dieci professionisti (infermieri e medici) per violazione dei doveri di controllo (*posizione di garanzia*): secondo l'accusa nessuno di loro sarebbe complice ma questi avrebbero potuto e dovuto controllarla e fermarla.

Tra il 2011 ed il 2013 il medico L. Cazzaniga e la infermiera L. Taroni, del pronto soccorso dell'ospedale di Saronno, uniti da una relazione sentimentale, avrebbero somministrato per via endovenosa un *protocollo* di farmaci (clorpromazina, midazolam, morfina, Propofol, promazina) quale *terapia conosciuta da tutti, già sperimentata su altri pazienti e che aveva dato buoni risultati*, al fine di alleviare le sofferenze dei pazienti, non per uccidere, provocando la morte di 9 pazienti<sup>(8)</sup>. Il caso fu denunciato da una infermiera che aveva rifiutato la somministrazione del *protocollo* in un paziente critico. Il medico si difese sostenendo di aver agito per *mercy killing* (*L'ho fatto come una forma di pietà, di cui sono fiero - Ho maturato la convinzione che fosse inumano e anti-pietas comportarsi sul morente in modo accanente*): .. erano pazienti "in fase terminale, preterminale", per terminali "intendo minuti, mezz'ore e ore, per me era semplicemente accompagnarli alla morte". "... Io mi ritengo, se non il migliore, uno dei migliori medici. Sì il migliore per la vastità della mie competenze"). Nel contempo il Cazzaniga avrebbe concorso nell'omicidio del marito e dei genitori della Taroni che, per questo medesimo reato, è stata condannata dal Tribunale di Busto Arsizio a 30 anni, con rito abbreviato: dalle intercettazioni si apprese che «*Se vuoi, uccido anche loro .. I miei figli*» avrebbe affermato l'infermiera e che il Cazzaniga avrebbe replicato «*No, i bambini no*» «*Ma poi la nonna la facciamo fuori*» «*Ma non hai capito*» «*La Nene la possiamo far fuori quando vogliamo e anche la zia Adriana*»<sup>(9)</sup>. Il processo si celebra dinanzi alla Corte di Assise di Busto Arsizio (Varese)

Il 31 marzo 2016 è arrestata l'infermiera F. Bonino con l'accusa dell'omicidio di 13 pazienti, tra i 61 e gli 88 anni, gravi ma non a prognosi infausta, ricoverati nel reparto di rianimazione dell'ospedale di Piombino nel periodo settembre 2014 - settembre 2015, con dosi massive di eparina, causa di gravi emorragie cerebrali. Nell'aprile del 2019 l'infermiera è stata condannata all'ergastolo dal GUP del Tribunale di Livorno; nella vicenda è coinvolto anche il primario del reparto di rianimazione indagato per *omicidio colposo* poiché non avrebbe vigilato adeguatamente sull'operato dell'infermiera.

Nel marzo del 2016 la Corte d'Assise di Ravenna condanna l'infermiera D. Poggiali all'ergastolo e al risarcimento di 150mila euro per il presunto omicidio di 13 pazienti. Sono altresì indagati per la morte di una paziente, uccisa con un'iniezione letale di potassio nell'aprile 2014, il caposala e il direttore del reparto di Medicina Interna dell'ospedale di Lugo. Nel luglio 2017, la Corte di assise di appello di Bologna, riformando la sentenza

all'ergastolo pronunciata a Ravenna nel 2016 dichiara la Poggiali non colpevole: sentenza questa poi annullata dalla Corte di Cassazione su ricorso della Procura Generale ma nel seguito confermata dalla Corte di Assise di appello di Bologna, in diversa composizione, che, all'esito di nuovo processo, ha assolta l'imputata per l'assenza di evidenze oggettive sull'avvelenamento da potassio nella morte della paziente.

La sintetica revisione dei casi più noti di letteratura, consente di delineare alcune delle caratteristiche più frequenti nel profilo del *serial killer* sanitario: è professionista sempre disponibile nell'aiutare i colleghi, di frequente dotato di soprannome (*Magic Syringe*), talora delineante il tratto criminale (*angelo della morte*); dotato di grande entusiasmo per le prestazioni di alto profilo, per gli episodi traumatici; ineccepibile sul lavoro; pronto ad occuparsi di pazienti non a lui assegnati di cui ne predice la morte; detentore di sostanze sospette o non consentite nell'armadietto o al domicilio; con pregresse storie di instabilità mentale o depressione; alla ricerca di notorietà e privo di rimorsi per le sue azioni od omissioni. Dal punto di vista fattuale, le morti sono sospette, si verificano in modo del tutto inatteso o inusuale, precedute da episodi acuti, gravi, che ricorrono quando il professionista sia in servizio e sia l'ultimo a visitare l'ammalato. Nella evenienza allora di un decesso che susciti dubbi sulla sua derivazione, è necessario allertare prontamente l'autorità giudiziaria avendo cura di reperire e conservare campioni biologici, siringe, deflussori, e ogni altra documentazione utile nella comprensione dei fatti occorsi. In tal caso l'autopsia medico legale dovrà essere svolta da esperto di tale ipotesi di reato, avendo cura di prelevare le matrici biologiche disponibili (sangue, bile, urine, umor vitro, frammenti di tessuti, contenuto gastrico) da sottoporre agli accertamenti di laboratorio (istopatologia forense, tossicologia, batteriologia, biologia molecolare, radiologia). Ricordiamo la odierna disponibilità di metodiche che consentono di stabilire, ad esempio, se il decesso sia correlabile ad una overdose di insulina o ad altre sostanze di maggiore complessità investigativa <sup>(10-16)</sup>. Campioni di sangue (con EDTA) o tessuti congelati saranno utili per test genetici del DNA, analisi cromosomiche, screening metabolico, indagini molecolari, per valutare la eventuale concorrenza nel determinismo dell'exitus di altri fattori causali, congeniti o acquisiti. In definitiva, la prevenzione ed il contrasto alle azioni di un potenziale serial killer in corsia necessitano dell'attenta vigilanza da parte di tutti i professionisti sanitari coinvolti nella assistenza del malato loro affidato, della continua verifica di congruità tra evidenza clinica e documentale e, in caso di

decesso sospetto, dell'immediata segnalazione all'autorità giudiziaria: solo la sinergia tra diverse figure professionali può consentire la tempestiva individuazione di questo particolare tipo di rischio, del tutto inatteso ed imprevedibile, per il cittadino / paziente.

## BIBLIOGRAFIA

1. Morton RJ, Hilts MA. *Behavioral Analysis Unit-2*, National Center for the Analysis of Violent Crime, Critical Incident Response Group, Federal Bureau of Investigation, 2005.
2. Pyrek KM. *Healthcare Crime. Investigating Abuse, Crime, Fraud and Homicide by Caregivers*. CRC Press, Boca Raton, FL, 2017.
3. Sackman B., Vecchione M., Schmetterer J, Baden M. *Behind the murder curtain: special agent Bruce Scackman hunts doctors and nurses who kill our veterans*, PostHill Press, NY, 2018.
4. Gilli F., *Quegli "Angeli della Morte" che uccidono in corsia*. Il Giornale, Cronache, 26.11.2016
5. Lucarelli C. *Vittime di una vendetta ma assassinate per sbaglio*. Archivi de "La Repubblica, 1 ottobre 2001.
6. Mastronardi VM, De Luca R, *I serial killer*, Roma, Newton & Compton, 2005.
7. Corte d'Assise d'Appello di Milano, Sez. II, sent. 19.10.2018 (dep. 15.1.2019), Pres. Ondeì, Est. Anelli, imp. Brega Massone e a.
8. Massone M., *Morti in corsia a Saronno, condannata a 30 anni l'infermiera Laura Taroni*. La Stampa, Cronaca, 23.3.2018.
9. TGCOM24. *Morti in corsia a Varese, intercettazioni shock tra l'infermiera e l'amante: Pronta a uccidere i miei figli*. 29.11.2016.
10. Yorker BC, Kizer KW, Lampe P, Forrest AR, Lannan JM, Russell D. *Serial Murder by health care professionals*, J Forensic Sci. 2006, 51, 1362-1371.
11. Bazmi E, Behnoush B, Akhgari M and Bahmanabadi L. *Quantitative analysis of benzodiazepines in vitreous humor by high-performance liquid chromatography*. SAGE Open Med. 2016;4:2050312116666243.
12. Chen JH, Michiue T, Inamori-Kawamoto O, Ikeda S, Ishikawa T, Maeda H. *Comprehensive investigation of postmortem glucose levels in blood and body fluids with regard to the cause of death in forensic autopsy cases*. Leg Med (Tokyo). 2015; 17: 475-482.
13. De Joseph M, Hoppa E. *Death Investigation of diabete mellitus: scene investigation and interrogation of technology*. Acad Forensic Pathol. 2016;6:164-173.
14. Labay LM, Bitting CP, Legg KM, Logan BK. *The determination of insulin overdose in post mortem investigation* Acad Forensic Pathol. 2016;6:174–183.
15. Hervet T, Grouzmann E, Grabherr S, Mangin P, Palmiere C. *Determination of urinary catecholamines and metanephrines in cardiac deaths*. Int J Legal Med. 2016;130:995-1001.
16. Palmiere C, Scarpelli MP, Varlet V, Baumann P, Michaud K, Augsburg M. *Fatal intravenous injection of potassium: is post mortem biochemistry useful for the diagnosis ?* Forensic Sci Int, 2017;274: 27-32.

## OMICIDI IN CORSIA. MITO O REALTÀ? ELEMENTI PSICODINAMICI E CLINICI

*Vincenzo Villari*

Direttore Dipartimento Neuroscienze e Salute Mentale  
Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino  
Mail: [evillari@tin.it](mailto:evillari@tin.it)

Parole chiave: *Assassini seriali*  
*Vittime*  
*Psicodinamica*  
*Psicopatologia*

Keywords: *Serial killer*  
*Victims*  
*Psychodynamic*  
*Psychopathology*

### **Riassunto**

Individuare con certezza gli omicidi volontari messi in atto da personale sanitario è molto difficile ed esistono molti casi dubbi, in cui non si riesce a distinguere il mito dalla realtà. Comunque il fenomeno degli omicidi in corsia rientra a tutti gli effetti nel capitolo più ampio degli assassini seriali, in cui vi sono molteplici vittime in eventi distinti, con un periodo di intervallo emotivo fra un omicidio e l'altro. Gli elementi psicodinamici e clinici che sottendono questi comportamenti sono molto complessi e di difficile definizione, tuttavia, in prima approssimazione, si può dire che vi è la presenza di una coazione a ripetere che viene fermata solo da eventi esterni (arresto, morte). Le vittime hanno spesso qualcosa in comune che le caratterizza come persone deboli e malate, cosa che talvolta ha alimentato l'equivoco, ovviamente non condivisibile, di considerare questi atti criminali come atti oblativi, per cui gli omicidi sono stato anche chiamati killer missionari o angeli della misericordia.

**Abstract**

Identifying with certainty the voluntary murders carried out by health personnel is very difficult and there are many doubtful cases in which the myth cannot be distinguished from reality. However, the phenomenon of homicides in the ward falls to all intents and purposes in the broader chapter of serial killers, in which there are multiple victims in distinct events, with a period of emotional interval between one murder and another. The psychodynamic and clinical elements underlying these behaviors are very complex and difficult to define, however, as a first approximation, we can say that there is the presence of a repetition compulsion that is stopped only by external events (arrest, death). Victims often have something in common that characterizes them as weak and sick people, something that has sometimes fueled the misunderstanding, obviously not acceptable, of considering these criminal acts as acts of forgiveness, so the murders were also called killer missionaries or angels of mercy.

La definizione di assassino seriale (serial killer) prevede che ci siano molteplici vittime (almeno 3), in eventi distinti, in luoghi separati, con un periodo di intervallo emotivo fra un omicidio e l'altro.

È caratteristica la presenza di una coazione a ripetere il gesto che viene fermata solo da eventi esterni (arresto, morte). L'assassino, se anche volesse, non riuscirebbe a fermarsi, a differenza dei pluriomicidi come killer professionisti o terroristi.

Le vittime hanno spesso qualcosa in comune che le caratterizza come persone deboli e malate, cosa che talvolta ha alimentato l'equivoco, ovviamente non condivisibile, di considerare questi atti criminali come atti oblativi, per cui gli omicidi sono stato anche chiamati killer missionari o angeli della misericordia.

La maggior parte dei serial killer sono maschi, a seconda delle casistiche 80-95%. Spesso le donne agiscono in coppia (50%) con il partner, in questi casi c'è un membro della coppia gregario che quasi sempre è la donna. Il gregario è un individuo con bassa autostima, rilevante insicurezza, emotivamente fragile e dipendente. L'altro elemento della coppia è, invece, una persona forte, sicura, volitiva, che fornisce un senso di protezione e guida<sup>(1)</sup>.

Ci possono anche essere gruppi con un leader e alcuni gregari, come è accaduto a Vienna dal 1983 quando Waltraud Wagner, un'infermiera di 23 anni, uccise per la prima volta con la morfina una paziente di 77 anni che aveva chiesto di porre fine alla propria sofferenza. Così sperimentò la gratificazione di assurgere a dea della morte, in grado di disporre dell'altro a suo piacimento, coinvolse altre 3 persone che agirono per anni uccidendo 49 persone, come confessò lei stessa. Venne arrestata il 7 aprile 1989 in seguito alla denuncia di un medico che sentì accidentalmente i loro discorsi e fu condannata all'ergastolo. *«Quelli che mi stavano sui nervi venivano spediti direttamente in un letto libero del buon Dio. Naturalmente i pazienti resistevano, ma noi eravamo più forti: potevamo decidere se quei vecchi matusalemme potevano vivere o morire. In ogni caso il loro biglietto per l'aldilà era scaduto»<sup>(2)</sup>.*

In Italia negli ultimi 100 anni ci sono state 200 vittime accertate di serial killer<sup>(1)</sup> di cui 119 maschi (59,5%) e 81 femmine (40,5%).

Elementi psicodinamici - Si possono distinguere in intrapsichici (o individuali) e relazionali (o interpersonali).

Intrapsichici	Relazionali
Grandiosità, onnipotenza, perdita dei confini	Aspetti oblativi
Compulsione	Aspetti oblativi
Angoscia di morte	Aspetti oblativi
Crudeltà	Aspetti perversi

Di seguito si analizzano alcuni aspetti degli elementi elencati.

- Grandiosità, onnipotenza, perdita dei confini. Le vittime sono persone su cui l'assassino esercita il controllo per motivi professionali, sono persone malate, anziane, bambini specie se molto piccoli. Superficialmente possono emergere motivazioni di tipo oblativo, improntate a una malintesa forma di beneficiabilità (*l'ho fatto per porre fine alla sua sofferenza*), peraltro spesso non richiesta dall'interessato. In realtà il vero motivo profondo di tali gesti è un patologico senso di grandiosità, onnipotenza e mancanza di confini, che entrano in gioco ancor di più quando l'interessato chiede un intervento (eutanasia, omicidio del consenziente, suicidio assistito).
- Compulsione. Le pulsioni sono tenute sotto controllo, l'individuo è in grado di controllare la propria aggressività, di inibirle, di differire gli atti violenti. Tutto ciò comporta capacità di cognizione, organizzazione, pianificazione e progettazione, previsione, decisione ed esecuzione. Gli atti, più o meno a lungo fantastici, non sono quindi impulsivi, ma ad un certo punto devono essere agiti (ripetuti) in maniera imperativa e inevitabile (caratteristica della compulsione)<sup>(3,4)</sup>.
- Angoscia di morte. Freud nel suo saggio: «Al di là del principio di piacere» (1920)<sup>(5)</sup> introduce il concetto di "pulsione di morte" contrapposta alla "pulsione di vita". La pulsione di morte spiega i fenomeni della vita

psichica che vanno *al di là del principio di piacere*, essendo sottesi dalla *coazione a ripetere*, cioè dall'invincibile necessità di ripetere manifestazioni psichiche (comportamenti, atti, relazioni, conflitti, ecc. – in altre parole sintomi) anche quando non sono finalizzate alla pulsione di vita, cioè direttamente favorevoli all'individuo o alla società. Il sintomo si ripete e ciò impedisce che emergano pensieri e ricordi dolorosi e traumatici: si ripete per non ricordare, cosa che Freud chiama *l'eterno ritorno dell'uguale*.

Criminogenetica e criminodinamica - La criminogenetica studia l'insieme delle possibili cause che possono indurre una persona o un gruppo di persone a mettere in atto comportamenti criminali, la criminodinamica studia la determinazione e lo sviluppo degli atti criminali attraverso la ricerca e la valutazione dei possibili elementi costitutivi. La differenza tra criminogenesi e criminodinamica è la stessa che esiste, in medicina, tra eziologia e patogenesi dei fenomeni morbosi: mentre la prima studia le cause delle infermità, la seconda studia i particolari meccanismi attraverso i quali le cause agiscono per determinare gli effetti morbosi.

Secondo la criminogenetica si possono classificare gli omicidi seriali sulla base della motivazione-movente:

- omicidi per missione/per pulizia morale;
- omicidi per esercitare il controllo estremo, potere sulla vittima (persona debole);
- omicidi per motivi edonistici: ricerca dell'emozione, del "brivido";
- omicidi per malattia mentale conclamata.

La prospettiva criminodinamica prevede due differenti situazioni:

- la pianificazione fredda (comportamenti organizzati e scelta delle vittime);
- il discontrollo degli impulsi (comportamenti disorganizzati)<sup>(6)</sup>.

Elementi psicopatologici e clinico-nosografici - Il 58% dei serial killer soffre di disturbi mentali (non sempre causa del delitto), il 33% abusa di droghe o alcol. La metà dei delitti sono stati eseguiti da individui in stato di stabilità emotiva. Molti serial killer sono stati vittima di violenza e abusi infantili<sup>(1)</sup>.

I più comuni disturbi mentali riscontrati nei serial killer sono:

- disturbo delirante
- disturbo psicotico condiviso (*Folie à deux*)
- depressione
- disturbi di personalità:
  - Gruppo A (paranoide)
  - Gruppo B (narcisistico, antisociale, borderline)
  - Gruppo C (dipendente, ossessivo-compulsivo)
- sadismo (con masochismo nei casi in cui si agisce in coppia)
- disturbi dissociativi e fittizi
- sindrome di Munchausen per procura

Esula dalle finalità di questo lavoro approfondire le caratteristiche cliniche e psicopatologiche di tutti i disturbi elencati, si evidenziano solo alcuni aspetti relativi al Sadismo e alla Sindrome di Munchausen per procura.

- Il termine Sadismo designa elementi psicodinamici che non sempre sono stati univocamente correlati a diagnosi cliniche secondo il sistema diagnostico introdotto dall'American Psychiatric Association nelle successive edizioni del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM). Potremmo schematizzare evidenziando due diversi aspetti<sup>(7)</sup>.

1) una *perversione sessuale* in cui il soggetto trae godimento dalla sofferenza che infligge ad altri (nel DSM-5 indicati come Disturbi parafilici)<sup>(8)</sup>;

2) un *tratto del carattere* proprio di chi si compiace della crudeltà (nel DSM-III-R il disturbo sadico è collocato in appendice ai Disturbi di personalità, nelle Categorie diagnostiche proposte che necessitano di ulteriore studio, dal DSM-IV del 1994 questa proposta è stata abolita).

- I criteri diagnostici della Sindrome di Munchausen per procura (Disturbo fittizio provocato ad altri nel DSM-5) sono:

A. Falsificazione di segni o sintomi fisici o psicologici, o induzione di un infortunio o di una malattia in un altro individuo, associato a un inganno accertato.

B. L'individuo presenta un'altra persona (vittima) agli altri come malata, menomata o ferita.

C. Il comportamento ingannevole è palese anche in assenza di evidenti vantaggi.

D. Il comportamento non è meglio spiegato da un altro disturbo mentale, come il disturbo delirante o un altro disturbo psicotico.

Nota: E' il perpetratore, non la vittima, a ricevere questa diagnosi.

Specificare: Episodio singolo, Episodi ricorrenti

Infine si pone il problema dell'imputabilità (art. 88 e 89 c.p.)

*“Non è imputabile chi, nel momento in cui ha commesso il fatto, era, per infermità, in tale stato di mente da escludere la capacità di intendere o di volere (art 88 c.p.).*

*Chi, nel momento in cui ha commesso il fatto, era, per infermità, in tale stato di mente da scemare grandemente, senza escluderla, la capacità di intendere o di volere, risponde del reato commesso; ma la pena è diminuita (art 89 c.p.)”.*

30 dei 39 serial killer italiani sottoposti a processo sono stati sottoposti a perizia psichiatrica con i seguenti risultati<sup>(1)</sup>:

Capacità piena 10;

Capacità scemata 10;

Capacità esclusa 10.

Questo dimostra, se ve ne fosse necessità, l'estrema difficoltà della materia e la complessità degli aspetti psicopatologici, clinici, medico-legali e psichiatrico-forensi.

## BIBLIOGRAFIA

1. De Pasquali P, *Serial Killer in Italia*, Ed. Franco Angeli, 2001, Milano.
2. Lucarelli C, Picozzi M, *Serial Killer*, Ed. Mondadori, 2003, Milano.
3. Fornari U, Birkhoff J, *Serial Killer*, Ed. Centro Scientifico Torinese, 1966, Torino.
4. Fornari U, *Trattato di Psichiatria Forense*, Ed. UTET, 2015, Torino.
5. Freud S, *Al di là del principio di piacere*, 1920 – trad. it. Opere vol. 9, Ed. Boringhieri, 1992, Torino.
6. Holmes R, De Burger J, *Serial murder*, Ed. Sage, 1988, Newbury Park.
7. Galimberti U, *Dizionario di psicologia*, Ed. UTET, 1992, Torino.
8. American Psychiatric Association, *Manuale Diagnostico Statistico dei Disturbi Mentali*, 2013 – trad. it. Ed. Raffaello Cortina, 2014, Milano.

## LE INSIDIE E LE CRITICITÀ DEI MARCATORI TUMORALI

*Oscar Bertetto*

Dipartimento Rete Oncologica Piemonte Valle d'Aosta  
Corso Bramante 88, 10126 Torino  
Mail: obertetto@cittadellasalute.to.it

Parole chiave: *Specificità*  
*Sensibilità*  
*Utilità clinica*  
*Appropriatezza prescrittiva*

Keywords: *Specificity*  
*Sensibility*  
*Clinical utility*  
*Prescriptive appropriateness*

### **Riassunto**

Sono analizzati i motivi che rendono critico l'utilizzo clinico dei marcatori. In particolare si sottolinea l'importanza della determinazione del valore soglia la conseguente specificità e sostenibilità dell'esame con il rischio di false positività e negatività, i fattori che concorrono alla concentrazione ematica del marcatore. Si definiscono i momenti del percorso di cura del paziente oncologico per i quali vi è indicazione al dosaggio dei marcatori quelli per i quali è inappropriato, fonte di errori e di inutili esami.

### **Abstract**

This text includes an analysis of the critical use of markers for clinical reasons. The most important factors described in this contribution are: the cut-off values, the sensitivity and specificity of the clinical examination with the risk of false positives and false negative readings, and the factors considered in order to determine the blood concentration of the marker. Furthermore, there is a description of the various phases of cancer patient care. More specifically, the definition of marker dosage is appropriate during certain phases, whereas it is inappropriate during other periods of patient care, since it may be the source of medical errors and unnecessary examinations.

Nella relazione mi limiterò a trattare i marcatori tumorali circolanti<sup>(1)</sup>, cioè dosabili con un prelievo di sangue (siero e più raramente plasma)<sup>(2)</sup> o di liquidi biologici<sup>(3)</sup> mentre non saranno presi in considerazione i sempre più importanti marcatori tissutali, determinabili con tecniche di rilevazione isto- e cito-chimica e di biologia molecolare su materiale prelevato con biopsie mirate nella sede del tumore primitivo o delle sue metastasi. Si tratta dunque di sostanze misurabili che costituiscono un segnale della presenza e dello sviluppo di un tumore<sup>(4)</sup>; sono dati quantitativi ottenibili in tempi rapidi, in modo agevole, a limitato costo e senza particolari disagi o rischi per il paziente<sup>(5)</sup>; possono essere prodotti di secrezione quali ormoni, enzimi, fattori di crescita, anticorpi, molecole di differenziazione cellulare, alterazioni del DNA circolante e prodotti di oncogeni<sup>(6)</sup>. Occorre però sottolineare che nessun marcatore sinora proposto è strettamente specifico per la sola condizione tumorale e la correlazione tra il dosaggio di un marcatore e la reale presenza di una neoplasia è basata su una valutazione di tipo quantitativo<sup>(7)</sup> e probabilistico<sup>(8)</sup>. Si tratta cioè di determinare il valore soglia, una misura discriminante per ciascun marcatore al di sopra della quale si considera statisticamente probabile che il soggetto sia molto e al di sotto della quale si propende ad escludere la presenza del tumore.

Determinare tale valore soglia è dunque un'operazione convenzionale e la sua scelta dipende dalla strategia che si vuole perseguire; se voglio ridurre i falsi positivi innalzo il valore soglia, in tal caso evito esami di approfondimento diagnostico inutili e non sempre esenti da rischio e lo stress dell'attesa del loro esito con l'angoscioso e vano sospetto di essere malato<sup>(9)</sup>.

Con tale decisione si corre il rischio di aumentare i falsi negativi e dunque di non diagnosticare la possibile presenza della malattia in una parte dei soggetti sottoposti all'esame. Si deve in definitiva decidere se si vuole privilegiare la specificità dell'esame che è determinata dalla percentuale di risposte negative in una popolazione non affetta dalla malattia, cioè i veri negativi rispetto alla somma dei veri negativi più i falsi positivi (VN/VN+FP) oppure la sensibilità che è definita dalla percentuale di risposte positive in un gruppo costituito dai soli malati, cioè i veri positivi rispetto alla somma dei veri positivi più i falsi negativi (VP/VP+FN)<sup>(10)</sup>.

Un altro importante aspetto che deve essere tenuto in considerazione è il valore predittivo di un esame, che dipende dalla prevalenza attesa della malattia nella popolazione sottoposta all'esame; se i veri positivi prevedibili sono infatti pochi, è quanto succede quando si usa un marcatore a scopo di

screening su tutta la popolazione e non su soggetti selezionati per il loro rischio di malattia, il “rumore di fondo” dei falsi positivi risulta eccessivo e riduce fortemente l'efficacia dell'esame.

Per esempio, per ogni caso di tumore del colon diagnosticato per un aumentato valore del CEA esistono almeno 250 casi falsamente positivi quando il marcatore viene usato a scopo di screening nella popolazione generale. Il valore del CEA eseguito preoperatoriamente ha un significato prognostico indipendente rispetto alla stadiazione patologica della neoplasia con un'elevata sensibilità nel prevedere il tempo della ricaduta.

La concentrazione di un marcatore dipende innanzitutto dalla capacità di sintesi e dalla entità di secrezione da parte delle cellule tumorali<sup>(11)</sup> e quindi correla con il loro numero, le modalità di produzione che possono variare nel tempo e dalla possibilità della sua immissione nel circolo ematico che dipende dalla vascolarizzazione e dal tipo di permeabilità della parete dei vasi che irrorano il tumore<sup>(12)</sup>. Dipende però anche dal volume di distribuzione della molecola che può essere frequentemente alterato proprio nel paziente neoplastico da condizioni cliniche che ne possano causare l'espansione quale la presenza di abbondanti versamenti ascitici<sup>(13)</sup> o pleurici, uno stato edematoso generalizzato<sup>(14)</sup>, un importante quadro ipoalbuminemico, recenti e ripetute terapie infusionali e trasfusionali o viceversa ne provocano una contrazione quali gli stati di grave disidratazione dovuta a diarrea e vomito, infine la concentrazione dipende anche dalla velocità con cui il marcatore viene eliminato attraverso la escrezione o le trasformazioni metaboliche, anche qui spesso variate nel malato oncologico per gravi e frequenti compromissioni della funzionalità epatica per danno dell'epatocita o per stasi biliare o per ridotta clearance renale, talvolta dovuta agli effetti nefro- ed epato-tossici di alcuni trattamenti. Non deve essere dimenticata l'influenza dell'età nel modificare le variabili relative alle clearances dei marcatori.

Occorre inoltre ricordare che esiste sempre una produzione del marcatore da fonti extra tumorali, sia di carattere fisiologico, per esempio un aumento del Ca125 durante il ciclo mestruale, sia per situazioni patologiche non neoplastiche, in particolare per fenomeno infiammatori, di rigenerazione tessutale o in corso di malattie auto immuni. Per riassumere si può dire che il risultato del dosaggio di un marcatore è sempre non solo espressione di fenomeni che riguardano il tumore e il suo sviluppo ma riflette sempre anche numerose condizioni che interessano l'organismo ospite.

L'interpretazione delle risposte dal laboratorio deve dunque sempre integrarsi con le informazioni del quadro clinico del paziente, riguardanti le sue condizioni fisiologiche e patologiche; non è mai soltanto un numero da considerare per il suo valore in sé ma una informazione da correlare con tutti gli altrui dati clinici e strumentali.

Per alcuni marcatori abbiamo un maggior numero di informazioni sulla loro cinetica tanto da poter utilizzare il loro tempo di dimezzamento per valutare la radicalità dell'intervento di asportazione di alcuni tipi di tumore; il periodo impiegato dal marcatore per ridurre la propria concentrazione alla metà è in grado di documentare la completa rimozione chirurgica<sup>(2)</sup>.

A queste variabili che dipendono dalla diversità di presentazione del tumore e dalle condizioni cliniche del paziente devono sommarsi la presenza in qualsiasi tecnica e procedura di laboratorio dell'errore analitico che può essere casuale (imprecisione) e sistematico (inaccuratezza). Attraverso opportuni test è però possibile formulare un giudizio di massima sulla affidabilità di un dosaggio la probabilità di errore è valutabile mediante la misurazione dei parametri sensibilità e precisione per l'errore casuale e specificità e accuratezza per l'errore sistematico. La sensibilità ci dice quale è la minima dose misurabile del marcatore, la precisione ci indica il grado di ripetibilità della misurazione: è possibile stabilire in tal modo il range entro cui il dosaggio è affidabile<sup>(6)</sup>.

La specificità è studiata con l'utilizzo di opportune concentrazioni di sostanze cross-reagenti e valutando la loro interferenza nel dosaggio mentre l'accuratezza è determinata attraverso i test di diluizione e recupero.

Una volta definita l'affidabilità del dosaggio occorre accertarsi che il laboratorio sia in grado di mantenerla nel tempo sia con controlli di qualità di interni sia con controllo esterni, previsti da specifici programmi per cui è richiesta la partecipazione quale requisito fondamentale per l'accreditamento e la certificazione<sup>(5)</sup>.

Questo è tanto più vero in campo oncologico dove molti marcatori non hanno uno standard internazionale di riferimento in quanto non è conosciuta la loro precisa caratterizzazione chimica ma viene identificato attraverso un epitopo riconosciuto da un anticorpo di riferimento e quindi dosato in "unità arbitrarie".

Per tutti questi motivi l'uso di un marcatore non trova indicazione nello screening di una popolazione asintomatica<sup>(15,18)</sup>, non è consigliabile come parametro diagnostico unico<sup>(23)</sup>, può essere utile per caratterizzare un tumore

in senso prognostico e predittivo<sup>(16,17)</sup> di risposta a specifici trattamenti mirati<sup>(19)</sup>, è efficace nel monitorare gli esiti di una terapia<sup>(20)</sup>, può indurre precocemente una recidiva<sup>(21)</sup> se usato in corso di follow up<sup>(22,24)</sup>, anche se la sua reale utilità in questo caso si avrebbe solo quando l'anticipo diagnostico si possa tradurre in un aumento della sopravvivenza.

## BIBLIOGRAFIA

1. Sölétormos G, Duffy MJ, Hayes DF, Sturgeon CM, Barack V, Bossuyt PM, Diamandis EP, Gion M, Hyltoft-Petersen P, Lamerz RM, Nielsen DL, Sibley P, Tholander B, Tuxsen MK, Bonfrer JM. *Design of tumor biomarker-monitoring trials: a proposal by the European Group of Tumor markers*. Clin Chem. 2013; 59: 52-53.
2. Duffy MJ, Sturgeon CM, Sölétormos G, Barack V, Molina R, Hayes DF, Diamandis EP, Bossuyt PM. *Validation of new cancer biomarkers: a position statement from the European Group of Tumor markers*. Clin Chem. 2015; 61: 809-820.
3. Dobbin KK. *Statistical design and evaluation of biomarker studies*. Methods Mol Biol. 2014; 1102: 667-677.
4. Stenman UH. *Validating serum markers for monitoring of cancer*. Clin Chem. 2013; 59: 4-5.
5. Gion M. *Marcatori circolanti in oncologia. Guida all'uso clinico appropriato*. I Quaderni di Monitor-Agenas, 2016, Roma.
6. Bombardieri E, Seregni E. *Interpretazione dei test di laboratorio per la clinica oncologica*. Mosby Italia, 2001, Milano.
7. Gion M, Peloso L, Trevisol C, Squarcina E, Zappa M, Fabricio ASC. *An epidemiology-based model as a tool to monitor the outbreak of inappropriateness in tumor marker request: a national scale study*. Clin Chem Lab Med. 2016; 54: 473-482.
8. Gion M, Trevisol C, Fabricio ASC. *Appropriateness of tumor marker request: a case of study*. Ann Transl Med. 2017; 5: 274.
9. Holdenrieder S, Pagliaro L, Morgenstern D, Dayyani F. *Clinically meaningful use of blood tumor markers in oncology*. Biomed Res Int. 2016; 9795269.
10. Duffy MJ. *Tumor marker in clinical practice: a review focusing on common solid cancer*. Med Princ Pract. 2013; 222: 4-11.
11. Amiri FS. *Serum tumor markers in chronic kidney disease: as clinical tool in diagnosis treatment and prognosis of cancer*. Ren Fail 2016; 38 : 530-544.
12. Coppolino G, Bolignano D, Rivoli L, Mazza G, Presta P, Fusano G. *Tumor markers and kidney function: a systematic review*. Biomed Res Int 2014; 2014: 64754.1
13. Zhu FL, Ling AS, Wei U, Ma J, Lu G. *Tumor markers in serum and ascites in the diagnosis of benign and malignant ascites*. Asian Pac J Cancer Prev. 2015; 16: 719-722.
14. Park M, Cheng IH, Kang H, Han SS. *Effect of obesity-related plasma hemodilution on serum marker concentration in women*. J Obstet Gynaecol Res. 2015; 41: 784-789.
15. Duffy MJ. *Use of biomarkers in screening for cancer*. Adv Exp Med Biol. 2015; 867: 27-39.
16. Cappelletti V, Appierto V, Tiberio P, Fina E, Calleri M, Daidone MG. *Circulating biomarkers for prediction of treatment response*. J Natl Cancer Inst Monogr. 2015; 51: 60-63.
17. Liberman R. *Evidence based medical perspectives: the evolving role of PSA for early detection, monitoring of treatment response and as a surrogate end point of efficacy for interventions in men with different clinical risk states for the prevention and progression of prostate cancer*. Am J Ther. 2004; 11: 501-506.
18. Duffy MJ. *PSA in screening for prostate cancer: more good than harm or more harm than good*. Adv Clin Chem. 2014; 66: 1-23.

19. Mazumdar M, Bajorin DF, Bacik J, Higgins G, Motzer RJ, Bosl GJ. *Predicting outcome to chemotherapy in patients with germ cell tumors: the value of the rate of decline of human chorionic gonadotrophin and alpha – fetoprotein during therapy.* J Clin Oncol. 2001; 19; 2534-2541.
20. Stenman UH. *Testicular cancer: the perfect paradigm for marker combinations.* Scand J Clin Lab Invest. 2005; 65: 181-188.
21. Nakamura H, Nishimura T. *History, molecular features and clinical importance of conventional biomarkers in lung cancer.* Surg Today. 2017; 47: 1037-1059.
22. Shimada H, Noie T, Ohashi M, Oba K, Takahashi Y. *Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association.* Gastric Cancer. 2014; 17: 26-33.
23. Shah R, Jones E, Vidart V, Kuppen PJ, Conti JA, Francis NK. *Biomarkers for early detection of colorectal cancer and polyps: systematic review.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014; 23: 1712-1728.
24. Abu Hassaan SO. *Monitoring ovarian cancer patients during chemotherapy and follow up with the serum tumor marker Ca 125.* Dan Med J 2018; 65: B5463.

## PARCO DELLA SALUTE E DELLA SCIENZA DI TORINO

*Gian Paolo Zanetta*

Direttore Generale AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Nell'ultimo decennio la realtà sociale ed economica del Piemonte e, più in particolare, dell'area torinese si è profondamente modificata: settori tradizionali che per quasi tutto il secolo scorso avevano caratterizzato la nostra economia, generando ricchezza ed occupazione, hanno subito, in alcuni casi, una profonda trasformazione, in altri casi sono stati ridimensionati o sono addirittura scomparsi. Parliamo soprattutto di automotive, di industria manifatturiera, di servizi tradizionali che oggi non identificano più anche all'estero la nostra realtà torinese. Sono rimaste tuttavia eccellenze, professionalità, esperienze imprenditoriali, che in un contesto di nuove iniziative e di nuovi settori di sviluppo, rappresentano un valore aggiunto per la nostra città e devono essere rivitalizzate. Non solo, ma un forte ruolo degli atenei torinesi, Università e politecnico, da anni ai vertici della didattica e della ricerca europea, sono risorse strategiche che, in una fase di così accentuato cambiamento, possono fortemente contribuire al rilancio del nostro territorio.

In questo quadro, la sanità può diventare motore di sviluppo e, nella Torino trasformata di questi anni, il PARCO della Salute e della Scienza può rappresentare un forte momento di riqualificazione e volano di ripresa, che, attraverso la sanità, possa riattivare investimenti, anche internazionali, occupazione, ricerca avanzata.

### **Intercettare il cambiamento**

Il sistema sanitario sta affrontando, in questi anni, una profonda trasformazione rivolta non solo all'innovazione del modello organizzativo ed alla tecnologia, ma soprattutto ad una rivisitazione del rapporto servizio-paziente, nella riscrittura della scala dei bisogni, con conseguenze sui diversi livelli del sistema stesso, istituzionale, professionale, gestionale, sociale. Su questa trasformazione ha inciso, in maniera rilevante, non solo la trasformazione del concetto di salute, non solo una radicale revisione dello Stato sociale, ma anche una congiuntura economica e finanziaria

drammatica; quest'ultimo aspetto ha causato un ribaltamento dei tradizionali rapporti tra Stati nazionali ed Unione Europea, cui è oggi attribuito un ruolo centrale e quasi esclusivo in materia di bilanci pubblici e di politiche finanziarie.

Vogliamo mettere in rilievo per evidenziare la natura della evoluzione in atto nel sistema sanitario italiano, peraltro in certa misura analoga a quanto avviene in altri paesi europei, evoluzione che ha guidato e determinato il progetto del Parco della salute.

In un periodo intercorrente tra 5 e 15 anni da oggi, la medicina cambierà drasticamente in quanto si verificheranno i seguenti fatti evolutivi:

- 1) la medicina diventerà personalizzata (custom-tailored);
- 2) verrà data grande enfasi alla prevenzione;
- 3) la ricerca e la spinta sull'intelligenza artificiale determineranno cambiamenti epocali.
- 4) crescerà in maniera esponenziale la possibilità di riparare, rivitalizzare, sostituire organi, tessuti, cellule;
- 5) le informazioni mediche saranno completamente digitalizzate, con possibilità di accesso immediato, sempre ed in ogni luogo;
- 6) la qualità e la sicurezza dei sistemi sanitari crescerà;
- 7) si assisterà ad impressionante avanzamento della tecnologia, della scienza informatica (vedi ad esempio l'uso del robot in ambito chirurgico).
- 8) si registrerà una crescita di domanda di servizi medici causati soprattutto dall'aumento dell'anzianità della popolazione e da uno scivolamento dalla malattia acuta alla malattia cronica;
- 9) sarà necessario riorientare l'approccio alla cura della malattia con interventi di teams multidisciplinari;
- 10) muterà il rapporto tra acuzie e cronicità e con esso la tradizionale distinzione tra ospedale ed il territorio;
- 11) la velocità, con cui i saperi e le tecnologie si estendono e si rinnovano, investirà professioni e discipline, e rapporti interprofessionali, a partire dagli equilibri tra infermieri e medici e tra le diverse specialità mediche.

La conseguenza di questa prepotente evoluzione sarà la inderogabile necessità di riorganizzare completamente gli ospedali.

Gli elementi richiamati ci portano a sostenere che qualsiasi progettazione di sistemi sanitari futuri, o parti di essi, dovranno caratterizzarsi per sostenibilità, finanziaria e sociale, tecnologia avanzata, alta professionalità degli operatori, attenzione ad un contesto economico e sociale in costante evoluzione, efficienza operativa.

Riteniamo, e gli esempi ci supportano, che i moderni ed avanzati sistemi sanitari dovranno, oltre a garantire una forte ed integrata rete territoriale, avere anche ospedali di eccellenza (HUB), intorno cui ruotino le reti di patologie, e che si caratterizzino per:

- 1) Centralità del paziente e non dell'organizzazione
- 2) Flessibilità di risposta, attraverso la flessibilità di organizzazione sanitaria e gestionale
- 3) Integrazione multi professionale
- 4) Tecnologie avanzate
- 5) Stretto collegamento tra assistenza, ricerca, didattica
- 6) Ottimizzazione delle risorse e sostenibilità del complesso sfruttando la connessione tra assistenza, didattica, ricerca
- 7) Capacità di interlocuzione, a livello europeo ed internazionale, con corrispondenti livelli di sistemi sanitari e di centri di ricerca universitari.

## **Il ruolo della Città della Salute**

Quanto precede sulla società e l'economia di Torino e del Piemonte è tanto più importante se si ragiona in termini strategici su scenari futuri della sanità. Nella Torino trasformata di questi anni '10 e nel Piemonte, tra le principali realtà economiche troviamo la Città della Salute e della Scienza (CSS), come troviamo gli Atenei, il Comune di Torino, alcune partecipate dello stesso Comune. Non è un a priori di poco conto.

La CSS è una realtà e contemporaneamente un progetto di trasformazione, con i quattro grandi ospedali Molinette, Sant'Anna, Regina Margherita e CTO che devono rapidamente procedere verso l'integrazione, e con le strutturali e positive interconnessioni con l'Università.

E' quindi indispensabile che il Parco della Salute e della Scienza sia considerato, dalle istituzioni piemontesi e nazionali, centrale anche dal punto di vista dell'occupazione e degli investimenti, essendo una realtà di grande

importanza sul piano sociale e occupazionale, che non può che essere attenta ai cambiamenti della Pubblica Amministrazione, anche rivolti ai giovani.

Una realtà chiave come il PARCO non può prescindere da elementi di trasformazione e innovazione, che non possono arrestarsi immediatamente di fronte al tema delle risorse, ma devono diventare motore per un rilancio dell'area metropolitana torinese. Per questo è importante avere una strategia, un progetto, un piano di finanziamento nel lungo termine, non escludendo la formula del partenariato pubblico privato istituzionalizzato, collegata agli Strumenti Comunitari di sostegno.

Il progetto della nuova Città della salute deve caratterizzarsi attraverso un nuovo approccio che, ribaltando gli schemi tradizionali, conduca alla creazione di un modello operativo della sanità del futuro che sia anche volano economico e strumento di strategia culturale, mediante:

- 1) Ridefinizione della missione, con decentramento di funzioni sul territorio e con la creazione di centri di eccellenza al servizio del sistema sanitario regionale. Questo comporta una visione non limitata all'ospedale come struttura edilizia, che pure deve essere considerata nei suoi tratti essenziali, ma estesa invece a molti altri fattori quali le linee di indirizzo della politica sanitaria, le modalità di finanziamento del sistema sanitario e degli ospedali, il progresso scientifico e tecnologico e l'evoluzione demografica ed epidemiologica, fattori che nell'insieme determinano le esigenze e le priorità del sistema ed il ruolo che, nel contesto, viene affidato all'ospedale.
- 2) Gestione ed innovazione dei processi, sanitari ed amministrativi, come strumento di innovazione che consenta di tenere sotto controllo qualità e quantità dell'attività svolta, ed introduzione di centri di competenza, funzionali alla definizione di responsabilità.
- 3) Individuazione di un ruolo nel sistema sanitario regionale/nazionale, come prototipazione di soluzioni e come specializzazione
- 4) Introduzione del principio di finanziamento della qualità nella prestazione sanitaria: (i) qualità misurata con criteri oggettivi; (ii) qualità percepita dai pazienti; (iii) qualità percepita dagli operatori sanitari a tutti i livelli.
- 5) Integrazione con più sottosistemi di innovazione presenti negli atenei regionali non solo di medicina, ma anche di altri settori a partire dal Politecnico, da Economia e Giurisprudenza.

Quindi il PARCO è anche motore di cambiamenti straordinari, che dalla CSS possono investire il sistema sociale e produttivo, come strumenti di innovazione e cambiamento.

Quindi il futuro PARCO DELLA SALUTE E DELL'INNOVAZIONE deve possedere organizzazione flessibile, attenta ai cambiamenti, efficiente in quanto non ancorata a schematismi organizzativi, ma mirata al paziente ed alla evoluzione dei suoi bisogni e della conseguente risposta.

Il Parco può porsi in entrambe le prospettive, di tecnologia medica e organizzativa, e di ascolto del paziente, collocato al centro del sistema.

A questo obiettivo si collegano alcune parole chiave:

- 1) Valorizzazione dell'**eccellenza** clinica, accademica (ricerca), organizzativa, gestionale, quindi innovazione, flessibilità, velocità, sperimentazione ma anche economicità (della gestione) e sostenibilità (degli investimenti).
- 2) **Integrazione** con le reti di cure regionali (territorio in primis, ma anche con le reti ospedaliere, la rete emergenza-urgenza e le reti di patologie –rete oncologica piemontese, per esempio).
- 3) Attore **protagonista** del tessuto economico regionale: partnership pubblico-privato, partnership con altre istituzioni pubbliche (Università, Politecnico, Centri di ricerca), trasparenza nella scelta dei fornitori, maggiore incisività e autorevolezza nella gestione delle forniture (PARCO committente e gestore, non utente).
- 4) **Edilizia**: nella costruzione dell'ospedale ex novo occorre porre attenzione ai tempi di realizzazione, attenzione alla fase transitoria ed al trasloco, ma deve essere consolidata nelle Istituzioni la consapevolezza della necessità di un nuovo progetto, una nuova localizzazione non solo per l'impossibilità di ristrutturazione adeguata dell'esistente (alti costi, vincoli storici, logistica adattata), ma soprattutto per sperimentare un nuovo modello di salute, efficiente e tecnologicamente avanzato, che rappresenti una visibile crasi con il passato, per comprendere la sfida del futuro.
- 5) **Logistica**: l'organizzazione per intensità di cura e complessità assistenziale e l'innovazione dei processi, la completa informatizzazione, comporterà una revisione sostanziale dei percorsi e dei rapporti all'interno della nuova CSS.

- 6) **Obiettivo:** deve essere centro di riferimento regionale per tutte le patologie che tratta. Il livello di assistenza deve essere tale che deve essere attrattiva anche per pazienti di altre regioni e, almeno in alcuni settori, anche a livello internazionale.

### **Modello organizzativo**

In tutte le strutture deve essere svolta attività di ricerca clinica sia partecipando attivamente a protocolli nazionali ed internazionali che promuovendo protocolli innovativi. Un aspetto caratterizzante della nuova Città della Salute deve essere la formalizzazione di strutture di supporto all'attività di ricerca clinica. Si deve immaginare un centro di biostatistica analogo a quelle degli IRCCS. Data la dimensione e la varietà di patologie che afferiranno nella nuova struttura parte dell'attività (es data management) dovrà essere gestito direttamente dai Dipartimenti.

**Il modello gestionale proposto** risponde alla esigenza fondamentale di riorganizzazione di sistemi sanitari che tendano a realizzare e concretizzare il concetto di sostenibilità. Anche nella definizione di nuovi impianti organizzativi si devono considerare gli effetti delle più recenti politiche economiche e finanziarie nazionali ed europee che ridisegnano il perimetro del tradizionale concetto di welfare: diventano obiettivi sociali per la finanza sanitaria l'equità, l'efficienza e la previsione di costi sostenibili.

E' necessario procedere sulla strada della efficienza organizzativa, in un rinnovato rapporto con l'utenza, e dare corso ad una nuova stagione che abbia come obiettivo l'aggiornamento del modello organizzativo e strutturale.

- E' fondamentale garantire la "accountability" del sistema, al fine di far crescere nei soggetti attivi, operanti nel servizio, nelle istituzioni e nei professionisti, la consapevolezza del dovere di essere responsabili del proprio operato e di doverne rispondere, soprattutto come dovere morale, nei confronti dei cittadini.

### **Il Progetto**

Il nuovo Parco della Salute, della Ricerca e dell'Innovazione di Torino (PSRI) rappresenta un modello di ospedale totalmente nuovo, un'operazione complessa promossa dalla Regione Piemonte, unitamente all'Azienda

Ospedaliero-Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino, all'Università degli Studi di Torino ed alla Città di Torino.

Il nuovo presidio ospedaliero risponde ad un modello organizzativo adeguato a una struttura a rilevante specializzazione sanitaria, assistenziale e per l'insegnamento, integrata nel sistema sanitario piemontese.

Il PSRI ospiterà le attività ad elevata complessità attualmente svolte nei quattro grandi ospedali dell'Azienda Città della Salute e della Scienza di Torino: Molinette, Sant'Anna, Regina Margherita e CTO, nella convinzione che solo un progetto realmente innovativo potrà tenere il passo e dialogare con le più moderne strutture europee.

Il PSRI ospiterà anche le attività di didattica e ricerca della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Torino, diventando così un complesso ospedaliero integrato, anche dal punto di vista della localizzazione, con un polo per la didattica e un polo per la ricerca clinica e traslazionale.

Il progetto del PSRI può rappresentare una concreta occasione di rilancio per il sistema sanitario, per quello della ricerca e più in generale per il sistema economico di Torino e dell'intera regione.

Il PSRI sarà realizzato nell'area Avio-Oval, situata a sud della città, già oggetto di un ampio progetto di riassetto e riqualificazione urbanistica e funzionale.

Il progetto prevede la realizzazione di quattro poli funzionali, strettamente interconnessi:

- 1) Polo della sanità e della formazione clinica con una superficie di 127.000 mq, di cui 5.000 mq dedicati alla formazione clinica, e una capienza complessiva di 1.040 posti letto;
- 2) Polo della ricerca con una superficie di 10.000 mq dedicati alle attività di ricerca clinica, preclinica e traslazionale;
- 3) Polo della didattica con una superficie di 31.000 mq dedicati ai corsi di laurea di medicina e delle professioni sanitarie;
- 4) Polo della residenzialità d'ambito con una superficie di 8.000 mq per i servizi di foresteria dedicati agli ospiti in permanenza temporanea, impegnati in attività di studio ed altre attività presso il Parco.

Alla luce della complessità e della dimensione totale dell'investimento, il processo di attuazione del PSRI prenderà il via con la realizzazione, attraverso un contratto di Partenariato Pubblico Privato, del Polo della sanità e della formazione clinica e del Polo della ricerca, per un valore stimato, di questo primo lotto, superiore a 420 milioni di euro, cui si aggiungerà la parte relativa alle tecnologie.

## INTRODUZIONE AL MICROBIOTA INTESTINALE

*Angelo Pera*

Primario Emerito di Gastroenterologia, AO Ordine Mauriziano di Torino  
Largo Turati 62, 10128 Torino  
Mail: apera912@gmail.com

Parole chiave: *Microbiota intestinale*  
*Malattie infiammatorie croniche intestinali*

Keywords: *Intestinal microbiota*  
*Inflammatory bowel disease*

### **Riassunto**

Il microbiota intestinale rappresenta l'insieme delle popolazioni di microorganismi che colonizzano l'intestino umano. Negli anni le tecnologie biomolecolari si sono evolute al punto da permettere una caratterizzazione assai più dettagliata delle specie presenti e delle relazioni tra microbiota e organismo ospite, con importanti ricadute su molteplici sistemi ed organi. Più recentemente, poi, sono state identificate importanti e caratteristiche relazioni tra microbiota intestinale e diverse patologie. In questo capitolo propedeutico ai trattati più specifici che seguiranno, verranno più specificamente analizzate le evidenze relative al rapporto con patologie del tratto gastroenterico (malattie infiammatorie croniche intestinali, sindrome dell'intestino irritabile, neoplasie del tratto gastroenterico), situazioni dismetaboliche (obesità, sindrome metabolica, steatosi/steatoepatite, diabete), nonché con il rischio cardiovascolare e con le patologie neurodegenerative.

### **Abstract**

Gut microbiota is the set of microorganisms populations colonizing the human bowel. In recent years the advancements of biomolecular technologies allowed to reach a detailed characterization of single species represented, and of the complex interplay between gut microbiota and the host body, with relevant and significant effects on multiple organs and body systems. More recently, key and well characterized relationships between gut microbiota and several diseases were identified and described. In this opening chapter, preparatory to subsequent more

focused chapters, published data regarding relationship between gut microbiota and gastrointestinal diseases (inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, gastrointestinal tract cancers), dysmetabolic conditions (obesity, metabolic syndrome, steatosis/steatohepatitis, diabetes), as well as cardiovascular event risks and neurodegenerative diseases.

## Introduzione

Per **microbiota** intestinale si intende la popolazione di microorganismi (batteri, archaea, funghi, virus) che colonizza l'intestino. Mentre lo studio dei batteri intestinali mediante colture fecali non consente la valutazione della maggior parte dei batteri anaerobi, negli ultimi decenni si sono rese disponibili nuove tecnologie, che permettono una valutazione molto più accurata delle specie presenti mediante lo studio del patrimonio genetico dei batteri intestinali (**microbioma**), grazie a metodiche (genomica, metagenomica, transcriptomica, metabolomica) di biologia molecolare. Oggi per sottolineare le inter-relazioni e le reciproche influenze che esistono fra organismo umano e microbiota, con benefici reciproci, si parla di "simbionte" o di "olobionte".

Poiché la mole dei lavori scientifici pubblicati sul microbiota è impossibile da sintetizzare, mi limiterò a fare dei cenni su alcune delle funzioni svolte e sul possibile ruolo in qualche malattia gastrointestinale, riportando anche alcuni dati riguardanti malattie metaboliche, reumatologiche, immunomediate, cardiovascolari e neurologiche, sperando che possano costituire degli spunti per ulteriori approfondimenti.

## Cenni storici

Oltre un secolo fa il premio Nobel Elie Metchnikoff, grande scienziato, scopritore dei macrofagi (da lui definiti fagociti) e fautore dell'importanza dell'immunità cellulo-mediata, ipotizzò che la flora batterica intestinale avesse un ruolo nei processi di senescenza e conìò per primo il termine di gerontologia <sup>(1)</sup>. Nei suoi scritti sostenne la tesi che una vita sobria e parca (con dieta caratterizzata da poca carne, moderata introduzione di cibi e bevande, e con attività fisica ed intellettuale) unitamente ad ingestione regolare di Yogurt favorissero un ritardo nell'insorgenza della senescenza ed una migliore qualità della vita <sup>(2)</sup>. Nel 1904, mentre era direttore dell'Istituto Pasteur, tenne una lettura diventata famosissima sulla vecchiaia ed ipotizzò che l'invecchiamento fosse causato da batteri dannosi che abitavano l'intestino e suggerì di bollire frutta e verdura e di consumare latte acido o yoghurt proveniente dalla Bulgaria che avrebbe potuto contrastare, a suo parere, l'azione dei batteri putrefattivi che erano causa della senescenza. Dopo la sua lettura e dopo il conferimento del premio Nobel (nel 1908) iniziò una corsa a consumare yoghurt ed il latte acido fu addirittura etichettato come elisir di lunga vita.

Dopo alcuni decenni di relativo oblio dell'importanza della flora batterica intestinale e del possibile ruolo benefico dei lattobatteri, nel 1963 comparve su National Geographic un'intervista ad un abitante dell'Abkazia (regione caucasica della Georgia), che ad un'età riferita di 158 anni, appariva attivo, lucido ed in buona salute. Nella sua dieta viene riportata l'ingestione regolare di yoghurt. Successivi controlli dei registri di nascita della zona fecero sorgere dei dubbi sull'età effettiva del soggetto, ma un censimento successivo (nel 1975) dimostrò la presenza di 1.844 ultracentenari su circa 200.000 abitanti nella Georgia. Occorre anche sottolineare il fatto che nella regione dell'Abkazia gli abitanti dell'epoca, in prevalenza agricoltori e pastori (caratterizzati quindi da un'intensa attività fisica), avevano un'alimentazione caratterizzata da un'abbondanza di frutta e verdura (prevalentemente fresche, comprese noci, nocciole e mandorle), normocalorica (perché l'obesità era ritenuta disdicevole) e con uno scarso consumo di carne, burro e cibi fritti. Inoltre per tradizione locale il cibo avanzato non veniva riutilizzato perché si riteneva che potessero svilupparsi sostanze tossiche. In quel periodo l'Abkazia fu definita la capitale mondiale della longevità.

Dagli anni '70 del secolo scorso l'utilizzo dello yoghurt e dei "fermenti lattici" si diffuse in tutto il mondo e si iniziò a studiare la "flora batterica intestinale". Tuttavia lo studio del microbiota intestinale con i tradizionali metodi colturali aveva molti limiti legati soprattutto all'impossibilità a coltivare le specie anaerobiche. L'avvento dell'analisi microscopica usando lo staining del DNA marcato con la DAPI ha dimostrato che fra il 60 e l'80% dei batteri presenti nei campioni fecali non sono rilevabili usando i normali terreni di coltura <sup>(3)</sup>. È solo con l'avvento di nuove tecnologie analitiche, di biologia molecolare e di bioinformatica che consentono lo studio del patrimonio genetico delle specie batteriche intestinali (il microbioma), che la ricerca compie passi in avanti decisivi, consentendo lo studio della metagenomica e delle interrelazioni microbioma-ospite. Di conseguenza c'è stato un aumento vertiginoso delle pubblicazioni censite su PubMed negli ultimi 10 anni (Figura 1).

Inoltre almeno due riviste (Gut Microbes e Microbiome) sono interamente dedicate a studi sul microbiota intestinale. Si è trattato di una rivoluzione scientifica e il microbiota è attualmente considerato un vero e proprio organo, il quarto dell'apparato gastroenterico unitamente a tratto gastrointestinale, fegato e pancreas <sup>(4)</sup>. È stato anche denominato, mi pare in modo suggestivo e indicativo, "new virtual metabolic organ" per il rilevante

contributo che ha sull'omeostasi nell'individuo sano e per l'impatto sulla patogenesi di malattie o disfunzioni gastroenterologiche, epatiche, respiratorie, cardiovascolari, endocrine, neurologiche <sup>(5)</sup>. Occorre tuttavia anche osservare che alcune differenze riscontrate nella composizione del microbiota intestinale fra soggetti sani e malati potrebbero essere un epifenomeno e non la causa di una malattia o la protezione da essa <sup>(6)</sup>. Dobbiamo infatti tenere presente che abitudini dietetiche, farmaci, motilità intestinale e consistenza delle feci sono fattori che influenzano la composizione del microbiota e devono essere tenuti in considerazione <sup>(7)</sup>.

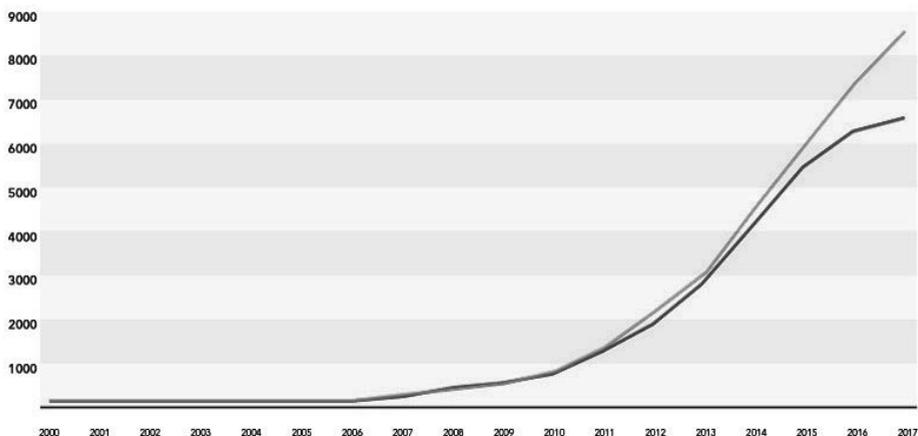


Figura 1. Numero di ricerche su PubMed dal 2000 al 2017 con chiavi di ricerca "microbiota" (linea scura) e "microbioma" (linea chiara).

Nella Tabella 1 sono elencati alcuni dati che riguardano il microbiota umano

Nella Tabella 2 sono descritte alcune delle funzioni omeostatiche riconosciute per il microbiota intestinale.

Occorre sottolineare l'importanza della diversità microbica nel mantenimento dello stato di salute della persona, per l'assorbimento di nutrienti e nell'interazione con il sistema immune della mucosa intestinale<sup>(8)</sup>. Una riduzione della biodiversità è stata collegata ad un aumento del rischio di infezioni e di infiammazione<sup>(9)</sup>.

Batteri intestinali da 10-100 volte più numerosi di tutte le cellule eucariote del o organismo

Quarto organo dell'apparato digerente

Peso totale del microbiota circa 1 Kg

Più di 1.000 specie batteriche ma il 99% dei batteri appartiene a circa 40 specie.

Phyla più rappresentati: Bacteroides e Firmicutes (92% del totale) -  
Proteobacteria e Actinobacteria

Fondamentale la diversità microbica

Nel colon rapporto anaerobi/aerobi = 100-1000 : 1

*Tabella 1. Caratteristiche e numeri del microbiota umano.*

Funzioni	Modalità
<b>Ruolo metabolico</b>	Recupero di calorie Produzione di acidi grassi a catena corta Produzione di arginina, glutamina, SCFA ( <i>short chain fatty acids</i> , butirrato) Sintesi di vitamina K e di acido folico Partecipazione al metabolismo dei farmaci
<b>Deconiugazione degli acidi biliari.</b>	
<b>Prevenzione della colonizzazione di patogeni</b>	
<b>Azioni immunologiche</b>	Stimola la produzione di IgA Promuove la produzione di citochine antiinfiammatorie e riduce la produzione di citochine proinfiammatorie Induce la produzione di linfociti T regolatori

Tabella 2. Funzioni omeostatiche del microbiota intestinale<sup>(8)</sup>.

Per quanto riguarda la localizzazione nell'intestino, esistono sicuramente due distinti ecosistemi microbici che differiscono nettamente per diversità microbica e per composizione: i batteri luminali e quelli associati alla mucosa<sup>(10)</sup>. Questi ultimi (mucosal associated microbiota) hanno sicuramente rapporti più stretti con il sistema immune mucosale e si trovano nello strato di muco aderente alla mucosa sia nel tenue che nel colon<sup>(11)</sup>. Occorre ricordare a questo proposito che il microbioma commensale regola la maturazione del sistema immune mucosale, mentre il microbioma patogeno causa disfunzione immunitaria, alterando la barriera protettiva e la permeabilità intestinale che sono fondamentali per l'integrità del tratto intestinale e di conseguenza per la salute dell'intero organismo<sup>(12)</sup>.

## INTERAZIONI MICROBIOTA-OSPITE

Oltre alle funzioni omeostatiche descritte in Tabella 2, il microbiota è fondamentale nell'induzione, educazione, e funzione del sistema immunitario dei mammiferi <sup>(13)</sup> ed è importantissimo nella regolazione di altre funzioni quali l'immunomodulazione, la regolazione dei geni con attività citoprotettiva, la prevenzione e regolazione dell'apoptosi, il mantenimento della barriera mucosa enterica <sup>(14)</sup>. Per quanto riguarda la barriera epiteliale intestinale, essa può essere considerata un tessuto dinamico che interagisce con il microbiota da un lato e con il sistema immunitario dall'altro <sup>(15)</sup>.

Esistono inoltre altri meccanismi attraverso i quali il microbiota influenza l'intero organismo.

**Asse microbiota-intestino-cervello:** è stato dimostrato che il microbiota produce neurotrasmettitori e neuromodulatori che possono influenzare la motilità intestinale e la percezione sensitiva cerebrale dei fenomeni che si verificano nell'intestino. L'asse intestino-cervello può essere definito come un canale bidirezionale di comunicazione che dialoga attraverso il sistema nervoso autonomo come è ben dimostrato anche dalla presenza di peptidi come la colecistochinina e la bombesina che si trovano sia nell'intestino che nel cervello <sup>(16)</sup>. Inoltre il sistema immunitario è un importante regolatore delle interazioni intestino-cervello attraverso la maturazione e la funzione di cellule immunitarie residenti nel cervello <sup>(17)</sup>. Oltre ad avere in comune certi peptidi biologicamente attivi, l'asse intestino-cervello può essere malfunzionante sia a causa di alterati stimoli che partono dal cervello (classicamente stress acuto o cronico può causare alterazioni motorie, sensitive o secretive nell'intestino) sia a causa di alterata percezione da parte del cervello di funzioni o disfunzioni gastrointestinali. Recentemente l'asse intestino-cervello è stato ampliato includendo anche il microbiota intestinale sulla base di ricerche che hanno dimostrato come il microbiota sia implicato in molte malattie neuropsichiatriche (Parkinson, sclerosi laterale amiotrofica, autismo, depressione, ecc.) ed i batteri intestinali possano essere diretti mediatori di psicopatologia <sup>(18)</sup>.

**Asse microbiota-intestino-fegato:** la comunicazione è bidirezionale ed avviene attraverso meccanismi endocrini ed immunologici. Da molti anni è nota l'importanza dei batteri intestinali nella patogenesi dell'encefalopatia

epatica e della peritonite spontanea del cirrotico <sup>(19)</sup>. Recentemente numerosi studi hanno dimostrato l'importanza del microbiota anche nella risposta del paziente ai virus dell'epatite B, epatite C, nella steatosi epatica e nella steatoepatite non-alcolica <sup>(5)</sup>.

**Microbiota e sistema immunitario:** il ruolo svolto dal microbiota sullo sviluppo, maturazione e funzioni del sistema immunitario è fondamentale <sup>(13)</sup>. Per uno sviluppo adeguato del sistema immunitario sia locale (sistema immune mucosale intestinale) che sistemico, si ritiene che sia molto importante il parto fisiologico e l'allattamento al seno <sup>(20,21)</sup>. Il perfetto bilanciamento tra l'ecoflora intestinale ed il complesso superficie epiteliale-sistema immune dell'ospite con un rapporto bidirezionale fra microbiota e sistema immune può essere considerato come un'alleanza che consente di mantenere una relazione simbiotica fra microbiota e ospite, in particolare per quanto riguarda l'immunità adattativa, consentendo un dialogo che seleziona, calibra e termina risposte immunitarie in modo appropriato <sup>(13)</sup>.

**Asse microbiota-intestino-polmone:** sta emergendo una relazione fra microbiota intestinale, sistema immunitario e sviluppo di malattie croniche polmonari attraverso alterazioni nella composizione e funzioni (disbiosi) nel tratto respiratorio e intestinale <sup>(22)</sup>. Sono stati inoltre descritti rapporti del microbiota con rene, apparato osseo e cardiovascolare <sup>(5)</sup>.

## **MICROBIOTA E MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI (IBD, Inflammatory Bowel Disease)**

L'etiologia delle IBD rimane sconosciuta ma la patogenesi sembra essere legata a una risposta immunitaria inappropriata a batteri intestinali in individui geneticamente predisposti. Il ruolo dei batteri intestinali è sicuramente importantissimo anche in considerazione della localizzazione delle malattie (prevalentemente grosso intestino e ileo terminale) e di un'alterata tolleranza immunologica a batteri normalmente presenti nel nostro intestino, che è ritenuta la causa principale dell'infiammazione cronica (anche se non è possibile escludere che un singolo patogeno finora non identificato possa essere l'agente causale). Per quanto riguarda l'epidemiologia è stato riscontrato un aumento del rischio di IBD in bambini che avevano utilizzato antibiotici (pertanto con possibili alterazioni sulla flora batterica intestinale rispetto a quelli che non ne avevano fatto uso

(rischio relativo –RR- 1.84) in uno studio di popolazione prospettico su tutti i bambini danesi nati fra il 1995 ed il 2003. Gli Autori hanno riscontrato un aumento del RR (7.32) per malattia di Crohn in quelli che avevano fatto più di 7 cicli di antibiotici, anche se gli stessi autori rilevano come non si possa escludere che gli antibiotici possano essere stati prescritti a bambini con sintomi gastrointestinali in soggetti con IBD non ancora diagnosticata <sup>(23)</sup>. Alcune ricerche recenti hanno permesso di rilevare alterazioni del microbiota nelle IBD, possibilmente associate alla loro patogenesi. Weingarden e coll. hanno riscontrato che la diversità batterica nelle IBD è fortemente diminuita in confronto ad individui sani, con una riduzione notevole dei phyla Bacteroides e Firmicutes ed aumento del phylum Proteobacteria <sup>(24)</sup>.

In una ricerca riguardante il *Faecalibacterium prausnitzii*, batterio che produce butirrato, elemento nutrizionale fondamentale per il colocolite e che ha un'importante attività antinfiammatoria, Fujimoto et al hanno dimostrato che la concentrazione di questi batteri è significativamente diminuita nella malattia di Crohn rispetto ai controlli <sup>(25)</sup>. Inoltre in un altro lavoro <sup>(26)</sup> la quantità di *F. prausnitzii* mostra una correlazione negativa con l'attività di malattia. Sulla base di questi dati e di altre ricerche con risultati simili, alcuni ceppi di *F. prausnitzii* sono candidati a diventare probiotici di nuova generazione <sup>(27)</sup> con possibile utilizzo nelle IBD. L'alterata composizione del microbiota nelle IBD ha costituito il rationale per trattamenti con antibiotici o con probiotici di queste malattie. Tuttavia, sebbene alcuni antibiotici abbiano dimostrato una certa efficacia nell'indurre una remissione nella malattia di Crohn e nella rettocolite ulcerosa, il loro uso non è raccomandato dalle linee-guida, se si eccettuano le complicazioni settiche, per la tollerabilità a lungo termine e per considerazioni ecologiche (possibili resistenze batteriche). L'unico campo nel quale i vantaggi del trattamento con antibiotici e probiotici superano largamente i possibili svantaggi è costituito dalle pouchiti (infiammazione del serbatoio ileale creato dal chirurgo dopo colectomia totale ed ileoanoanastomosi). In caso di pouchite è stato dimostrato che gli antibiotici ed i probiotici sono efficaci rispettivamente nell'indurre e nel mantenere la remissione <sup>(28-31)</sup>. Inoltre l'*Escherichia Coli Nissle* è l'unico probiotico raccomandato dalla ECCO (European Crohn Colitis Organization) per il mantenimento della remissione della colite ulcerosa <sup>(32)</sup>. Un trattamento che presuppone un ruolo importante del microbiota nelle IBD è il trapianto di microbiota. Su questo tipo di approccio, inizialmente proposto ed ancora utilizzato con grande successo in pazienti con colite pseudomembranosa resistenti ai comuni antibiotici,

applicato a pazienti con IBD esistono numerose ricerche ed il trattamento è utilizzato nell'ambito di protocolli di ricerca clinica in molti centri. Una recente review di Reinisch conclude che i risultati del trapianto di microbiota fecale nelle IBD non sono univoci anche se sembra esserci una tendenza ad una risposta positiva al trattamento che andrebbe utilizzato con cautela per le possibili (anche se ad oggi non conosciute) tendenze verso l'aumento del rischio per altre malattie che potrebbero includere anche il tumore, e per i rischi di infestazione e di trasferimento di flora aggressiva attraverso plasmidi batterici<sup>(33)</sup>.

## **MICROBIOTA E INTESTINO IRRITABILE**

L'intestino irritabile è una sindrome che colpisce più frequentemente adolescenti e giovani adulti con un grande impatto clinico e socioeconomico in rapporto alla sua frequenza e alla compromissione della qualità della vita che spesso è presente. I sintomi sono costituiti da dolori addominali e alterazioni dell'alvo in assenza di malattie organiche dimostrabili. Attualmente si tende a considerare l'intestino irritabile come una sindrome eterogenea che potrebbe riconoscere varie cause: relativamente al ruolo del microbiota ci potrebbe essere un'alterazione nella sua composizione con rottura della barriera mucosa intestinale, l'attivazione del sistema immunitario, il rilascio di molecole proinfiammatorie e neuroattive in circolo con cambiamenti del comportamento cognitivo e cerebrale. Sull'altro versante dell'asse intestino-cervello, cause centrali quali lo stress potrebbero provocare alterazioni della motilità intestinale, del microbiota e della barriera mucosa con rilascio di molecole proinfiammatorie e disfunzione intestinale<sup>(16)</sup>.

Nell'intestino irritabile (Figura 2), una flora alterata provoca un'alterazione della barriera mucosa epiteliale che permette a batteri o prodotti batterici di raggiungere la sottomucosa dove mastociti e linfociti vengono attivati rilasciando proteasi e citochine che possono stimolare i neuroni sensitivi. Questo può attivare riflessi locali che alterano le funzioni motorie e secretorie intestinali o possono causare a livello centrale un'aumentata sensibilità viscerale.

Evidenza	Effetti e condizioni cliniche
<b>Evidenza diretta di un microbiota intestinale alterato</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intestino irritabile postinfettivo</li> <li>• Polluzione batterica intestinale</li> <li>• Alterazione del microbiota del colon</li> </ul>
<b>Evidenza di effetti di una flora batterica alterata</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento o riduzione della deconiugazione degli acidi biliari: modifica della consistenza / volume delle feci</li> <li>• Alterazioni nel microbiota che causano fermentazione batterica: alterazione del volume / composizione dei gas</li> </ul>
<b>Mediatori di uno stato proinfiammatorio</b>	
<b>Impatto terapeutico della modificazione del microbiota</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alterazioni determinate da antibiotici</li> <li>• Alterazioni determinate da probiotici</li> <li>• Alterazioni determinate da prebiotici</li> </ul>

Tabella 3. Evidenze per un ruolo della flora batterica intestinale nella sindrome dell'intestino irritabile <sup>(34)</sup>.

## MICROBIOTA E NEOPLASIE GASTROINTESTINALI

Molte evidenze scientifiche dimostrano come la cancerogenesi del canale digerente sia dovuta ad interazioni fra fattori genetici e ambientali. Questi ultimi sono essenzialmente legati alle specie batteriche che possono attivare una serie di meccanismi infiammatori e metabolici che possono favorire l'insorgenza di neoplasie a vari livelli <sup>(34)</sup>.

L'*Helicobacter pylori* svolge sicuramente un ruolo fondamentale nello sviluppo dell'adenocarcinoma gastrico (istotipo intestinale) e nel MALT-linfoma gastrico. Non è stato ancora stabilito se l'*H. pylori* sia un patogeno o se invece, essendo presente nello stomaco umano da migliaia di anni ed avendo anche proprietà protettive nei confronti di alcune patologie immunoallergiche come l'asma bronchiale attraverso uno shift di risposta immunitaria da tipo Th2 verso una Th1, possa essere considerato un simbionte che in certi contesti può causare patologie. Sicuramente l'*H. pylori* è fondamentale nella cascata di Correa (da mucosa gastrica normale a gastrite cronica-atrofia gastrica-metaplasia gastrica-displasia-adenocarcinoma) <sup>(35)</sup>.

Anche nel caso di MALT-linfoma gastrico il trigger principale è costituito da infiammazione della mucosa gastrica causata da *H. pylori* con formazione di follicoli linfoidi e proliferazione di cellule B. Nei casi di MALT-linfoma gastrico associato ad infezione da *H. pylori*, la sola eradicazione del batterio provoca una remissione completa della neoplasia nel 50-80% dei casi e si tratta pertanto della prima neoplasia maligna che può regredire con un trattamento antibiotico <sup>(36)</sup>.

Per quanto riguarda l'adenocarcinoma coloretale, che, come è ben noto, risulta al secondo-terzo posto fra i tumori maligni sia per frequenza che per mortalità, sono state riscontrate alterazioni nella composizione del microbioma (aumento di Clostridi e di Bacteroidetes con riduzione di Lattobacilli e Bifidobatteri) che sono state ritenute secondarie a diete con consumo aumentato di carni rosse e grassi animali e povere in frutta e verdura. La diminuzione in lattobacilli e Bifidobatteri può essere responsabile di riduzione della capacità di riparare il DNA, della riduzione del controllo della proliferazione/differenziazione cellulare, della riduzione della produzione di SCFA (*short chain fatty acids*, in particolare il butirrato), che hanno proprietà antinfiammatorie e possono indurre arresto della crescita cellulare ed inibire la crescita di colonociti neoplastici in vitro <sup>(37)</sup>. Occorre sottolineare inoltre il ruolo giocato dal *Fusobacterium Nucleatum*, gramnegativo anaerobio obbligato che si trova anche nella cavità orale, nello sviluppo di neoplasie coloretali (adenomi e carcinomi). È stato dimostrato che il *F. nucleatum* induce l'espressione di oncogeni, attiva il segnale di Beta-catenine e promuove la crescita di cellule neoplastiche del colon anche attraverso molecole di adesione FadA. Inoltre il *F. nucleatum* aderisce ed invade le cellule endoteliali, stimolando la produzione di IL-8, IL-6 e IL18 oltre a TNF-alfa. Attraverso l'attivazione

di NF-kappa B induce la cascata oncogenica nella neoplasia coloretale. Infine il *F. nucleatum* potrebbe avere un ruolo importante nelle strategie di prevenzione, nella diagnosi (anticorpi IgA contro *F. nucleatum*), nella prognosi e nella immunoterapia del carcinoma coloretale <sup>(38)</sup>. Recentissimamente, attraverso un'analisi metagenomica, è stata dimostrata un'associazione fra un microbioma funzionalmente orientato verso la neoglucogenesi, putrefazione e fermentazione e la neoplasia coloretale, consentendo di identificare un microbioma caratteristico e predittivo per il cancro coloretale. Gli Autori avrebbero identificato biomarcatori caratteristici (diagnostic signatures) e riproducibili nel microbioma di coorti di pazienti con neoplasia coloretale <sup>(39,40)</sup>.

### **MICROBIOTA - OBESITÀ - SINDROME METABOLICA - STEATOSI EPATICA E STEATOEPATITE**

Da molti anni è ben noto il ruolo dei batteri intestinali nell'encefalopatia porto-sistemica e nella peritonite spontanea del cirrotico <sup>(19)</sup>. Da qualche anno si ritiene che il microbiota ricopra un ruolo centrale nella patogenesi dell'obesità, della sindrome metabolica, della steatosi epatica non alcolica (NAFLD) e della steatoepatite (NASH), sia mediante un aumento di produzione e stoccaggio di energia, sia attraverso la produzione di citochine proinfiammatorie, infiammazione sistemica e insulinoresistenza. Nell'obesità è stato dimostrato una riduzione dei Bacteroidetes rispetto ai Firmicutes. Tuttavia alcuni studi hanno dimostrato che in soggetti obesi esistono alcune specie di Bacteroidetes (*Bacteroides thetaiotamicron*) in grado di scindere legami glicosidici dai polisaccardi vegetali mettendo a disposizione dell'ospite un 10-15% di calorie in più <sup>(41)</sup>. Oltre ad essere importante per l'estrazione di energia dalla dieta, il microbiota di soggetti obesi ha dimostrato di poter produrre quantità elevate di acidi grassi a catena corta <sup>(41,42)</sup>. Il meccanismo principale attraverso il quale il microbiota causa infiammazione sistemica (low-grade inflammatory state) <sup>(43)</sup> e insulinoresistenza <sup>(44)</sup> è legato ad alterazione della permeabilità intestinale con passaggio in circolo di endotossine e citochine proinfiammatorie <sup>(45)</sup>. Si ritiene che la SIBO (*Small Intestinal Bacterial Overgrowth*, o sindrome da polluzione batterica del piccolo intestino) abbia un ruolo fondamentale nello sviluppo di steatosi e steatoepatite attraverso un'aumentata permeabilità intestinale, traslocazione batterica, produzione di endotossine o prodotti proinfiammatori come lipopolisaccaridi da batteri Gram-negativi che causano con l'accumulo di grassi nel fegato l'infiammazione che è

responsabile dell'evoluzione della steatosi verso la steatoepatite (da NAFLD a NASH) <sup>(46)</sup>.

## **MICROBIOTA E DIABETE**

Il microbiota intestinale sembra giocare un ruolo chiave nella patogenesi del diabete di tipo 2 attraverso un'inflammatione cronica sistemica di basso grado, legata ad un'aumentata introduzione di grassi e di fruttosio che causano aumento di lipopolisaccaridi (LPS), endotossine che inducono un aumento di Toll-like receptor (TLR) 4 con conseguente insulino-resistenza, aumento di peso e sviluppo di diabete tipo 2. Inoltre l'interazione fra microbiota e metabolismo glucidico avviene anche attraverso il sistema enteroendocrino (GLP-1, GLP-2 peptide YY, grelina, polipeptide pancreatico, ecc.) che modulano l'appetito, l'apporto di cibo ed il metabolismo dei grassi e dei grassi ed anche la barriera intestinale <sup>(47)</sup>.

Alcuni studi recenti hanno dimostrato come il miglioramento del compenso diabetico notato con diete ricche in fibre vegetali, possa essere ricondotto anche alle modificazioni della composizione del microbiota intestinale. In uno studio clinico randomizzato pubblicato recentemente <sup>(48)</sup>, utilizzando una metodica di studio metagenomica (fecal shotgun metagenomics), gli Autori hanno dimostrato che, consumando diete isoenergetiche, nel gruppo di pazienti che aveva una dieta ricca di fibre, c'era un aumento dei ceppi batterici produttori di acidi grassi a catena corta. In questo gruppo di pazienti i livelli di emoglobina glicata erano migliori rispetto a quelli riscontrati nel gruppo di pazienti con minori quantità di ceppi produttori di SCFA. Gli autori ipotizzano la possibilità di trattare i diabetici di tipo 2 con ceppi produttori di SCFA per migliorare il compenso diabetico attraverso un approccio ecologico.

## **MICROBIOTA, MALATTIE IMMUNOMEDIATE E RISCHIO CARDIOVASCOLARE**

Per quanto riguarda la patogenesi di alcune malattie autoimmuni, è stato dimostrato che nell'artrite reumatoide esistono differenze nella composizione del microbiota orale, polmonare ed intestinale nei confronti con i controlli <sup>(49)</sup>. Inoltre è stato dimostrato che nel contesto di un rischio genetico per l'artrite reumatoide, un'infezione sistemica con *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (patogeno conosciuto per periodontiti e endocardite) si può associare alla produzione di anticorpi anticitrullina ed a un quadro

clinico fenotipico simile all'artrite reumatoide, che regredisce però totalmente con terapia antibiotica mirata <sup>(50)</sup>. Le alterazioni del microbioma intestinale sono ritenute responsabili dell'aumento del rischio cardiovascolare nell'obesità ed in alcune malattie autoimmuni come il diabete di tipo 1, l'artrite reumatoide ed il lupus eritematoso sistemico attraverso un'iperattivazione di toll-like receptors (TLR-4), l'iperattivazione di processi infiammatori con stimolazione di NFκB, alterata permeabilità intestinale e aumento dei livelli circolanti di TMAO <sup>(51)</sup>. Il microbiota può influenzare le malattie cardiovascolari almeno attraverso tre meccanismi:

- un disordine della flora batterica intestinale può condurre a traslocazione batterica, con produzione di endotossine, e promuovere il rilascio di citochine proinfiammatorie
- i livelli circolanti di TMAO, un metabolita del microbiota intestinale, risultano essere direttamente correlati alla frequenza di eventi cardiovascolari <sup>(52)</sup>
- il disordine della flora può condurre ad alterazioni metaboliche che riguardano il metabolismo lipidico e glucidico favorendo dislipidemia, obesità diabete ed aterosclerosi

Infine le alterazioni del microbiota promuovono uno stress ossidativo che aggrava le malattie cardiovascolari.

## **MICROBIOTA E MALATTIE NEUROPSICHIATRICHE**

E' possibile che una disbiosi batterica intestinale conduca ad uno stato neuroinfiammatorio che potrebbe portare ad un aumento del rischio di malattie neurodegenerative <sup>(53)</sup> ed alterazioni del microbiota sono state riscontrate in molte malattie neuropsichiatriche. Mi limito a segnalarne alcune nelle quali le alterazioni sembrano essere importanti nella patogenesi con alcuni riferimenti bibliografici (Tabella 4).

<b>Disordine</b>	<b>Citazione</b>
<b>Sindrome da affaticamento cronico</b>	Nagy-Szakal D, et al. Microbiome 2017 <sup>(55)</sup>
<b>Deficit di attenzione e iperattività</b>	Richarte V, et al. Rev Neurol 2018 <sup>(56)</sup>
<b>Malattia di Alzheimer</b>	Calvani, T, et al. Front Med (Lausanne) 2018 <sup>(57)</sup>
<b>Malattia di Parkinson</b>	Scheperjans F, et al. Mov Disord 2015 <sup>(58)</sup>
<b>Depressione</b>	Dinan TG, et al. J Physiol 2017 <sup>(6)</sup>
<b>Schizofrenia</b>	Caso JR, et al. Curr Pharm Des 2016 <sup>(59)</sup>
<b>Autismo</b>	Hsiao EY, et al. Cell 2013 <sup>(60)</sup>

*Tabella 4. Segnalazioni microbiota e malattie neuropsichiatriche.*

## **Conclusioni**

In conclusione lo studio del microbioma intestinale è uno dei settori più promettenti della ricerca medica ed ha avuto uno sviluppo enorme negli ultimi anni. È tuttavia probabile che molte funzioni e molte implicazioni nella patogenesi di un gran numero di malattie debbano ancora essere scoperte. Per ora si può ritenere che il microbiota intestinale abbia funzioni fondamentali per il mantenimento dell'omeostasi (“nuovo organo metabolico virtuale”) e per la corretta funzione del sistema immunitario. Inoltre il microbiota intestinale è sicuramente coinvolto nella patogenesi di malattie gastrointestinali quali IBD, intestino irritabile, neoplasie gastriche e del grosso intestino (e forse anche nella diverticolosi colica e nella celiachia?). È anche probabile un ruolo nella patogenesi di malattie autoimmuni come artrite reumatoide e lupus eritematoso sistemico ed è certamente implicato nella patogenesi di obesità, steatosi epatica e steatoepatite, aterosclerosi. Anche in molte

malattie neuropsichiatriche, in considerazione dell'asse microbiota-intestino-encefalo, è possibile un ruolo del microbiota intestinale. Occorre tuttavia essere ancora molto prudenti nell'attribuire in modo acritico un ruolo patogenetico ad alterazioni riscontrate in determinate patologie mediante tecniche di metagenomica senza considerare la possibilità che fattori ambientali quali dieta, farmaci, motilità intestinale e consistenza delle feci siano responsabili almeno in parte di tali differenze.

## BIBLIOGRAFIA

1. Gordon S. *Elie Metchnikoff, the Man and the Myth*. J Innate Immun. 2016;8:223-227.
2. Metchnikoff E. *The prolongation of life; optimistic studies*. London: Heinemann; 1907.
3. Lopetuso LR, Ponziani FR. *Microbiota intestinale. Composizione e funzioni*. In: Gasbarrini A, ed. *Il Microbiota Intestinale - il 4 Organo dell' Apparato Digerente, composizione, funzioni e patologie correlate*: Verduci; 2013:1-14.
4. Jia Q, Xie Y, Lu C, Zhang A, Lu Y, Lv S, Zhang J. *Endocrine organs of cardiovascular diseases: Gut microbiota*. J Cell Mol Med. 2019;23:2314-2323.
5. Milosevic I, Vujovic A, Barac A, Djelic M, Korac M, Radovanovic Spurnic A, Gmizic I, Stevanovic O, Djordjevic V, Lekic N, Russo E, Amedei A. *Gut-Liver Axis, Gut Microbiota, and Its Modulation in the Management of Liver Diseases: A Review of the Literature*. Int J Mol Sci. 2019;20.
6. Dinan TG, Cryan JF. *Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration*. J Physiol. 2017;595:489-503.
7. Cani PD. *Human gut microbiome: hopes, threats and promises*. Gut. 2018;67:1716-1725.
8. Manichanh C, Borrueal N, Casellas F, Guarner F. *The gut microbiota in IBD*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012;9:599-608.
9. Shanahan F, van Sinderen D, O'Toole PW, Stanton C. *Feeding the microbiota: transducer of nutrient signals for the host*. Gut. 2017;66:1709-1717.
10. Ringel Y, Maharshak N, Ringel-Kulka T, Wolber EA, Sartor RB, Carroll IM. *High throughput sequencing reveals distinct microbial populations within the mucosal and luminal niches in healthy individuals*. Gut Microbes. 2015;6:173-181.
11. Wells JM, Brummer RJ, Derrien M, MacDonald TT, Troost F, Cani PD, Theodorou V, Dekker J, Meheust A, de Vos WM, Mercenier A, Nauta A, Garcia-Rodenas CL. *Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2017;312:G171-G93.
12. Shi N, Li N, Duan X, Niu H. *Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system*. Mil Med Res. 2017;4:14.
13. Belkaid Y, Hand TW. *Role of the microbiota in immunity and inflammation*. Cell. 2014;157:121-141.
14. Patel RM, Lin PW. *Developmental biology of gut-probiotic interaction*. Gut Microbes. 2010;1:186-195.
15. Martini E, Krug SM, Siegmund B, Neurath MF, Becker C. *Mend Your Fences: The Epithelial Barrier and its Relationship With Mucosal Immunity in Inflammatory Bowel Disease*. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2017;4:33-46.

16. Quigley EMM. *The Gut-Brain Axis and the Microbiome: Clues to Pathophysiology and Opportunities for Novel Management Strategies in Irritable Bowel Syndrome (IBS)*. J Clin Med. 2018;7.
17. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. *Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease*. Nat Neurosci. 2017;20:145-155.
18. Rogers GB, Keating DJ, Young RL, Wong ML, Licinio J, Wesselingh S. *From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways*. Mol Psychiatry. 2016;21:738-748.
19. Martini GA, Phear EA, Ruebner B, Sherlock S. *The bacterial content of the small intestine in normal and cirrhotic subjects: relation to methionine toxicity*. Clin Sci. 1957;16:35-51.
20. Wampach L, Heintz-Buschart A, Fritz JV, Ramiro-Garcia J, Habier J, Herold M, Narayanasamy S, Kaysen A, Hogan AH, Bindl L, Bottu J, Halder R, Sjoqvist C, May P, Andersson AF, de Beaufort C, Wilmes P. *Birth mode is associated with earliest strain-conferred gut microbiome functions and immunostimulatory potential*. Nat Commun. 2018;9:5091.
21. Biagi E, Aceti A, Quercia S, Beghetti I, Rampelli S, Turrone S, Soverini M, Zambrini AV, Faldella G, Candela M, Corvaglia L, Brigidi P. *Microbial Community Dynamics in Mother's Milk and Infant's Mouth and Gut in Moderately Preterm Infants*. Front Microbiol. 2018;9:2512.
22. Budden KF, Gellatly SL, Wood DL, Cooper MA, Morrison M, Hugenholtz P, Hansbro PM. *Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis*. Nat Rev Microbiol. 2017;15:55-63.
23. Hviid A, Svanstrom H, Frisch M. *Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood*. Gut. 2011;60:49-54.
24. Weingarden AR, Vaughn BP. *Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation, and inflammatory bowel disease*. Gut Microbes. 2017;8:238-2352.
25. Fujimoto T, Imaeda H, Takahashi K, Kasumi E, Bamba S, Fujiyama Y, Andoh A. *Decreased abundance of Faecalibacterium prausnitzii in the gut microbiota of Crohn's disease*. J Gastroenterol Hepatol. 2013;28:613-619.
26. Ferreira-Halder CV, Faria AVS, Andrade SS. *Action and function of Faecalibacterium prausnitzii in health and disease*. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2017;31:643-648.
27. Martin R, Miquel S, Benevides L, Bridonneau C, Robert V, Hudault S, Chain F, Berteau O, Azevedo V, Chatel JM, Sokol H, Bermudez-Humaran LG, Thomas M, Langella P. *Functional Characterization of Novel Faecalibacterium prausnitzii Strains Isolated from Healthy Volunteers: A Step Forward in the Use of F. prausnitzii as a Next-Generation Probiotic*. Front Microbiol. 2017;8:1226.
28. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzzi D, Bazzocchi G, Poggioli G, Miglioli M, Campieri M. *Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial*. Gastroenterology. 2000;119:305-309.

29. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, Venturi A, Lammers KM, Brigidi P, Vitali B, Poggioli G, Miglioli M, Campieri M. *Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial*. Gastroenterology. 2003;124:1202-1209.
30. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, Poggioli G, Schreiber S, Talbot IC, Nicholls RJ, Gionchetti P, Campieri M, Kamm MA. *Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis*. Gut. 2004;53:108-114.
31. Sokol H. *Probiotics and antibiotics in IBD*. Dig Dis. 2014;32 Suppl 1:10-17.
32. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Kucharzik T, Molnar T, Raine T, Sebastian S, de Sousa HT, Dignass A, Carbonnel F. *Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management*. J Crohns Colitis. 2017;11:769-784.
33. Reinisch W. *Fecal Microbiota Transplantation in Inflammatory Bowel Disease*. Dig Dis. 2017;35:123-126.
34. Tortora A, Franceschi F. *Il ruolo del microbiota nelle malattie dell'apparato digerente. Neoplasie dell'apparato digerente*. In: Gasbarrini A, ed. *Il Microbiota Intestinale - il 4 Organo dell' Apparato Digerente, composizione, funzioni e patologie correlate*: Verduci; 2013:32-40.
35. Correa P, Piazuelo MB. *The gastric precancerous cascade*. J Dig Dis. 2012;13:2-9.
36. Bhandari A, Crowe SE. *Helicobacter pylori in gastric malignancies*. Curr Gastroenterol Rep. 2012;14:489-496.
37. Zhu Y, Michelle Luo T, Jobin C, Young HA. *Gut microbiota and probiotics in colon tumorigenesis*. Cancer Lett. 2011;309:119-127.
38. Shang FM, Liu HL. *Fusobacterium nucleatum and colorectal cancer: A review*. World J Gastrointest Oncol. 2018;10:71-81.
39. Thomas AM, Manghi P, Asnicar F, Pasolli E, Armanini F, Zolfo M, Beghini F, Manara S, Karcher N, Pozzi C, Gandini S, Serrano D, Tarallo S, Francavilla A, Gallo G, Trompetto M, Ferrero G, Mizutani S, Shiroma H, Shiba S, et al. *Metagenomic analysis of colorectal cancer datasets identifies cross-cohort microbial diagnostic signatures and a link with choline degradation*. Nat Med. 2019;25:667-678.
40. Wirbel J, Pyl PT, Kartal E, Zych K, Kashani A, Milanese A, Fleck JS, Voigt AY, Palleja A, Ponnudurai R, Sunagawa S, Coelho LP, Schrotz-King P, Vogtmann E, Habermann N, Nimeus E, Thomas AM, Manghi P, Gandini S, Serrano D, et al. *Meta-analysis of fecal metagenomes reveals global microbial signatures that are specific for colorectal cancer*. Nat Med. 2019;25:679-689.
41. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. *An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest*. Nature. 2006;444:1027-1031.

42. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. *Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity*. Nature. 2006;444:1022-1023.
43. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. *The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101:15718-15723.
44. Dumas ME, Barton RH, Toye A, Cloarec O, Blancher C, Rothwell A, Fearnside J, Tatoud R, Blanc V, Lindon JC, Mitchell SC, Holmes E, McCarthy MI, Scott J, Gauguier D, Nicholson JK. *Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver phenotype in insulin-resistant mice*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103:12511-12516.
45. Duseja A, Chawla YK. *Obesity and NAFLD: the role of bacteria and microbiota*. Clin Liver Dis. 2014;18:59-71.
46. Shanab AA, Scully P, Crosbie O, Buckley M, O'Mahony L, Shanahan F, Gazareen S, Murphy E, Quigley EM. *Small intestinal bacterial overgrowth in nonalcoholic steatohepatitis: association with toll-like receptor 4 expression and plasma levels of interleukin 8*. Dig Dis Sci. 2011;56:1524-1534.
47. Laterza L, D'Aversa F. *Ruolo del microbiota nelle malattie metaboliche. Insulino-resistenza e diabete mellito*. In: Gasbarrini A, ed. Il Microbiota Intestinale - il 4 Organo dell' Apparato Digerente, composizione, funzioni e patologie correlate: Verduci; 2013:48-54.
48. Zhao L, Zhang F, Ding X, Wu G, Lam YY, Wang X, Fu H, Xue X, Lu C, Ma J, Yu L, Xu C, Ren Z, Xu Y, Xu S, Shen H, Zhu X, Shi Y, Shen Q, Dong W, et al. *Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes*. Science. 2018;359:1151-1156.
49. Wells PM, Williams FMK, Matey-Hernandez ML, Menni C, Steves CJ. *'RA and the microbiome: do host genetic factors provide the link?'* J Autoimmun. 2019.
50. Mukherjee A, Jantsch V, Khan R, Hartung W, Fischer R, Jantsch J, Ehrenstein B, Konig MF, Andrade F. *Rheumatoid Arthritis-Associated Autoimmunity Due to Aggregatibacter actinomycetemcomitans and Its Resolution With Antibiotic Therapy*. Front Immunol. 2018;9:2352.
51. Kasselmann LJ, Vernice NA, DeLeon J, Reiss AB. *The gut microbiome and elevated cardiovascular risk in obesity and autoimmunity*. Atherosclerosis. 2018;271:203-13.
52. Chong-Nguyen C, Duboc H, Sokol H. *[The gut microbiota, a new cardiovascular risk factor?]*. Presse Med. 2017;46:708-713.
53. Spielman LJ, Gibson DL, Klegeris A. *Unhealthy gut, unhealthy brain: The role of the intestinal microbiota in neurodegenerative diseases*. Neurochem Int. 2018;120:149-163.

## LA «FRAGILITÀ»: UNA SINDROME GERIATRICA

*Mario Bo, Maria Garro, Francesco Gianneccchini*

S.C. Geriatria e Malattie Metaboliche dell'Osso, AOU Città della Salute e della  
Scienza, Torino  
Mail: mario.bo@unito.it

Parole chiave: *Fragilità*  
*Disabilità*  
*Valutazione geriatrica multidimensionale*

Keywords: *Frailty*  
*Disability*  
*Multidimensional geriatric assessment*

### **Riassunto**

Nella sua accezione geriatrica, la fragilità è una sindrome biologica caratterizzata da ridotta massa e forza muscolare, lentezza e difficoltà nei movimenti, ridotta attività fisica e facile esauribilità, associata ad un maggior rischio di invecchiamento sfavorevole, progressiva disabilità e, nel lungo termine, perdita di indipendenza ed istituzionalizzazione. La fragilità nell'anziano non è necessariamente legata alla presenza di malattie, ma può anche essere la semplice conseguenza di stile di vita errati, carenze nutrizionali o anche di una condizione di isolamento sociale ed instabilità socio-economica, che possono condurre ad un invecchiamento sfavorevole. Esistono alcuni dati incoraggianti circa la possibilità di prevenire/rallentare lo sviluppo della fragilità e, soprattutto, la sua progressiva evoluzione verso la disabilità e la perdita di autonomia, per lo più attraverso interventi integrati nutrizionali, fisici e cognitivi. Nell'attuale contesto clinico trasversalmente dominato da un crescente numero di pazienti anziani, la Valutazione Geriatrica Multidimensionale (VGM) rappresenta un momento indispensabile nell'inquadramento del paziente, per ottimizzare i percorsi procedurali in diversi ambiti specialistici, evitando la futilità terapeutica e tentando di fornire il miglior beneficio clinico al paziente.

**Abstract**

From a geriatric point of view, frailty is a biological syndrome characterized by reduced muscle mass and strength, movements impairment and slowdown, reduced physical activity and exhaustibility, associated with a higher risk of adverse aging, progressive disability and, in the long term, loss of independence and institutionalization. Frailty in the elderly is not necessarily connected to the presence of comorbidities, but it can simply be the consequence of an inappropriate lifestyle, nutritional deficits or even social isolation and socio-economic instability, which can lead to an unhealthy aging. Encouraging figures underline the chance to prevent/lessen the rise of frailty and, above all, the progressive development of disability and loss of independence, mostly through nutritional, physical and cognitive integrated clinical interventions. The Multidimensional Geriatric Assessment is an essential device to frame the increasing number of elderly patients, to optimize operative patterns in different clinical settings, avoiding therapeutic futility and trying to provide the best possible outcome to the patients.

La classica definizione dell'OMS di salute, intesa come uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale e non come la semplice assenza di malattia, è assolutamente stridente con la condizione usuale del paziente anziano, per il quale risultano fondamentali il mantenimento di una buona capacità di adattamento e di una discreta autonomia, nonostante le problematiche sociali, fisiche e psico-cognitive. La capacità intrinseca di una persona<sup>(1)</sup> è la sommatoria delle sue capacità e potenzialità fisiche e mentali in un determinato momento della sua vita. Con il passare degli anni si osserva tendenzialmente un declino, peraltro variabile, di questo parametro. Ma soprattutto è importante sottolineare come, parallelamente, vada progressivamente accentuandosi una assoluta eterogeneità per quanto riguarda le condizioni di salute, l'integrità fisica e lo status psico-cognitivo, in virtù del variabile carico di malattia. Al di là degli aspetti strettamente sanitari, è importante tenere in considerazione anche l'ambiente in cui il soggetto vive quotidianamente, la possibilità di accesso alle cure sanitarie, la disponibilità di trattamenti efficaci e le condizioni igieniche ed alimentari del paese di residenza. È solamente valutando questi aspetti così eterogenei che possiamo arrivare a definire, attraverso il passaggio dell'autonomia funzionale individuale, la salute ed il benessere dell'anziano.

Il mantenimento dell'autonomia funzionale è una tematica centrale in ambito geriatrico, soprattutto in considerazione del fatto che l'età avanzata non è uniformemente associata con un declino delle prestazioni fisiche od un decadimento cognitivo. In effetti, uno studio del 1994 di Seeman et al.<sup>(2)</sup> concludeva che l'entità del declino delle performance fisiche è predicibile sulla base di caratteristiche socio-demografiche e delle condizioni di salute dell'individuo. Conseguentemente, era stata posta l'attenzione su come fosse possibile intervenire efficacemente per prevenire il decadimento tipico dell'età avanzata grazie ad interventi mirati. Appare scontato sottolineare come il declino delle prestazioni fisiche tenda ad essere di maggiore entità nei pazienti con disabilità e, seppur con perdite funzionali mediamente più modeste, anche nei soggetti fragili o pre-fragili.

Il concetto di fragilità, e soprattutto il termine "anziano fragile", genera spesso confusione, essendo solitamente quest'ultimo utilizzato in modo soggettivo per identificare un paziente che, in ragione di comorbilità, precario stato di salute generale, ridotta o marginale autonomia funzionale, decadimento cognitivo, presenta una prognosi precaria e incerti benefici da procedure interventistiche o terapie mediche. Conseguentemente, il termine

risente irrimediabilmente della sensibilità individuale del medico, nonché della sua esperienza clinica, esulando da una valutazione oggettiva. In tal senso, in uno studio<sup>(3)</sup> dell'European Heart Rhythm Association (EHRA) volto a valutare la "percezione" soggettiva del paziente fragile in diversi centri cardiologici europei e l'influenza della fragilità stessa sul management clinico delle aritmie, i cardiologi a cui è stato richiesto di compilare un questionario per indicare quali parametri ritenessero suggestivi di fragilità, hanno indicato problemi relativi alla mobilitazione, alla nutrizione ed al decadimento cognitivo, oltre alla perdita di peso, di massa muscolare e di resistenza fisica.

Nel "lessico" geriatrico, la sindrome della fragilità è uno dei molteplici domains esplorati nella Valutazione Geriatrica Multidimensionale (VGM) dell'anziano, sulla base della quale è possibile effettuare una stratificazione prognostica del paziente e definire i percorsi terapeutici, clinici e procedurali individualizzati e quindi più appropriati. Di per sé, la fragilità è una sindrome biologica caratterizzata da riduzione della resistenza e delle riserve funzionali, in conseguenza di un declino multi-organo al limite del fisiologico, che comporta un'augmentata vulnerabilità ad eventi stressanti di qualsiasi natura, quali un trauma, un lutto, un'infezione o una riacutizzazione<sup>(4)</sup> e conseguentemente un aumentato rischio di invecchiamento sfavorevole, di sviluppo di una disabilità e, nel lungo termine, di istituzionalizzazione. La diagnosi di fragilità è importante in quanto è predittiva di perdita di autonomia funzionale e strumentale, maggior rischio di cadute, maggior rischio di ospedalizzazione e di mortalità. Nella sua definizione entrano in gioco alcuni criteri non facilmente valutabili nella pratica clinica quotidiana, come la perdita di massa magra, la perdita di forza muscolare, la riduzione della resistenza, la tendenza alla perdita di equilibrio, l'esauribilità e la debolezza; è la contemporanea presenza di almeno 3 di questi fattori a configurare la diagnosi. Inoltre, è fondamentale sottolineare come il termine fragilità non sia da considerarsi un sinonimo di disabilità o comorbilità: in effetti, la comorbilità costituisce un fattore di rischio per la fragilità, mentre la disabilità può rappresentarne un esito<sup>(4)</sup>. Queste tre condizioni possono coesistere in un paziente, ma sono tre realtà clinicamente distinte. Anche dal punto di vista prognostico, l'impatto della fragilità e della disabilità hanno un peso molto diverso: comparando i risultati di due studi, in termini di mortalità dopo 24 mesi di follow-up, si può notare come circa il 90% dei pazienti fragili sia ancora in vita mentre nello stesso arco di tempo, la percentuale di mortalità dei pazienti con grave

disabilità supera il 50%. Ci può quindi essere talora concomitanza ma non concordanza tra fragilità, comorbidità e disabilità. Il fenotipo della fragilità è indipendentemente predittivo per cadute accidentali, peggioramento della mobilità e della disabilità, necessità di ospedalizzazione e morte.

Infine, è importante sottolineare che il paziente anziano non è necessariamente fragile, e che quindi la definizione *tout court* dell'anziano come soggetto fragile sia quanto mai fuorviante, compassionevole ed anacronistica. Nei paesi occidentali, la prevalenza della fragilità cresce con l'aumentare dell'età (dal 5-10% in pazienti tra 65 e 75 anni al 30-60% in pazienti con più di 85 anni); la prevalenza è maggiore nel sesso femminile, negli afroamericani, nei pazienti con scarsa istruzione, con scarse possibilità economiche e con maggiori comorbidità<sup>(4)</sup>.

La valutazione della fragilità nell'ambito della VGM fornisce informazioni prognostiche aggiuntive sui pazienti anziani in diversi settings clinici specialistici. Pertanto nell'attuale contesto clinico, dominato da un crescente numero di anziani, la VGM rappresenta un momento indispensabile nell'inquadramento del paziente per ottimizzare i percorsi procedurali in diversi ambiti specialistici, evitando la futilità terapeutica e tentando di fornire il miglior beneficio clinico al paziente. A tal fine, è importante che ci sia una precisa schematizzazione nella raccolta dati, che permetta di avere delle informazioni sullo stato funzionale, sulle caratteristiche cognitive e psichiche del paziente, e che stimi la sua capacità di autonomia funzionale, allo scopo di ottenere una valida stratificazione prognostica e ottimizzazione di interventi e procedure.

La complessità ed eterogeneità degli aspetti che devono essere presi in considerazione per un corretto inquadramento della fragilità ha portato allo sviluppo di un altissimo numero di indici e scale di valutazione. Di conseguenza, per molti medici specialisti che si approcciano all'argomento risulta difficile arrivare ad una valutazione univoca della fragilità, in considerazione del fatto che le diverse scale offrono un punto di vista anche molto differente sull'argomento. Abbiamo da un lato scale che puntano ad identificare la fragilità come entità a sé stante, cercando quindi di individuare quei pazienti che, anche in assenza di un carico di malattia particolarmente rilevante, hanno caratteristiche cliniche che li espongono al costante rischio di perdere la loro autonomia ed indipendenza e ad una prognosi globalmente peggiore. Tra queste vi sono la scala CHS (Cardiovascular Health Study Measure) o il più semplice indice SOF (Study of Osteoporotic Fractures)<sup>(6)</sup>,

che presentano un'analoga capacità di predire il rischio di caduta, di frattura, di sviluppo di disabilità e di mortalità. Un diverso punto di vista sulla fragilità è offerto da quelle scale che prendono in considerazione anche aspetti di disabilità e comorbidità, andando così ad identificare non tanto il paziente fragile quanto quei soggetti già compromessi, vulnerabili o con un importante carico di malattia. Tra queste ci sono la Clinical Frailty Scale<sup>(7)</sup> che fornisce una stratificazione dei pazienti fragili sulla base delle loro performance funzionali ed è corredato di una rappresentazione grafica che corrisponde ai vari livelli di decadimento. Più complesso è il Canadian Study of Health and Aging (CSHA) Frailty Index di Rockwood et al.<sup>(7)</sup> che, prendendo in considerazione 70 variabili cliniche, si è dimostrato avere una analoga capacità predittiva ma risulta di più difficile utilizzo nella pratica clinica perché prevede la raccolta di una vasta gamma di informazioni.

Questa grande variabilità di possibili approcci nella identificazione della fragilità rende verosimile il rischio di divergenze nelle conclusioni che si possono trarre sul singolo paziente. La prima criticità è rappresentata dal differente fenotipo identificato dalle scale di valutazione: alcune individuano la fragilità in senso stretto, altre prendono in considerazione pazienti con comorbidità e disabilità, e sono quindi da ritenersi più degli indicatori prognostici multidimensionali. La seconda criticità è data dalla variabile sensibilità degli osservatori, che assume rilevanza crescente con la tendenza alla semplificazione e velocizzazione degli indici di valutazione, rendendo la valutazione talvolta troppo soggettiva. Al contrario, la eccessiva complessità di altre scale le rende poco applicabili alla pratica clinica quotidiana. L'alto numero di variabili considerate non pare migliorare peraltro la consistenza scientifica di questi indici.

Dal punto di vista geriatrico, la sindrome della fragilità è un epifenomeno ed una conseguenza diretta nella maggior parte dei casi di un impoverimento qualitativo e quantitativo della massa muscolare, e riconosce quindi il suo precursore clinico nella sarcopenia. Quest'ultima è solitamente il risultato di molteplici fattori concorrenti, quali l'invecchiamento sfavorevole, la sedentarietà, la malnutrizione e l'iponutrizione, alterazioni neuroendocrine legate all'età o secondarie a patologia, la predisposizione genetica, le malattie infiammatorie, lo stress ossidativo, l'aumento dei livelli di miostatina e la perdita di motoneuroni alfa<sup>(8)</sup>. La sarcopenia stessa, a sua volta, comporta una perdita della resistenza e della forza muscolare, con conseguente riduzione della velocità di marcia. Ne deriva una diminuzione dell'attività fisica che il soggetto è in grado di sostenere, con conseguente

riduzione della spesa energetica, a cui contribuisce anche il rallentamento del metabolismo basale. A sua volta, la riduzione della spesa energetica, a cui si sovrappongono l'anoressia, le disregolazioni neuroendocrine e la presbifagia tipiche dell'anziano, concorrono allo sviluppo di abitudini alimentari sbagliate, con inadeguato apporto proteico-calorico e deficit di micronutrienti essenziali. Nel loro insieme, questi fattori, talora aggravati da concomitanti comorbidità, predispongono all'insorgenza del cosiddetto circolo vizioso della fragilità<sup>(4)</sup> (Figura 1).

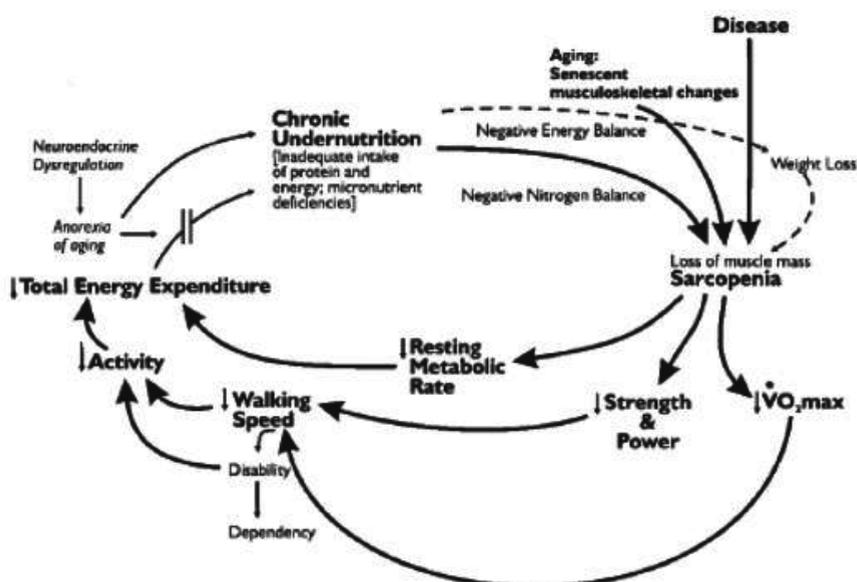


Figura 1. Il Ciclo della Fragilità.

In tal senso, è fondamentale la prevenzione: è molto più difficile riuscire ad interrompere questo loop una volta che si è generato anziché tentare di prevenirlo. Le malattie sono un'importante porta di ingresso per questo circolo vizioso, ma non sono un requisito imprescindibile: lo stile di vita, l'avanzare degli anni, il contesto ambientale e la predisposizione genetica possono avere un ruolo importante nello sviluppo della fragilità. Un ruolo fondamentale pare essere giocato da una sottostante infiammazione cronica, con un contributo di altre alterazioni immunitarie minori, tanto che è stato coniato il termine *Inflamm-Aging*<sup>(9)</sup>. In particolare, uno studio cinese ha

dimostrato che un aumentato valore di globuli bianchi si associa con la fragilità, in particolare se c'è un aumento dei neutrofili e dei monociti, così come un aumento di particolari popolazioni di linfociti T<sup>(10)</sup>. Anche l'infezione cronica da Cytomegalovirus (CMV) sembra un fattore favorente. Parallelamente, è stato dimostrato che i livelli ematici di citochine proinfiammatorie, come l'interleuchina-6 (IL-6) ed il tumor necrosis factor alfa (TNFalfa), aumentano con l'età, così come i marker di attivazione della coagulazione, inclusi il D-dimero, il fibrinogeno, l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI) ed il fattore VIII<sup>(9)</sup>.

Tuttavia, per non pensare che tutto si risolva a livello molecolare, è importante sottolineare l'importanza del contesto sociale nella prevenzione e nello sviluppo della fragilità. In effetti, è stato dimostrato che la solitudine è un potente fattore di rischio per lo sviluppo di pre-fragilità e fragilità, soprattutto nel sesso maschile<sup>(12)</sup>. Parallelamente, è stato dimostrato come circostanze socio-economiche favorevoli nelle fasce di età intermedie si associno ad una migliore conservazione della forza muscolare negli anni successivi, soprattutto nel sesso femminile<sup>(12)</sup>. Questo risultato da un lato pone l'accento sull'importanza della prevenzione e dell'adottare uno stile di vita virtuoso, che possa preludere e favorire un invecchiamento positivo, dall'altro sottolinea come la coesistenza di isolamento sociale con instabilità economica possa avere un impatto catastrofico nell'anziano a rischio di sviluppo della fragilità.

Riconoscere la fragilità è importante anche perché, al netto delle caratteristiche bio-mediche individuali, rappresenta un potente indicatore prognostico di eventi avversi, in particolare di ospedalizzazione e di istituzionalizzazione definitiva, e di un maggior rischio di morte rispetto ai coetanei non fragili. Al netto degli indicatori prognostici «specifici» di ogni specialità, la Valutazione Geriatrica Multidimensionale, ivi compresa la fragilità, fornisce importanti informazioni aggiuntive per selezionare i pazienti anziani da candidare a procedure complesse, invasive o di alto impatto economico e per identificare interventi terapeutici mirati alle caratteristiche individuali del paziente. Nel paziente fragile, la chirurgia presenta un maggior rischio di mortalità, soprattutto cardiovascolare, un maggior rischio di istituzionalizzazione e di complicanze da uso di farmaci, motivo per il quale, la fragilità diventa un importante fattore predittivo di eventi avversi in chirurgia e quindi un elemento fondamentale da analizzare nel pre-operatorio<sup>(13)</sup>. L'importanza del considerare la fragilità si evidenzia in particolar modo in ambito cardiovascolare dove la prognosi dipende, più che

dalla malattia cardiaca, dalle condizioni di salute generali, che peraltro rendono anche più problematiche le terapie mediche<sup>(14)</sup>. Ad esempio, meno della metà dei pazienti anziani con fibrillazione atriale viene trattato con i farmaci anticoagulanti perché definiti fragili. In realtà un'analisi più profonda del concetto di fragilità farebbe sì che tali farmaci, il cui obiettivo primario è prevenire la disabilità conseguente ad un ictus cardio-embolico, vengano negati solo ai pazienti in cui l'aspettativa di vita sia realmente ridotta, con un alto rischio di sanguinamento e un altissimo grado di dipendenza.<sup>(15)</sup> Ancora una volta è necessario distinguere la fragilità dalla disabilità, ma soprattutto non etichettare tutti gli anziani come fragili. Un altro esempio è dato dall'analisi sull'impianto dei defibrillatori sugli anziani. Quest'ultimi presentano una maggior mortalità complessiva (rispetto ai più giovani) dopo impianto di un defibrillatore, nonostante il numero di scariche appropriate sia simile nelle varie età, per cui le decisioni circa l'opportunità di impiantare un defibrillatore non dovrebbero basarsi sull'età soltanto, ma altresì considerare tutte quelle condizioni che predispongono alla morte nonostante il ricorso al defibrillatore.<sup>(16,17)</sup>

In tal modo, una corretta valutazione prognostica consente la migliore allocazione di risorse e procedure a pazienti che maggiormente ne possono beneficiare, in termini qualitativi e quantitativi, evitando contemporaneamente interventi che si configurino come accanimento o «futilità» terapeutica. Ma per far ciò non si può prendere in considerazione solo l'età del paziente. Considerare l'anziano solo in funzione della propria età anagrafica vuol dire praticare dell'ageismo, effettuando una scelta poco prudente da un punto di vista etico, clinico e medico-legale. Motivo per il quale la figura del geriatra è fondamentale anche in ambito chirurgico dove rappresenta un abile aiuto nel definire la candidabilità, il timing e la tipologia dell'intervento più adatta al paziente. E ancora le due figure professionali, collaborando, possono identificare meglio le potenziali criticità pre-procedurali del paziente e definire un percorso sanitario-assistenziale post-ospedaliero individualizzato.

Un esempio di applicazione di questi concetti è stato effettuato negli ultimi anni nella TAVI, un intervento poco invasivo che permette di effettuare la sostituzione della valvola aortica anche negli ultra ottantacinquenni. Per ottimizzare i costi e selezionare gli anziani che davvero traggono beneficio da questo intervento, sono stati analizzati vari score, dalle scale di autonomia funzionale, alle scale cognitive, nutrizionali, di comorbidità e fragilità. Tra tutti, il test della deambulazione o la Short

Physical Performance Battery, si sono dimostrate di eccellente valore prognostico negli anziani candidati a procedure cardiologiche e cardiocirurgiche: pazienti giudicati a basso-medio rischio effettivamente ottengono un significativo miglioramento dell'aspettativa e di qualità di vita dopo l'intervento. Ragion per cui, la Valutazione Geriatrica Multidimensionale rappresenta uno strumento indispensabile per ottimizzare i percorsi procedurali in diversi ambiti specialistici, evitando la futilità terapeutica e tentando di fornire il miglior beneficio clinico al paziente. Le competenze geriatriche sono cruciali nell'interazione con gli altri specialisti per una corretta ed attendibile valutazione multidisciplinare del paziente anziano e per una corretta gestione delle terapie e delle procedure<sup>(18)</sup>.

Per concludere, è importante ricordare che non tutti gli anziani sono fragili e che non tutti i soggetti fragili hanno un'età avanzata. La fragilità non deve essere confusa con la disabilità, e non è necessariamente associata o dipendente dalle malattie, potendo anche semplicemente essere il risultato di un contesto ambientale e di stili di vita sfavorevoli in soggetti predisposti. Come tale, la fragilità non si cura con le medicine, ma una dieta varia con un adeguato introito di proteine ed eventualmente supportata da supplementi calorici, amminoacidici e vitaminici, associata ad un'attività fisica regolare di intensità moderata, con esercizi volti a potenziare la forza muscolare e il senso dell'equilibrio sono in grado di prevenire e, almeno in parte, di migliorare la condizione di fragilità.<sup>(19,20)</sup> Anche la regolare esecuzione di esercizi mentali per rafforzare la memoria a breve termine può essere di grande beneficio per il paziente anziano a rischio di fragilità.

## BIBLIOGRAFIA

1. Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, Sadana R, Pot AM, Michel JP, Lloyd-Sherlock P, Epping-Jordan JE, Peeters GMEEG, Mahanani WR, Thiyagarajan JA, Chatterji S. *The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing*. Lancet. 2016;387:2145-2154.
2. Seeman TE, Charpentier PA, Berkman LF, Tinetti ME, Guralnik JM, Albert M, Blazer D, Rowe JW. *Predicting changes in physical performance in a high-functioning elderly cohort: MacArthur studies of successful aging*. J Gerontol. 1994;49:M97-108.
3. Fumagalli S, Potpara TS, Bjerregaard Larsen T, Haugaa KH, Dobreanu D, Proclemer A, Dagnes N. *Frailty syndrome: an emerging clinical problem in the everyday management of clinical arrhythmias. The results of the European Heart Rhythm Association survey*. Europace. 2017 1;19:1896-1902.
4. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Frailty in older adults: evidence for a phenotype*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56:M146-56.
5. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Cawthon PM, Stone KL, Hillier TA, Cauley JA, Hochberg MC, Rodondi N, Tracy JK, Cummings SR. *Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women*. Arch Intern Med. 2008 Feb;168:382-9.
6. Lefebvre MC, St-Onge M, Glazer-Cavanagh M, Bell L, Kha Nguyen JN, Viet-Quoc Nguyen P, annenbaum C. *The Effect of Bleeding Risk and Frailty Status on Anticoagulation Patterns in Octogenarians With Atrial Fibrillation: The FRAIL-AF Study*. Can J Cardiol. 2016;32:169-76.
7. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, Mitnitski A. *A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people*. CMAJ. 2005;173:489-95.
8. Landi F, Cherubini A, Cesari M, Calvani R, Tosato M, Sisto A, Martone AM, Barbaberi R, Marzetti E. *Sarcopenia and frailty: from theoretica approach into clinical practice*. European Geriatric Medicine. 2006;7:197-200
9. Kanapuru B, Ershler WB. *Inflammation, coagulation, and the pathway to frailty*. Am J Med. 2009;122:605-13.
10. Chen X, Mao G, Leng SX. *Frailty syndrome: an overview*. Clin Interv Aging. 2014;9:433-41.
11. Gale CR, Westbury L, Cooper C. *Social isolation and loneliness as risk factors for the progression of frailty: the English Longitudinal Study of Ageing*. Age Ageing. 2018;47(3):392-397.
12. Cheval B, Boisgontier MP, Orsholits D, Sieber S, Guessous I, Gabriel R, Stringhini S, Blane D, van der Linden BWA, Kliegel M, Burton-Jeangros C, Courvoisier DS, Cullati S. *Association of early- and adult-life socioeconomic circumstances with muscle strength in older age*. Age Ageing. 2018;47:398-407.
13. Lin HS, Watts JN, Peel NM, Hubbard RE. *Frailty and post-operative outcomes in older surgical patients: a systematic review*. BMC Geriatr. 2016;16:157.
14. Singh M, Stewart R, White H. *Importance of frailty in patients with cardiovascular disease*. Eur Heart J. 2014;35:1726-31.

15. Bo M, Li Puma F, Badinella Martini M, Falcone Y, Iacovino M, Grisoglio E, Bonetto M, Isaia G, Ciccone G, Isaia GC, Gaita F. *Reply: Health status, geriatric syndromes and prescription of oral anticoagulant therapy in elderly medical in-patients with atrial fibrillation: A prospective observational study*. Int J Cardiol. 2015;190:67.
16. Saba S, Adelstein E, Wold N, Stein K, Jones P. *Influence of patients' age at implantation on mortality and defibrillator shocks*. Europace. 2017;19:802-807.
17. Yung D, Birnie D, Dorian P, Healey JS, Simpson CS, Crystal E, Krahn AD, Cameron D, Lee DS. *Response to letter regarding article, "Survival after implantable cardioverter-defibrillator implantation in the elderly"*. Circulation. 2014;129:e337-8.
18. Afilalo J, Lauck S, Kim DH, Lefèvre T, Piazza N, Lachapelle K, Martucci G, Lamy A, Labinaz M, Peterson MD, Arora RC, Noiseux N, Rassi A, Palacios IF, Généreux P, Lindman BR, Asgar AW, Kim CA, Trnkus A, Morais JA, Langlois Y, Rudski LG, Morin JF, Popma JJ, Webb JG, Perrault LP. *Frailty in Older Adults Undergoing Aortic Valve Replacement: The FRAILITY-AVR Study*. J Am Coll Cardiol. 2017;70:689-700.
19. León-Muñoz LM, García-Esquinas E, López-García E, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. *Major dietary patterns and risk of frailty in older adults: a prospective cohort study*. BMC Med. 2015;13:11.
20. Giné-Garriga M, Roqué-Fíguls M, Coll-Planas L, Sitjà-Rabert M, Salvà A. *Physical exercise interventions for improving performance-based measures of physical function in community-dwelling, frail older adults: a systematic review and meta-analysis*. Arch Phys Med Rehabil. 2014;95:753-769.e3.

## GUT MICROBIOTA AND MUSCULO-SKELETAL FRAILITY IN THE ELDERLY

*Patrizia D'Amelio, Francesca Sassi*

Dipartimento di Scienze Mediche, Sezione di Geriatria  
Università degli Studi di Torino,  
Corso A.M. Dogliotti 14, 10126 Torino  
Mail: patrizia.damelio@unito.it

Parole chiave: *Osteoporosi*  
*Sarcopenia*  
*Microbiota intestinale*  
*Osso*  
*Muscolo*

Keywords: *Osteoporosis*  
*Sarcopenia*  
*Gut microbiota*  
*Bone*  
*Muscle*

### **Riassunto**

Il microbiota intestinale (GM) è l'insieme dei microrganismi simbiotici e patogeni che vivono nel nostro intestino. Le interazioni tra GM ed ospite contribuiscono alla maturazione del sistema immunitario, modulandone la risposta sistemica. È ben documentato come il GM interagisca anche con cellule non enterali quali quelle immunitarie, dendritiche ed epatiche, producendo molecole come acidi grassi a catena corta, derivati dell'indolo, poliammine e acidi biliari secondari. I recettori per alcune di queste molecole sono espresse sulle cellule immunitarie e modulano la differenziazione delle cellule T effettrici e regolatorie: questa è la ragione per cui la disbiosi è correlata a diverse malattie autoimmuni, metaboliche e neurodegenerative. A causa della stretta interazione tra cellule immunitarie e cellule ossee, il GM ha un ruolo centrale anche nel mantenimento della salute delle ossa e ne influenza il turnover. Tale interazione può migliorare la salute delle ossa, aumentando anche l'assorbimento del calcio e la produzione di serotonina

intestinale, una molecola che può regolare la massa ossea. L'alterata interazione tra GM ed ospite può essere anche un fattore di rischio per la perdita di massa e forza muscolare negli anziani, come accade nella sarcopenia: una condizione sempre più frequente nell'invecchiamento associata a una vasta gamma di esiti negativi tra cui: disabilità, osteoporosi, rischio di cadute, degenza prolungata, complicanze post-operatorie e morte. Sebbene sia multifattoriale e tutt'ora non ben compresa, alla sua fisiopatologia concorrono molte cause: la perdita di cellule muscolari, il danno ossidativo correlato all'età, l'infiammazione cronica, i fattori nutrizionali, i cambiamenti ormonali e la perdita dell'innervazione delle miofibre. Quindi, la manipolazione del GM attraverso l'assunzione di antibiotici, i cambiamenti nelle abitudini alimentari e l'uso di pre- e probiotici può influire sul sistema immunitario, sul turnover e la densità ossea e più in generale sulla salute delle ossa e del muscolo.

### **Abstract**

The gut microbiota (GM) is the whole of commensal, symbiotic, and pathogenic microorganisms living in our intestine. The GM–host interactions contribute to the maturation of the host immune system, modulating its systemic response. It is well documented that GM can interact with non-enteral cells such as immune cells, dendritic cells, and hepatocytes, producing molecules such as short-chain fatty acids, indole derivatives, polyamines, and secondary bile acid. The receptors for some of these molecules are expressed on immune cells, and modulate the differentiation of T effector and regulatory cells: this is the reason why dysbiosis is correlated with several autoimmune, metabolic, and neurodegenerative diseases. Due to the close interplay between immune and bone cells, GM has a central role in maintaining bone health and influences bone turnover and density. GM can improve bone health also increasing calcium absorption and modulating the production of gut serotonin, a molecule that interacts with bone cells and has been suggested to act as a bone mass regulator. Altered GM-host interaction may be also a risk factor for muscle mass and strength loss in the old as in sarcopenia: an increasingly important condition associated with a wide range of ageing outcomes including: physical disability, osteoporosis, falls, prolonged hospital stay and readmission, major postoperative complications, and death. Although the pathophysiology is multifactorial and not currently well understood, the loss of muscle satellite cells, age-related oxidative damage, low-grade chronic inflammation, nutritional factors, changes in hormonal systems and mechanisms related to loss of myofibers' innervation have all been implicated in this process. Thus, GM manipulation by consumption of antibiotics, changes in dietary habits, and the use of pre- and probiotics may affect bone and muscle health.

The gut microbiota (GM) comprises about 1200 bacterial species, the main phyla represented are Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria, and Verrucomicrobia<sup>(1,2)</sup>.

Some of the identified species and of the common bacterial phyla varies between individuals<sup>(3)</sup> and can be clustered according to the prevalence of different GM phyla and introduced the concept of "enterotypes". According to this definition, humans can be stratified on the basis of their microbial patterns dominated by Bacteroides, Prevotella, or by Ruminococcus<sup>(4)</sup>.

GM modulates immune system through the production of molecules with immunomodulatory and anti-inflammatory function that are capable to influence immune cells<sup>(5,6)</sup>. In particular, GM produces several metabolites from digested food, by modifying host products and by de novo synthesis, among these molecules short-chain fatty acids (SCFAs), indole derivatives and polyamines are the most widely investigated in the regulation of inflammation and immune system.

The signal between GM and the immune system is fundamental to regulate the homeostasis and to maintain the balance between immune tolerance to commensal bacteria and immunity to pathogens<sup>(7)</sup>. SCFAs have anti-inflammatory effects on intestinal mucosa and signal several non-enteral cell types through G-protein coupled receptors. Depending on the cytokine milieu, interaction between SCFAs and their receptors influences T cell differentiation not only toward T regulatory cells (Tregs) but also toward effector T cells. Furthermore, butyrate and propionate also modulate antigen presentation, inhibiting the development of dendritic cells by gene expression regulation<sup>(8,9,10,11)</sup> and by interaction with SCFAs receptors<sup>(12,13)</sup>.

Indole derivatives and polyamines from digested food, similarly have important immunomodulatory function. These metabolites are derived from dietary tryptophan and arginine. Indole derivatives favor the integrity of the enteral mucosa and the barrier defense toward pathogens (Figure 1).

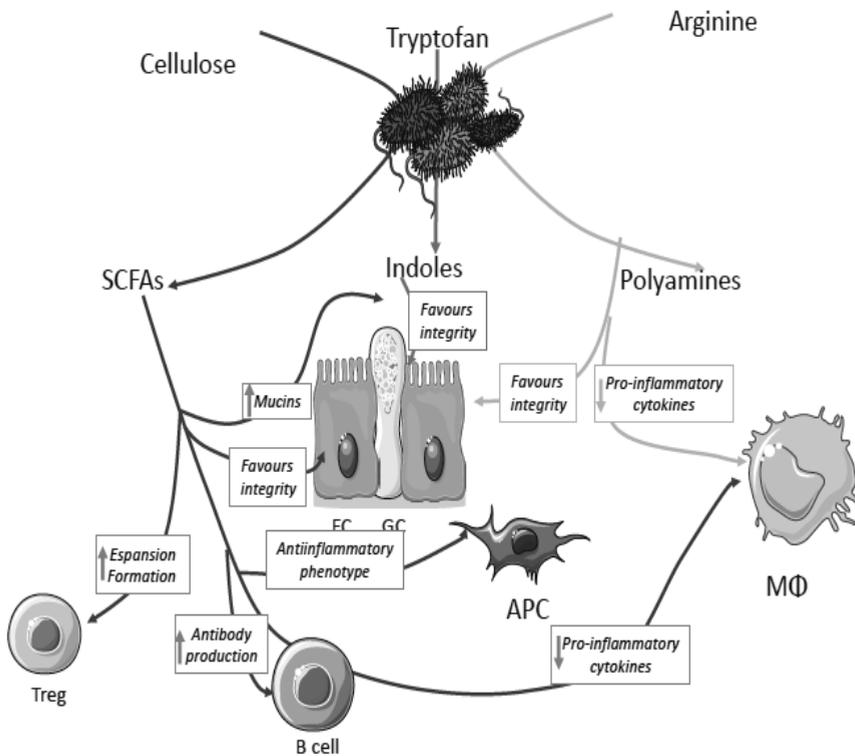


Figure 1. Gut microbiota metabolites and their effects on bone cells (modified from D'Amelio P, Sassi F. In "Microbiome and Metabolome in Diagnosis, Therapy, and other Strategic Applications", 2019).

SCFAs, short-chain fatty acids; EC, enteral cells; GC, goblet cells; APC, antigen presenting cells; MØ, Macrophages; Treg, T regulatory cells.

**GM and Bone Health** – GM composition and manipulation may affect bone health by influencing calcium absorption and the production of gut-derived serotonin<sup>(14)</sup>. This may be due to a modification in the gut environment that specifically favors vitamin D absorption or to indirect effect on increased hepatic 25-hydroxylase activity or 7-dehydrocholesterol concentration, due to reduced absorption of dietary and biliary cholesterol<sup>(1,15)</sup>. The relation between GM and vitamin D may also be inverse as it has been proposed that decreased vitamin D intake is associated with different GM profiles<sup>(16,17)</sup>. Another possible mechanism through which GM benefits bone health is the increase in calcium absorption. It is well known

that maintaining a positive calcium balance is important in achieving a good peak of bone mass that protects from the development of osteoporosis in older age. Dietary intake of fibers influences calcium absorption: after being fermented by GM, fibers improve calcium absorption by reduction of gut pH, thus reducing the formation of calcium phosphates and increasing the calcium absorption, and by increasing the production of SCFAs such as butyrate. The effect of SCFAs may be more complex than the effect on gut pH, and they could increase calcium transport through signaling pathway modulation<sup>(18,19)</sup> (Figure 2).

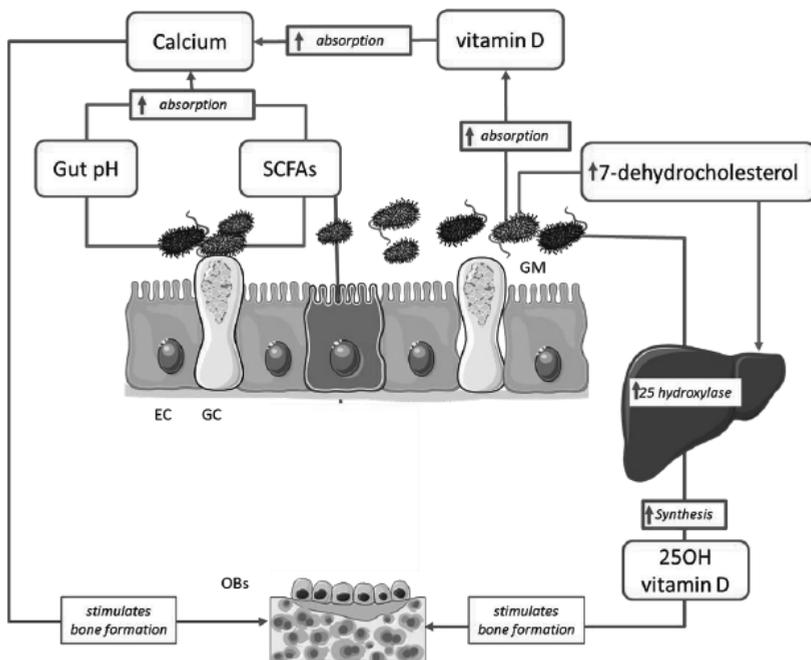
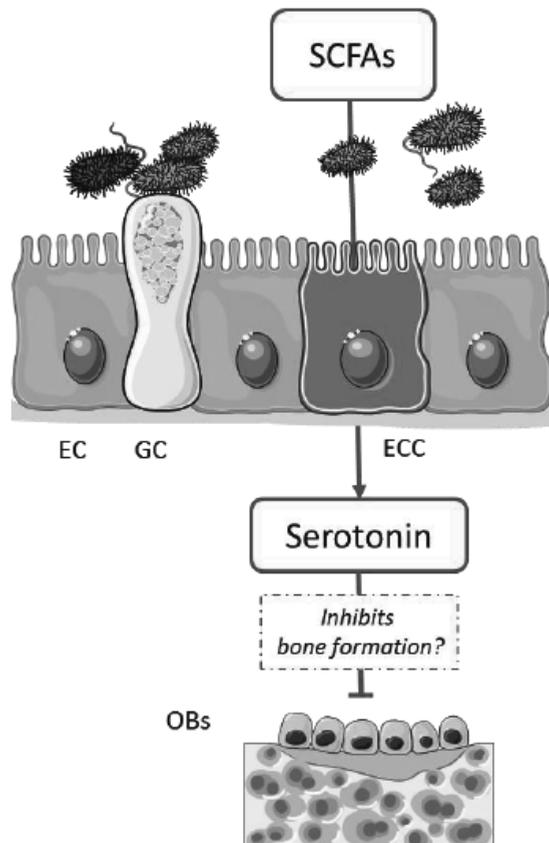


Figure 2. The link between gut microbiota and bone turnover beyond immune system (modified from D'Amelio P, Sassi F. *Calcif Tissue Int.*, 2018).

SCFAs, short-chain fatty acids; GM, gut microbiota; EC, enteral cells; GC, goblet cells; OBs, osteoblasts.

Another possible mechanism through which GM influences bone health is mediated by its effect on the production of gut serotonin (5HT). In the recent past a dual effect of serotonin in the regulation of bone mass has been

described, depending on the site of production of this molecule<sup>(20)</sup>. A role as a bone mass regulator was proposed to g5HT, which is influenced by GM. Enterochromaffin cells of the duodenum are responsible for the synthesis of g5HT, which is partially modulated by GM, as SCFAs increase the synthesis of g5HT<sup>(21,22)</sup>. It has been shown that g5HT interacts with bone cells and, in particular, decreases osteoblast proliferation. These observations suggest that regulation of g5HT by GM may be a potential therapeutic strategy to



*Figure 3. The link between gut microbiota, serotonin and bone formation (modified from D'Amelio P, Sassi F. Calcif Tissue Int., 2018).*

*SCFAs, short-chain fatty acids; EC, enteric cells; GC, goblet cells; ECC, enterochromaffin cells; OBs osteoblasts.*

improve bone health. In ovariectomy-induced bone loss, pharmacological inhibition of 5HT synthesis results in the prevention of osteoporosis, mediated by increased bone formation<sup>(23)</sup>. However, data on the effect of 5HT on bone health are quite controversial (Figure 3).

GM and Bone Loss – Osteoporosis increases dramatically the risk of fractures: major osteoporotic fractures are a social and economic burden.

The most frequent cause of bone loss is postmenopausal osteoporosis (PMO) that is driven by estrogen deficiency at menopause. In PMO, there is an imbalance in bone turnover with increased bone resorption and reduced bone formation. It has been demonstrated both in experimental models and in humans that estrogen deficiency affects bone cells number and activation and bone turnover partially through its effect on immune system<sup>(24)</sup>. During estrogen deficiency, T cells increase their production of pro-inflammatory and pro-osteoclastogenic cytokines, such as TNF alpha and RANKL<sup>(25)</sup>; however, the reasons of this increased activity in osteoporotic women and not in non-osteoporotic subject are unknown. GM may be involved in the mechanism of PMO.

GM and Muscle Health – GM/host interaction may be a risk factor for muscle mass and strength loss in the old, by modulating the immune system in humans.

It has been shown that germ-free mice have increased skeletal muscle levels of phosphorylated AMP-activated protein kinase and its downstream targets involved in fatty acid oxidation, meaning that GM modulates muscle metabolism<sup>(26)</sup>. Another possible link between GM and muscle is mediated through the activation of immune system as the increase in inflammation may contribute to muscle atrophy by activating the ubiquitin-proteasome pathway.

Probiotics – GM composition may be manipulated in several ways such as the use of broad spectrum antibiotics, change in dietary habits and, more easily, by the use of prebiotics and probiotics, change in GM composition may affect bone health. Probiotics are known to increase bone mass and reduce sex steroid associated bone loss<sup>(27,28,29)</sup>. Prescription of *Lactobacillus* spp. demonstrated high antiinflammatory and bone-protective effect. Also, yogurt, which contains different probiotics, but is also a source of calcium and proteins that are fundamental for bone health, has been recommended<sup>(30,31)</sup>.

Conclusions – Gut microbiota is becoming one of the new players in the regulation of bone turnover and muscle health, by modulating immune system and controlling inflammation and also by influencing calcium absorption and vitamin D level. Dysbiosis may favor bone and muscle loss in aged people and after menopause. Manipulation of GM may become a future adjuvant treatment in preventing osteoporosis and sarcopenia. In the last years, several data obtained in animal models strongly supported the role of GM in the control of bone turnover; whereas less data have been published in humans, field in which confirmatory studies are needed. In particular, large clinical trials are needed to clarify the efficacy of prebiotics and probiotics in favoring bone health during growth, aging, and post-menopausal bone loss.

## BIBLIOGRAFIA

1. D'Amelio P, Sassi F. *Gut Microbiota, Immune System, and Bone*. *Calcif Tissue Int*. 2018; 102: 415-425.
2. The Human Microbiome Project Consortium. *Structure, function and diversity of the healthy human microbiome*. *Nature*. 2012; 486: 207–214.
3. Schroeder BO, Bäckhed F. *Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease*. *Nat Med*. 2016; 22: 1079-1089.
4. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N, Poulain J, Qin J, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal EG, Wang J, Guarner F, Pedersen O, de Vos WM, Brunak S, Doré J, MetaHIT Consortium, Weissenbach J, Ehrlich SD, Bork P. *Enterotypes of the human gut microbiome*. *Nature*. 2011; 473: 174-180.
5. Wu X, He B, Liu J, Feng H, Ma Y, Li D, Guo B, Liang C, Dang L, Wang L, Tian J, Zhu H, Xiao L, Lu C, Lu A, Zhang G. *Molecular Insight into Gut Microbiota and Rheumatoid Arthritis*. *Int J Mol Sci*. 2016; 17: 431.
6. Lee N, Kim WU. *Microbiota in T-cell homeostasis and inflammatory diseases*. *Exp Mol Med*. 2017; 49: e340.
7. D'Amelio P, Sassi F. *Connections Between Gut Microbiota and Bone Health*. In "Microbiome and Metabolome in Diagnosis, Therapy, and other Strategic Applications", 2019; 341-348, Academic Press Inc, Cambridge, MA, USA.
8. Liu L, Li L, Min J, Wang J, Wu H, Zeng Y, Chen S, Chu Z. *Butyrate interferes with the differentiation and function of human monocyte-derived dendritic cells*. *Cell Immunol*. 2012; 277: 6673.
9. Millard AL, Mertes PM, Ittelet D, Villard F, Jeannesson P, Bernard J. *Butyrate affects differentiation, maturation and function of human monocytederived dendritic cells and macrophages*. *Clin Exp Immunol*. 2002; 130: 245-255.
10. Singh N, Thangaraju M, Prasad PD, Martin PM, Lambert NA, Boettger T, Offermanns S, Ganapathy V. *Blockade of dendritic cell development by bacterial fermentation products butyrate and propionate through a transporter (Slc5a8)-dependent inhibition of histone deacetylases*. *J Biol Chem*. 2010; 285: 27601-27608.
11. Wang B, Morinobu A, Horiuchi M, Liu J, Kumagai S. *Butyrate inhibits functional differentiation of human monocytederived dendritic cells*. *Cell Immunol*. 2008; 253: 54-58.
12. Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, Brady E, Padia R, Shi H, Thangaraju M, Prasad PD, Manicassamy S, Munn DH, Lee JR, Offermanns S, Ganapathy V. *Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis*. *Immunity*. 2014; 40: 128-139.
13. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, Sprenger N, Ngom-Bru C, Blanchard C, Junt T, Nicod LP, Harris NL, Marsland BJ. *Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis*. *Nat Med*. 2014; 20: 159-166.
14. Wang J, Wang Y, Gao W, Wang B, Zhao H, Zeng Y, Ji Y, Hao D. *Diversity analysis of gut microbiota in osteoporosis and osteopenia patients*. *Peer J*. 2017; 5: e3450.

15. Jones ML, Martoni CJ, Prakash S. *Oral supplementation with probiotic L. reuteri NCIMB 30242 increases mean circulating 25-hydroxyvitamin D: a post hoc analysis of a randomized controlled trial.* J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98: 2944-2951.
16. Yoon SS, Sun J. *Probiotics, nuclear receptor signaling, and anti-inflammatory pathways.* Gastroenterol Res Pract. 2011; 2011: 971938.
17. Ly NP, Litonjua A, Gold DR, Celedón JC. *Gut microbiota, probiotics, and vitamin D: interrelated exposures influencing allergy, asthma, and obesity?* J Allergy Clin Immunol. 2011; 127:1087-1094.
18. Weaver CM. *Diet, gut microbiome, and bone health.* Curr Osteoporos Rep. 2015; 13: 125-130.
19. Wallace TC, Marzorati M, Spence L, Weaver CM, Williamson PS. *New frontiers in fibers: innovative and emerging research on the gut microbiome and bone health.* J Am Coll Nutr. 2017; 36: 218-222.
20. D'Amelio P, Panico A, Spertino E, Isaia GC. *Energy metabolism and the skeleton: reciprocal interplay.* World J Orthop. 2012; 3: 190-198.
21. Reigstad CS, Salmons CE, Rainey 3rd JF, Szurszewski JH, Linden DR, Sonnenburg JL, Farrugia G, Kashyap PC. *Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells.* FASEB J. 2015; 29: 1395-1403.
22. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, Nagler CR, Ismagilov RF, Mazmanian SK, Hsiao EY. *Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis.* Cell. 2015; 161: 264-276.
23. Yadav VK, Balaji S, Suresh PS, Liu XS, Lu X, Li Z, Guo XE, Mann JJ, Balapure AK, Gershon MD, Medhamurthy R, Vidal M, Karsenty G, Ducy P. *Pharmacological inhibition of gut-derived serotonin synthesis is a potential bone anabolic treatment for osteoporosis.* Nat Med. 2010; 16: 308-312.
24. Mori G, D'Amelio P, Faccio R, Brunetti G. *Bone-immune cell crosstalk: bone diseases.* J Immunol Res. 2015; 2015: 108451.
25. D'Amelio P, Grimaldi A, Di Bella S, Brianza SZM, Cristofaro MA, Tamone C, Giribaldi G, Ulliers D, Pescarmona GP, Isaia G. *Estrogen deficiency increases osteoclastogenesis up-regulating T cells activity: a key mechanism in osteoporosis.* Bone. 2008; 43: 92-100.
26. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. *Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice.* Proc Natl Acad Sci USA. 2007; 104: 979-984.
27. Ohlsson C, Engdahl C, Fåk F, Andersson A, Windahl SH, Farman HH, Movérare-Skrtic S, Islander U, Sjögren K. *Probiotics protect mice from ovariectomy-induced cortical bone loss.* PLoS One. 2014; 9: e92368.
28. Britton RA, Irwin R, Quach D, Schaefer L, Zhang J, Lee T, Parameswaran N, McCabe LR. *Probiotic L. reuteri treatment prevents bone loss in a menopausal ovariectomized mouse model.* J Cell Physiol. 2014; 229:1822-1830.
29. Parvaneh K, Ebrahimi M, Sabran MR, Karimi G, Hwei AN, Abdul-Majeed S, Ahmad Z, Ibrahim Z, Jamaluddin R. *Probiotics (Bifidobacterium longum) increase bone mass density and upregulate SPARC and BMP-2 genes in rats with bone loss resulting from ovariectomy.* BioMed Res Int. 2015; 2015: 897639.

30. Rozenberg S, Body JJ, Bruyère O, Bergmann P, Brandi ML, Cooper C, Devogelaer JP, Gielen E, Goemaere S, Kaufman JM, Rizzoli R, Reginster JY. *Effects of dairy products consumption on health: benefits and believsea commentary from the Belgian bone club and the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases*. *Calcif Tissue Int*. 2016; 98: 1-17.
31. Laird E, Molloy AM, McNulty H, Ward M, McCarroll K, Hoey L, Hughes CF, Cunningham C, Strain JJ, Casey MC. *Greater yogurt consumption is associated with increased bone mineral density and physical function in older adults*. *Osteoporos Int*. 2017; 28: 2409-2419.

## UPDATE OF THERAPY OF LUPUS AND ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS

*Savino Sciascia, Roberta Fenoglio, Dario Roccatello*

Nephrology and Dialysis Unit (Member of ERK-net, the European Rare Kidney Disease Reference Network) and CMID - Center of Research of Immunopathology, Rheumatology and Rare Diseases and Coordinating Center of the Network of Rare Diseases of Piedmont and Aosta Valley. G. Bosco Hospital and University of Torino  
Mail: [dario.roccatello@unito.it](mailto:dario.roccatello@unito.it)

Parole chiave: *Vasculiti ANCA associate*  
*Nefrite lupica*  
*KDIGO*

Keywords *ANCA-associated vasculitis*  
*Lupus nephritis*  
*KDIGO*

### **Riassunto**

Nel Novembre 2017 è stata costituita una *task-force* di esperti internazionali (di cui il nostro *team* è stato co-coordinatore) per la revisione delle precedenti linee guida internazionali (K-DIGO) del 2012 di Nefrite Lupica e Vasculite ANCA-associate. In particolare è stata effettuata una ricerca focalizzata su aspetti critici della gestione clinica, ad includere i nuovi indicatori di attività di malattia, la rilevanza della biopsia renale, la stadiazione, la scelta delle più efficaci terapie di induzione e di consolidamento della remissione, il trattamento delle forme recidivanti e refrattarie. Pur mantenendo una struttura simile alla precedente, la versione aggiornata delle Linee Guida internazionali KDIGO presenta alcuni sostanziali emendamenti. Le nuove raccomandazioni sottolineano il carattere mandatorio della biopsia renale per il corretto inquadramento sia del paziente di nuova diagnosi che del caso recidivante o refrattario. La task force ha criticamente rivalutato le proposte di trattamento innovativo emerse nell'ultimo quinquennio attribuendo particolare enfasi ai farmaci biotecnologici.

**Abstract**

In November 2017 the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) initiative identified a panel of international experts in glomerular diseases in order to discuss the 2012 KDIGO guideline of Primary and Secondary Glomerulonephritis in the context of new developments and insights that had occurred over the years since its publication. During this KDIGO Controversies Conference the experts examined data on disease pathogenesis, biomarkers and treatments to identify areas of consensus and areas of controversy. This report summarizes the main conclusions of this analysis (co-chaired by our group) devoted to lupus nephritis and ANCA-associated vasculitis.

## **Introduction**

The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) initiative published its first ever guideline on glomerular diseases in 2012. Since then the understanding of the pathogenesis of glomerular diseases has markedly advanced, new diagnostic biomarkers have entered the clinical arena, and many new therapies have been assessed in clinical trials. Therefore, a conference consisting of about 100 experts from various disciplines was convened in November 2017. The goals were to evaluate the progress that has been made in the evaluation and management of ANCA- associated vasculitis and Lupus nephritis, assess continuing gaps in knowledge, and identify the existing guideline recommendations that should be revisited in the next update.

## **Lupus nephritis (LN)**

LN is histologically classified by the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) system <sup>(1)</sup>, but this classification does not consider tubule-interstitial injury, vascular lesions, or podocytopathies <sup>(2)</sup>. Patients with tubulointerstitial injury, thrombotic microangiopathy (TMA), and renal vasculitis have worse outcomes <sup>(3,4)</sup>. Additionally, ISN/RPS lacks sufficient quantification of disease activity and chronicity and descriptive categories lack clear prognostic value. An evidence-based approach is needed to better define clinically relevant categories within the class III/IV spectrum, including the significance of segmental necrotizing lesions, along with the development of LN activity and chronicity indices that accurately identify patients who would benefit from immunosuppression. An international working group of leading nephro-pathologists recently proposed updates to the ISN/RPS classification system to address limitations within the current system <sup>(5)</sup>.

According to the SLICC diagnostic criteria for SLE, immune complex GN consistent LN in the setting of a positive ANA or anti-dsDNA is sufficient for diagnosing SLE. SLICC criteria demonstrated increased sensitivity when compared with ACR with similar specificity in the validation cohort. However, when applied to a cohort of patients with immune complex GN, SLICC demonstrated decreased specificity compared to ACR, with some patients incorrectly identified as having SLE <sup>(6)</sup>.

## **Pathogenesis**

The pathogenesis of LN involves genetic, epigenetic, immunoregulatory, hormonal, and environmental phenomena. Multiple gene polymorphisms have been associated with an increased risk of systemic lupus erythematosus (SLE) and/or LN; many of them involve immune cells and immunoregulatory pathways<sup>(7)</sup>. Presently, there is no clear clinical benefit from genetic testing. However, identification of these polymorphisms has given insight into pathways involved in the pathogenesis of LN. LN patients of African ancestry with *APOL1* risk alleles are at increased risk for worse renal outcomes<sup>(8)</sup>, however *APOL1* testing is not routinely available and the risks and benefits of *APOL1* testing need to be clarified.

## **Biomarkers and prediction of prognosis**

Proteinuria, hematuria, urinary sediment, and estimated glomerular filtration rate (e-GFR) - No single biomarker predicts the development of LN in patients with SLE, or of LN flares in patients with quiescent disease. Proteinuria, hematuria, urinary sediment analysis, and serum creatinine (with eGFR) remain important to diagnose LN and monitor response to therapy. The diagnosis of LN should be confirmed by biopsy.

There are limitations to these clinical markers. Repeat kidney biopsy studies have shown that patients with resolution of proteinuria and normalization of serum creatinine can still have histologic activity on biopsy and viceversa<sup>(9)</sup>. Studies are needed to evaluate the clinical relevance of this disagreement.

Proteinuria at one year was the best predictor of long-term renal outcome. Random spot urine protein-to-creatinine ratios (PCRs) are not sufficiently accurate to direct therapeutic changes. Such changes should be based on 24-hour urine collections for proteinuria or the urine PCR from a 24 hour urine.

Anti-dsDNA, complement C3, C4, anti-C1q testing - The combination of elevated anti-dsDNA, low serum complement, and anti-C1q autoantibody levels, if available, is strongly associated with renal involvement in SLE and should be monitored in patients at risk for LN or LN flare<sup>(10)</sup>. Levels may change several months prior to LN flare, and how these changes relate to flare prediction needs to be validated in prospective studies.

Novel urine/serum biomarkers - Several putative novel serum and urine biomarkers have been studied in LN. These candidate markers must be studied in a prospective fashion, ideally in clinical trials. It is likely that biomarker panels will be required to accurately stratify risk, predict flare, determine treatment, monitor response to treatment, and predict prognosis. Molecular interrogation of the kidney biopsy may help in these processes <sup>(11)</sup>.

## **Treatment**

Antimalarials - Antimalarial treatment is recommended for all patients with LN. Observational and cohort studies have demonstrated that antimalarials reduce the odds of developing LN in patients with SLE, are associated with a higher likelihood of a complete renal response to treatment, and a reduced likelihood of developing end-stage kidney disease <sup>(12)</sup>.

Corticosteroids - Corticosteroids, although almost universal in LN regimens, are associated with significant short- and long-term adverse effects. Patients with LN are more likely to develop corticosteroid-associated organ damage than SLE patients without nephritis. Moderate doses are not safer and are associated with as many adverse effects as high doses. Therefore, although not possible for all patients, an attempt to minimize corticosteroids (e.g., prednisone equivalent  $\leq 5$  mg/day) during LN maintenance therapy, should be made. Regimens with reduced or no oral corticosteroids, and rapid tapering protocols are under investigation <sup>(13)</sup>.

Immunosuppressive therapy - While CYC- or MMF-based regimens for remission induction remain the gold standard therapy for most patients, CNI-based regimens have been studied in Asia, and they often combine MMF and corticosteroids with a CNI. A large Chinese multicenter RCT compared low-dose MMF, tacrolimus, and corticosteroids with monthly intravenous CYC and corticosteroids for induction therapy of LN. The CNI-based regimen was superior at achieving 24-week complete and partial renal remissions. However, the cumulative response rates were similar in the two treatment arms with extended follow-up <sup>(14)</sup>. Ongoing studies are addressing the role and toxicity of CNI-based regimens in ethnically diverse populations. Protocol biopsies in clinical trials using CNIs will help clarify immunologic responses as CNIs can reduce proteinuria by non-immunologic mechanisms.

*Maintenance treatment* - Maintenance treatment after induction typically consists of MMF or azathioprine (AZA) with or without low-dose corticosteroids. It is not clear how long to continue maintenance. In recent clinical trials the duration of maintenance has been 3-5 years, and many patients remained on maintenance therapy for 10 years. A minimum of 3 years of maintenance is suggested. A maintenance withdrawal trial is underway. Prolonged maintenance for “high risk” groups may be considered.

Preliminary studies suggest that prolonged B-cell depletion with a RTX plus CYC-based regimen may reduce the duration of maintenance therapy<sup>(15)</sup>.

Slowly withdrawing immunosuppression could be considered in patients with complete clinical remission. A repeat kidney biopsy may be helpful to exclude persistent but clinically silent histologic activity. Patients should be closely monitored for relapse after decreasing or discontinuing maintenance therapy.

### ***Refractory disease***

LN may be considered refractory if a patient does not respond to either of the currently standard induction therapies (cyclophosphamide or MMF) used sequentially. A suggested algorithm for refractory disease is illustrated in Figure 1. Medication adherence should always be evaluated. Repeat kidney biopsy to distinguish active LN from scarring and/or identify new lesions could be considered. For persistently active LN, if MMF was used for induction consider switching to CYC or vice versa. After this, RTX or CNI-based regimens could be tried<sup>(16)</sup>.

### **Special circumstances**

*Class V lupus nephritis* - There is consensus that class V LN with persistent nephrotic proteinuria should receive immunosuppression, but some would also treat patients with lower levels of proteinuria.<sup>(16)</sup> The level of proteinuria at which immunosuppressive therapy may provide benefit therefore needs to be established. Class V LN is often treated initially with MMF, but if not, effective cyclophosphamide may be used. Some investigators also suggest using calcineurin inhibitors for Class V. RTX may be considered in the treatment options for class V LN<sup>(17)</sup>.

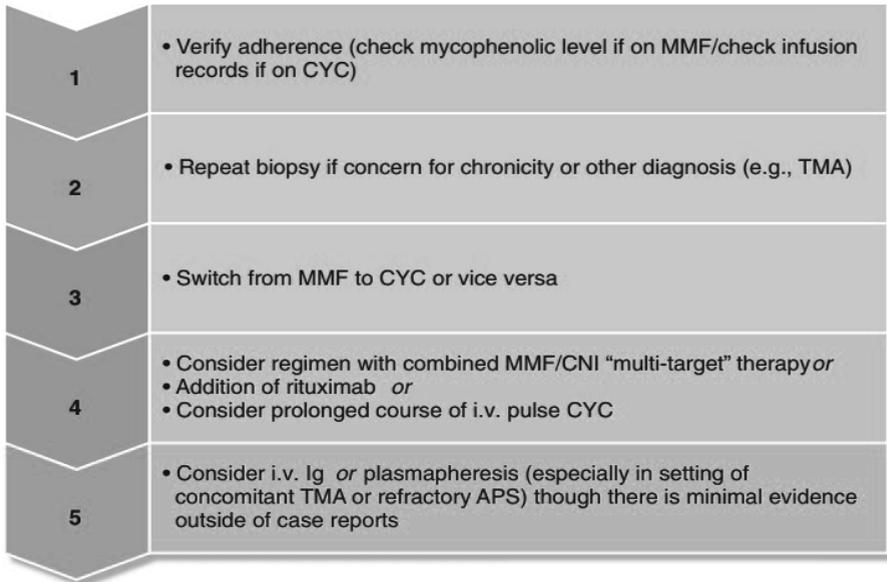


Figure 1. Algorithm for refractory disease in lupus nephritis. APS, antiphospholipid syndrome; CNI, calcineurin inhibitor; CYC, cyclophosphamide; MMF, mycophenolate mofetil; TMA, thrombotic microangiopathy.

Thrombotic microangiopathy (TMA) - TMA with LN on kidney biopsy may be due to anti-phospholipid antibodies syndrome (APS, anticardiolipin antibodies, anti- $\beta$ 2 glycoprotein I and lupus anticoagulant), thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), or atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). Treatment should be guided by the underlying etiology of TMA. Plasma exchange is indicated for TTP, but may also be beneficial in cases of refractory APS<sup>(18)</sup>. Anti-complement therapies may be considered in catastrophic APS, TTP, complement-mediated TMA, and recurrent TMA in an allograft<sup>(19)</sup>. Anticoagulation remains the standard of care when APS is present. However, the impact of anticoagulation on renal lesions is unclear, and many patients experience a decline in kidney function despite therapeutic anticoagulation. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition increased kidney transplant survival in patients with a history of APS nephropathy, but further studies are needed in native kidneys<sup>(20)</sup>.

## Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) – Associated Vasculitis

### Terminology

ANCA-associated vasculitis (AAV) represents a group of small vessel vasculitides that include granulomatosis with polyangiitis (GPA), microscopic polyangiitis (MPA), and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). Renal-limited vasculitis can also occur. Kidney histology shows pauci-immune, focal necrotizing, and crescentic GN. Pauci-immune refers to the paucity but not absence of immune and complement deposits.

AAV is characterized by ANCA specific for myeloperoxidase (MPO-ANCA) or proteinase 3 (PR3-ANCA). Rare patients with pauci-immune GN are negative for ANCA, but are considered in the same spectrum of diseases. There is some evidence that a percentage of these cases may vary in ANCA detectability when tested by different assays.

Classifying patients as having GPA or MPA might some provide prognostic information, but ANCA serology (MPO- or PR3-ANCA) is more relevant as it seems to predict outcomes and risk of relapse better<sup>(21)</sup>. A genetic component exists in AAV and genetic distinctions between GPA and MPA are associated with ANCA specificity<sup>(22)</sup>.

### Pathogenesis

The pathogenesis of AAV involves genetic, epigenetic, immunoregulatory, hormonal and environmental phenomena. The relative contribution of each of these factors may vary in an individual patient. Polymorphisms associated with an increased risk of AAV particularly involve the HLA system (immune regulation) and target antigen (in anti-PR3 disease)<sup>(23)</sup>. A role for complement activation in the pathogenesis of ANCA-associated nephritis (AAN) has emerged from therapeutic studies with complement inhibitors<sup>(24)</sup>.

### Biomarkers and prediction of prognosis

Proteinuria, hematuria, urinary sediment, and eGFR - Proteinuria, hematuria, urinalysis, eGFR and kidney biopsy are important clinical tools for diagnosis and management of ANCA-associated nephritis (AAN). At

present, there is no biomarker that can be used to predict the development of AAN or disease flares.

*ANCA* - Both an increase in ANCA titer and persistently positive ANCA are modestly but significantly associated with disease relapse, although serial ANCA testing is not sufficiently robust to trigger changes in therapy. Disease relapse is more frequent in PR3-ANCA than those who are MPO-ANCA, and relapse may be predicted by PR3-ANCA levels<sup>(22)</sup>.

*Novel urine/serum biomarkers* - The Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) and the Vasculitis Damage Index (VDI) utilize traditional clinical and laboratory biomarkers to evaluate vasculitis activity, and are valuable research tools. However, traditional laboratory measures do not differentiate between active disease and chronic damage very well. In a *post-hoc* analysis of the RAVE study, chemokine CXCL 13 (BCA-1), matrix metalloproteinase-3 (MMP3), and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) discriminated active from inactive AAV better than erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein<sup>(25)</sup>. TIMP1 and urinary soluble CD163 levels are promising for identifying active renal vasculitis<sup>(26)</sup>. These biomarkers need independent, and ideally prospective validation.

## **Treatment**

The algorithm for the treatment of ANCA associated vasculitis is illustrated in Figure 2.

*Corticosteroids* - Corticosteroids are used almost universally for AAV, but monotherapy is not effective and corticosteroids are associated with significant short- and long-term adverse effects. However complement inhibition is on the horizon as adjunct/steroid sparing therapy in AAV/AAN<sup>(27)</sup>.

*Induction* - CYC has been the immunosuppressant of choice for decades. Recently, RTX has been proven to be as effective as CYC induction/AZA maintenance for AAN patients with serum creatinine < 4 mg/dl (354 μmol/l)<sup>(28)</sup>. It is unknown whether treatment should be different for MPO-ANCA and PR3-ANCA, however a *post-hoc* analysis of RAVE suggested

RTX was superior to CYC for PR3-ANCA and as effective as CYC for MPO-ANCA. In a pooled analysis of the WEGENT and RAVE trials, clinical differences between MPO- and PR3-ANCA-positive patients with GPA were not obvious. The risk of relapse was associated more closely with disease type than ANCA subset<sup>(29)</sup>.

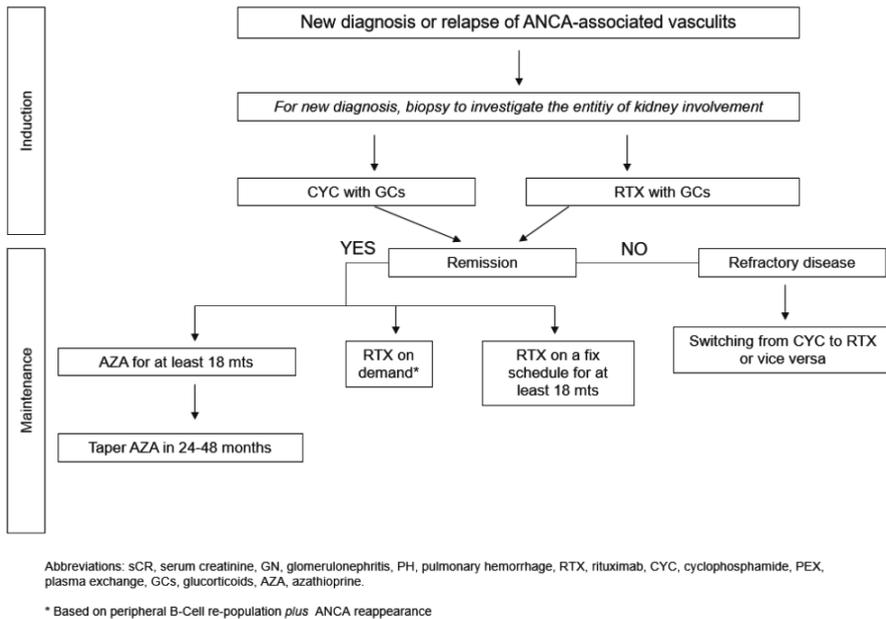


Figure 2. Algorithm for treatment of ANCA-associated vasculitis.

In patients with median GFR  $< 20$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, a RTX-based regimen (RITUXVAS trial) consisting of a combination of corticosteroids, RTX 375 mg/m<sup>2</sup>/week for 4 weeks, and two intravenous CYC pulses followed by low-dose corticosteroids was found to be equal to the administration of standard corticosteroids with intravenous CYC for 3 to 6 months followed by AZA<sup>(30)</sup>. At 24 months the composite outcome of death, end-stage kidney disease and relapse did not differ between groups. Relapses occurred in 21% of patients in the RTX group and 18% of the controls<sup>(31)</sup>.

## **Maintenance treatment**

In AAN, maintenance therapy is initiated after remission is achieved, usually within 3-6 months after beginning induction, and typically consists of AZA or RTX. There is no consensus regarding the length of maintenance therapy in AAV. Duration may be different depending on the underlying ANCA serology as well as treatment, but this has not been adequately studied.

For conventional therapy with CYC induction and AZA maintenance, the relapse rate was lower if maintenance was continued for 48 as opposed to 24 months<sup>(32)</sup>. Alternatively, patients with MPO-ANCA who achieve remission and ANCA negativity at end of induction might require a shorter course of maintenance. This was based on the observation that most patients with MPO-MPA given a single course of 6 rituximab infusions without any maintenance therapy did not relapse for a mean of 66 months<sup>(33)</sup>. However, it is unlikely that this observation applies to MPO-GPA. Retrospective and prospective studies have used RTX for remission maintenance in AAV<sup>(34,35)</sup>, without consensus on dosing, or whether it should be given as a fixed regimen or only when B cells reappear, but this is being tested.

*Refractory disease* - In a patient with worsening creatinine and/or proteinuria after initial therapy, medication adherence should be evaluated. Additionally, a repeat kidney biopsy to distinguish active AAV from scarring and/or identify new lesions could be considered. For continued active AAV lesions, initial treatment should change to the other standard-of-care regimen (i.e., switch from CYC to RTX or vice versa).

## **Special circumstances**

*Role of plasma exchange* - Plasma exchange should be considered in AAN with severe renal impairment (serum creatinine > 5.6 mg/dl [495 µmol/l]) and/or diffuse crescentics. Plasma exchange may also have a role in AAV with pulmonary hemorrhage. The role of plasma exchange in patients with pulmonary hemorrhage and/or less severe renal impairment is being studied in the PEXIVAS trial (NCT00987389).

**Conclusion**

Since the first KDIGO glomerulonephritis guideline published in 2012, important progress has been made in defining diseases, improving diagnostics, identifying relevant biomarkers, and applying new therapies. However, we are still missing one or more crucial pieces necessary for optimal clinical management. Considerations around treatment futility and patient-centered outcomes, which are important for all glomerular diseases, are just emerging.

## BIBLIOGRAPHY

1. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. *The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited*. *Kidney international*. 2004; 65: 521-530.
2. Wu LH, Yu F, Tan Y, et al. *Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS system for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions*. *Kidney international*. 2013; 83: 715-723.
3. Yu F, Haas M, Glassock R, et al. *Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes*. *Nature reviews Nephrology*. 2017; 13: 483-495.
4. Mejia-Vilet JM, Cordova-Sanchez BM, Uribe-Urbe NO, et al. *Prognostic significance of renal vascular pathology in lupus nephritis*. *Lupus*. 2017; 26: 1042-1050.
5. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, et al. *Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices*. *Kidney Int*. 2018; 93: 789-796.
6. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, et al. *Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices*. *Kidney Int* 2018; 93: 789-796.
7. Caster DJ, Korte EA, Nanda SK, et al. *ABIN1 dysfunction as a genetic basis for lupus nephritis*. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2013; 24: 1743-1754.
8. Bomback AS, Gharavi AG. *Lupus nephritis: Ancestry, genetic risk and health disparities*. *Nature reviews Nephrology*. 2013; 9: 699-700.
9. Parikh SV, Alvarado A, Malvar A, et al. *The Kidney Biopsy in Lupus Nephritis: Past, Present, and Future*. *Seminars in nephrol*. 2015; 35: 465-477.
10. Soliman S, Mohan C. *Lupus nephritis biomarkers*. *Clinical immunol*. 2017; 185: 10-20.
11. Banchereau R, Hong S, Cantarel B, et al. *Personalized Immunomonitoring Uncovers Molecular Networks that Stratify Lupus Patients*. *Cell*. 2016; 165: 551-565.
12. Galindo-Izquierdo M, Rodriguez-Almaraz E, Pego-Reigosa JM, et al. *Characterization of Patients With Lupus Nephritis Included in a Large Cohort From the Spanish Society of Rheumatology Registry of Patients With Systemic Lupus Erythematosus (RELESSER)*. *Medicine*. 2016; 95: e2891.
13. Roccatello D, Sciascia S, Baldovino S, et al. *A 4-year observation in lupus nephritis patients treated with an intensified B-lymphocyte depletion without immunosuppressive maintenance treatment-Clinical response compared to literature and immunological re-assessment*. *Autoimmunity reviews*. 2015; 14: 1123-1130.
14. Zhang H, Liu Z, Zhou M, et al. *Multitarget Therapy for Maintenance Treatment of Lupus Nephritis*. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017; 28: 3671-3678.
15. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, et al. *Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial*. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010; 69: 2083-2089.
16. Shamliyan TA, Dospinescu P. *Additional Improvements in Clinical Response From Adjuvant Biologic Response Modifiers in Adults With Moderate to Severe Systemic Lupus*

- Erythematous Despite Immunosuppressive Agents: A Systematic Review and Meta-analysis*. Clinical therapeutics. 2017; 39: 1479-1506 e1445.
17. Chavarot N, Verhelst D, Pardon A, et al. *Rituximab alone as induction therapy for membranous lupus nephritis: A multicenter retrospective study*. Medicine. 2017; 96: e7429.
  18. Kronbichler A, Brezina B, Quintana LF, et al. *Efficacy of plasma exchange and immunoadsorption in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: A systematic review*. Autoimmunity reviews. 2016; 15: 38-49
  19. Sciascia S, Radin M, Yazdany J, et al. *Expanding the therapeutic options for renal involvement in lupus: eculizumab, available evidence*. Rheumatology international. 2017; 37: 1249-1255.
  20. Canaud G, Bienaime F, Tabarin F, et al. *Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome*. The New England journal of medicine. 2014; 371: 303-312.
  21. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, et al. *Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis*. Arthritis and rheumatism. 2012; 64: 3452-3462.
  22. Walsh M, Flossmann O, Berden A, et al. *Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis*. Arthritis and rheumatism. 2012; 64: 542-548.
  23. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. *Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis*. The New England journal of medicine 2012; 367: 214-223.
  24. Caster DJ, Powell DW, Miralda I, et al. *Re-Examining Neutrophil Participation in GN*. Journal of the American Society of Nephrology. 2017; 28: 2275-2289.
  25. Monach PA, Warner RL, Tomasson G, et al. *Serum proteins reflecting inflammation, injury and repair as biomarkers of disease activity in ANCA-associated vasculitis*. Ann Rheum Dis. 2013; 72: 1342-1350.
  26. O'Reilly VP, Wong L, Kennedy C, et al. *Urinary Soluble CD163 in Active Renal Vasculitis*. Journal of the American Society of Nephrology. 2016; 27: 2906-2916.
  27. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, et al. *Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis*. Journal of the American Society of Nephrology. 2017; 28: 2756-2767.
  28. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, et al. *Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type*. Annals of the rheumatic diseases. 2016; 75: 1166-1169.
  29. Miloslavsky EM, Lu N, Unizony S, et al. *Myeloperoxidase-Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Positive and ANCA-Negative Patients With Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's): Distinct Patient Subsets*. Arthritis & rheumatology. 2016; 68: 2945-2952.
  30. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. *Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis*. The New England journal of medicine. 2010; 363: 211-220.
  31. Jones RB, Furuta S, Tervaert JW, et al. *Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial*. Annals of the rheumatic diseases 2015; 74: 1178-1182.

32. Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, et al. *Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis*. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017; 76: 1662-1668.
33. Roccatello D, Sciascia S, Rossi D, et al. *The "4 plus 2" rituximab protocol makes maintenance treatment unneeded in patients with refractory ANCA-associated vasculitis: A 10 years observation study*. *Oncotarget*. 2017; 8: 52072-52077.
34. Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA, et al. *Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): ten-year experience at a single center*. *Arthritis and rheumatism* 2012; 64: 3770-3778.
35. Roubaud-Baudron C, Pagnoux C, Meaux-Ruault N, et al. *Rituximab maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis*. *The Journal of rheumatol*. 2012; 39: 125-130.

## **LE DONNE E LE MALATTIE CARDIOVASCOLARI: CHE PESO HANNO LE DIFFERENZE DI GENERE NELLA DIAGNOSI, PROGNOSI E TRATTAMENTO?**

*Patrizia Presbitero*

Consultant in Cardiologia Interventistica - Humanitas Research Hospital  
Via Meucci 2, 10121 Torino  
Mail: patrizia.presbitero@outlook.it

Parole chiave: *Cardiopatía nella donna*  
*Gravidanza,*  
*Fattori di rischio*  
*Infarto*

Keywords: *Cardiovascular disease in women*  
*Pregnancy*  
*Risk factors*  
*Acute myocardial infarction*

### **Riassunto**

Le differenze di genere nelle malattie cardiovascolari riguardano in primo luogo i fattori di rischio che sono gli stessi (diabete, fumo, dislipidemia, familiarità, ipertensione) ma hanno un peso diverso nei due sessi. Vi sono poi fattori di rischio specifici delle donne come le malattie autoimmuni, la sindrome metabolica post menopausale, lo stress cronico. L'anatomia patologica della placca aterosclerotica vede con più frequenza nella donna l'erosione di placca invece della rottura, la presenza di calcificazioni, la dissezione coronarica e la trombo embolia. Inoltre più spesso nella donna sono presenti angina o infarto con coronarie angiograficamente normali. La prognosi dell'infarto rimane peggiore nella popolazione femminile sia per una presentazione clinica più grave, sia per il permanere di ritardi nelle terapie ripercussive e per il maggior numero di complicanze vascolari durante l'angioplastica primaria. Negli ultimi anni i risultati procedurali a distanza sono nettamente migliorati diventando simili in ambo i sessi.

**Abstract**

Gender differences in cardiovascular diseases concern primarily the risk factors that are the same (diabetes, smoking, dyslipidemia, family history, hypertension) but have a different weight in both sexes. There are specific risk factors for women such as autoimmune diseases, post menopausal metabolic syndrome, chronic stress. The pathological anatomy of the atherosclerotic plaque shows plaque erosion more frequently in women instead of rupture, the presence of calcifications, coronary dissection and thrombus embolism. Furthermore, angina or infarction with angiographically normal coronary arteries are more often present in women. The prognosis of the infarct remains worse in the female population both for a more serious clinical presentation and for the persistence of delays in reperfusion therapies and for the greater number of vascular complications during primary angioplasty. In recent years procedural and long term results of percutaneous coronary interventions have clearly improved, becoming similar in both sexes.

**I fattori di rischio** tradizionali (diabete, fumo, dislipidemia, familiarità, ipertensione) sono importanti per lo sviluppo di aterosclerosi coronarica nella popolazione femminile come in quella maschile, tuttavia il peso di ciascuno di loro è diverso: l'incidenza di malattia nelle diabetiche è doppia rispetto ai diabetici, così come nelle fumatrici rispetto ai fumatori<sup>(1)</sup>. Nelle donne sotto i 55 anni fumatrici il rischio di infarto aumenta di 7 volte rispetto alle non fumatrici, mostrando quindi una sensibilità maggiore agli effetti dannosi del fumo rispetto agli uomini. Fortunatamente dopo la cessazione del fumo il rischio si riduce sostanzialmente dopo uno-due anni. I fattori psicosociali<sup>(2)</sup>, in particolare la depressione, si sono dimostrati recentemente essere significativamente associati alla comparsa di infarto e molto di più nella popolazione femminile. Lo stress cronico si associa ad alterazioni del sistema nervoso autonomo e del sistema endocrino con conseguenti ripercussioni sui processi infiammatori ed emostatici e sulla funzione endoteliale.

Vi sono poi fattori di rischio specifici nelle donne. In primo luogo la sindrome metabolica postmenopausale<sup>(3)</sup>. E' noto che gli estrogeni hanno effetti benefici sia diretti sulla funzione endoteliale e sul tono vascolare attraverso i recettori estrogenici, sia indiretti come la stimolazione di produzione di HDL e il controllo del sistema renina-angiotensina. Con la menopausa, con la riduzione degli ormoni sessuali femminili, iniziano modificazioni importanti nelle arterie sia macro che micro vascolari che nell'emostasi ematica, compare dislipidemia e ipertensione arteriosa tutti fattori concorrenti alla formazione della placca aterosclerotica<sup>(4)</sup>.

Anche le malattie autoimmuni, molto più frequenti nella popolazione femminile, raddoppiano il rischio sia per l'ormai noto ruolo che ha l'infiammazione nello sviluppo dell'aterosclerosi coronarica sia per l'uso protratto di corticosteroidi nel trattamento di tali patologie<sup>(5)</sup>.

**L'anatomia patologica della coronaropatia** nella popolazione femminile presenta anche caratteristiche particolari: poiché fino alla menopausa le coronarie sono relativamente protette, il processo aterosclerotico si accelera nel periodo postmenopausale con placche relativamente "giovani". Particolarmente nelle sindromi coronariche acute la rottura della placca per lacerazione del cappuccio fibroso con fuoriuscita di lipidi e macrofagi e successiva apposizione trombotica tipica della popolazione maschile (76% degli infarti), si ritrova meno frequentemente

nella popolazione femminile (56%) dove più spesso invece si osserva una erosione del cappuccio della placca: l'endotelio è assente o denudato e sovrasta una placca caratterizzata da proteoglicani e cellule muscolari lisce con trombi che si formano sull'intima della placca erosa, si disfano e si riformano, portando ad un andamento clinico più instabile<sup>(6)</sup>. La microembolizzazione distale è più comune nella placca erosa. Inoltre dal 2 al 7% delle trombosi coronariche nell'infarto originano da placche calcifiche. E' noto<sup>(7)</sup> che il calcio sia nella parete che all'interno del lume coronarico è molto diffuso nelle donne fumatrici, specie se anziane.

Vi sono poi nella popolazione femminile altre cause di occlusione coronarica come la dissezione spontanea o la trombosi da embolizzazione o in situ. La prima è presente nell'1-4% dei pazienti sottoposti a coronarografia e nel 10% delle donne con sindrome coronarica acuta sotto i 50 anni di età e nel 40% nelle donne che hanno un infarto durante la gravidanza<sup>(8)</sup>; si tratta della separazione tra l'intima e la media e/o l'avventizia del vaso coronarico con la creazione di un falso lume e di un ematoma intraparietale che, insieme all'intima vasale liberamente fluttuante, possono ostruire completamente il lume vasale. E' causata da un "indebolimento" della parete coronarica legata probabilmente al ruolo degli estrogeni e allo stress di parete provocato da stimoli ipertensivi anche su base emozionale dopo importante esercizio fisico. La trombosi coronarica può avvenire per embolia attraverso un Forame Ovale Pervio in corso di trombosi venosa profonda, patologia piuttosto comune in gravidanza o formarsi in situ negli stati trombofilici o in corso di malattie autoimmuni.

Inoltre nella popolazione femminile nel 7 fino al 32% degli infarti non vengono riscontrate ostruzioni coronariche critiche<sup>(9)</sup>. In questi casi la spiegazione può essere varia da un trombo che ha occluso temporaneamente la coronaria e poi si è lisato, a un vasospasmo protratto ad una microangiopatia dei piccoli vasi distali.

**Gli strumenti diagnostici** mostrano anch'essi delle differenze. Nell'infarto il dolore "tipico" può essere assente nelle donne anziane e diabetiche, mentre è solo presente un malessere generale con ipotensione, nausea e vomito : la proporzione di pazienti con infarto che si presentano senza dolore è 42% nelle donne contro 30% negli uomini. E' noto da molto tempo come l'ECG da sforzo abbia dei limiti importanti nella diagnosi di coronaropatia nella popolazione femminile legato alle alterazioni del tratto

S-T causate dagli estrogeni e dalla frequente presenza di ipertensione che aumenta il numero di falsi positivi. Ma anche la più moderna AngioTAC coronarica presenta limiti legati alla presenza del calcio molto frequente nelle coronarie della popolazione femminile che rende spesso inattendibile la quantificazione delle ostruzioni<sup>(10)</sup>. Gli strumenti diagnostici più efficaci sono senz'altro l'ECG cardiogramma o l'RMN cardiaca da stress che mostrando a-dissinergie sotto sforzo raggiungono una sensibilità e specificità piuttosto alta nella diagnosi di coronaropatia significativa.

**La prognosi dell'infarto acuto** rimane peggiore anche nell'era della rivascolarizzazione coronarica primaria nelle donne rispetto agli uomini (mortalità 9% contro 5,7%)<sup>(11)</sup>. Tuttavia se si aggiusta la mortalità per i fattori di rischio come l'età e le comorbidità tale differenza in molti studi scompare. Nel nostro studio<sup>(12)</sup> su 89000 infarti nella Regione Lombardia il genere femminile è stato identificato come predittore di una mortalità aumentata solo nei pazienti di età superiore ai 75 anni e uno studio francese<sup>(13)</sup> ha riportato la stessa cosa. Tuttavia altri<sup>(14,15)</sup> hanno trovato che donne giovani <60 anni hanno una mortalità aumentata dopo angioplastica per sindrome coronarica acuta rispetto alla loro controparte maschile. Ci sono tre fattori da considerare che possono contribuire ad una prognosi peggiore al di là dell'età e delle comorbidità:

1) il ritardo dall'inizio sintomi al contatto medico e poi alla terapia ripercussiva particolarmente nelle donne giovani.

2) un minor ricorso<sup>(16)</sup> alle terapie ripercussive e all'angioplastica primaria per lo più a causa dell'età più avanzata e della presentazione tardiva.

3) un maggior numero di sanguinamenti e di complicanze vascolari<sup>(17)</sup> che, anche se diminuite nel tempo soprattutto dall'adozione dell'approccio radiale, permangono più elevate nella popolazione femminile.

4) più frequentemente la presentazione clinica della donna con infarto è con scompenso cardiaco<sup>(18)</sup>, verosimilmente a causa di ventricoli più ipertrofici, meno condizionati all'ischemia cronica (è meno frequente nella donna l'angina da sforzo, mentre è più frequente la presentazione clinica come sindrome coronarica acuta e quindi sono meno sviluppati i circoli collaterali).

**Risultati procedurali e a distanza:** negli ultimi anni, grazie al miglioramento dei materiali, in particolare degli stent coronarici, i risultati procedurali si sono dimostrati simili nelle donne e negli uomini trattati per infarto acuto e il flusso epicardico, la perfusione miocardica, la risoluzione del segmento ST e la dimensione dell'infarto si sono dimostrati simili<sup>(19-20)</sup>. Questo anche se alcune differenze vanno sottolineate e cioè nelle donne la malattia multi vasale è meno frequente e la dissezione coronarica è più frequente ed è responsabile di un minor successo procedurale. I risultati a distanza della rivascolarizzazione coronarica percutanea sono uguali nelle due popolazioni pur partendo le donne da situazioni cliniche peggiori in termini di età e di comorbidità.

Ulteriori sforzi devono essere fatti per modificare in maniera aggressiva i fattori di rischio, ridurre il ritardo nel trattamento e intervenire sui potenziali eventi avversi che possono verificarsi nella donna con coronaropatie.

## BIBLIOGRAFIA

1. Suessenbacher A. *Wiener Klinische Wochenschrift. The Central European Journal of Medicine*. Wein Klin Wochenschr. 2014; 126:718-726.
2. Okereke OI, Manson JE. *Psychosocial Factors and Cardiovascular Disease Risk: An Opportunity in Women's Health*. Circ Res. 2017; 120:1855-1856.
3. Gurka MJ, Vishnu A, Santen RJ, DeBoer MD. *Progression of Metabolic Syndrome Severity During the Menopausal Transition*. J Am Heart Assoc. 2016; 5.
4. Janssen I, Powell LH, Crawford S, Lasley B, Sutton-Tyrrell K. *Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation*. Arch Intern Med. 2008; 168:1568-1575.
5. Pothineni NVK, Subramany S, Kuriakose K, Shirazi LF, Romeo F, Shah PK, Mehta JL. *Infection atherosclerosis, and coronary heart disease*. European Heart Journal. 2017; 38:3195-3201.
6. Lansky AJ, Ng VG, Maehara A, Weisz G, Lerman A, Mintz GS, De Bruyne B, Farhat N, Niess G, Jankovic I, Lazar D, Xu K, Fahy M, Serruys PW, Stone GW. *Gender and the extent of coronary atherosclerosis, plaque composition and clinical outcomes in acute coronary syndromes*. JACC Cardiovas Imaginy. 2012; 5(3 suppl): 562-572.
7. Nicoll R, Wiklund U, Zhao Y, Diederichsen A, Mickley H, Ovrehus K, Zamorano J, Gueret P, Schmermund A, Maffei E, Cademartiri F, Budoff M, Henein M. *Gender and age effects on risk factor-based prediction of coronary artery calcium in symptomatic patients: A Euro-CCAD study*. Atherosclerosis. 2016; 252:32-39.
8. Saw J, Mancini GBJ, Humphries KH. *Contemporary Review on Spontaneous Coronary Artery Dissection*. J Am Coll Cardiol. 2016; 68:297-312.
9. Bina Ahmed and Mart A Creager. *Alternative causes of myocardial ischemia in Women: an update on spontaneous coronary artery dissection, vasospastic angina and coronary microvascular dysfunction*. Vascular Medicine. 2017; 22:146-160.
10. Makaryus AN, Sison C, Kohansieh M, Makaryus JN. *Implications of Gender Difference in Coronary Calcification as Assessed by CT Coronary Angiography*. Clin Med Insights Cardiol 2015; 8 (Suppl 4):51-55.
11. Jneid H, Fonarow GC, Cannon CP, Hernandez AF, Palacios IF, Maree AO, Wells Q, Bozkurt B, Labresh KA, Liang L, Hong Y, Newby LK, Fletcher G, Peterson E, Wexler L. *Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction*. Circulation. 2008; 118:2803-2810.
12. Corrada E, Mazzali C, Barbieri P, Ferrante G, Marzegalli M, Mennuni M. *Eleven-year trends in gender differences of treatments and mortality in ST-elevation acute myocardial infarction in northern Italy, 2000 to 2010*. The American journal of cardiology. 2014; 114:336-341.
13. Benamer H, Tafflet M, Bataille S, Escolano S. *Female gender is an independent predictor of in-hospital mortality after STEMI in the era of primary PCI: insights from the greater Paris area PCI Registry*. EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology. 2001; 6:1073-1079.
14. Kumbhani DJ1, Shishehbor MH, Willis JM, Karim S, Singh D, Bavry AA, Zishiri E, Ellis SG, Menon V. *Influence of gender on long-term mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention*.

- The American journal of cardiology. 2012;109:1087-1091.
15. Zhang Z, Fang J, Gillespie C, Wang G, Hong Y, Yoon PW. *Age-specific gender differences in in-hospital mortality by type of acute myocardial infarction*. The American journal of cardiology. 2012; 109:1097-1103.
  16. Isorni MA, Blanchard D, Teixeira N, Le Breton H, Renault N, Gilard M, Lefevre T *Impact of gender on use of revascularization in acute coronary syndromes: the national observational study of diagnostic and interventional cardiac catheterization (ONACI)*. Catheterization and cardiovascular intervention: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions. 2015; 86:E58-65.
  17. Bina Ahmed , Winthrop D, Piper , David Malenka , Peter VerLee , John Robb , Thomas Ryan , Michael Herne , William Phillips , and Harold L. Dauerman *Significantly improved vascular complications among women undergoing percutaneous coronary intervention: a report from the Northern New England Percutaneous Coronary Intervention Registry*. Circulation Cardiovascular intervention. 2009; 2:423-429.
  18. Yu J1, Mehran R, Grinfeld L, Xu K, Nikolsky E, Brodie BR, Witzenbichler B, Kornowski R, Dangas GD, Lansky AJ, Stone GW. *Sex-based differences in bleeding and long term adverse events after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: three year results from the HORIZONS-AMI trial*. Catheterization and cardiovascular intervention: official journal of the Society for Cardiology Angiography & Interventions. 2015; 85:359-368.
  19. Guagliumi G, Capodanno D, Saia F, Musumeci G, Tarantini G, Garbo R, Tumminello G, Sirbu V, Coccato M, Fineschi M, Trani C, De Benedictis M, Limbruno U, De Luca L, Niccoli G, Bezerra H, Ladich E, Costa M, Biondi Zoccai G, Virmani R *Mechanisms of atherothrombosis and vascular response to primary percutaneous coronary intervention in women versus men with acute myocardial infarction: results of the OCTAVIA study*. JACC Cardiovascular interventions. 2014; 7:958-968.
  20. Pu J1, Shan P, Ding S, Qiao Z, Jiang L, Song W, Du Y, Shen J, Shen L, Jin S, He B.. *Gender differences in epicardial and tissue-level reperfusion in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction*. Atherosclerosis. 2011; 201:203-208.

## FUMO E SALUTE

*Fabio Beatrice, Sebastiano Bucolo,  
Alessandro Pagliassotto, Giuseppina Massaro*

S.C. Otorinolaringoiatria, Dipartimento di Chirurgia, Ospedale S.G. Bosco – ASL  
Città di Torino  
Via Giovanni Francesco Napione , 10124 Torino  
Mail: fabiobeatrice1955@gmail.com

Parole chiave: *Tabagismo*  
*Sigaretta elettronica*

Keywords: *Smoking*  
*Electronic cigarette*

### **Riassunto**

Il fumo di tabacco è una questione planetaria. In Italia fumano oltre 12 milioni di persone in base ai dati dell'Istituto Superiore di Sanità. Nel nostro paese ogni anno muoiono circa 80 mila fumatori per cancro, infarto, ictus e malattie polmonari. La tossicità della sigaretta è dovuta alla combustione che libera 70 cancerogeni di classe 1 e centinaia di sostanze tossiche, monossido di carbonio (CO) e nicotina. La nicotina è la sostanza che dà dipendenza, non ha azione cancerogena, rende piacevole fumare e difficile smettere. Seguendo le linee guida si riesce a far smettere di fumare quasi la metà dei fumatori ma solo pochi fumatori si rivolgono ai centri antifumo. In questo scenario è comparsa la sigaretta elettronica. Si tratta di un prodotto che eroga nicotina tramite vapore ad una temperatura inferiore a quella della combustione. La sigaretta elettronica ed il fumo digitale hanno l'obiettivo di ridurre la tossicità nei fumatori che non riescono a smettere. Il dibattito scientifico su questi temi necessita ancora di ricerche indipendenti per comprendere potenzialità e limiti di queste proposte tecnologiche.

**Abstract**

Tobacco smoke is a planetary issue. In Italy, over 12 million people smoke, according to data from the Istituto Superiore di Sanità. In our country, around 80,000 smokers die every year from cancer, heart attack, stroke and lung disease. The toxicity of the cigarette is due to the combustion that releases 70 class 1 carcinogens and hundreds of toxic substances, carbon monoxide (CO) and nicotine. Nicotine is the addictive substance, it has no carcinogenic action, it makes smoking pleasant and it is difficult to stop. Following the guidelines, almost half of the smokers are able to quit smoking, but only a few smokers turn to no smoking centers. The electronic cigarette delivers nicotine through steam at a temperature lower than that of combustion. The electronic cigarette and digital smoking are intended to reduce toxicity in smokers who cannot quit. The scientific debate on these issues still needs independent research to understand the potential and limits of these technological proposals.

Il fumo di sigaretta è tutt'oggi la principale causa prevenibile di malattia e morte prematura. In base ai dati dell' Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO-2018) il tabagismo è considerato un'epidemia planetaria ed uccide ogni anno 7 milioni di persone nel mondo e, di questi, 890 mila per effetto del fumo passivo<sup>(1)</sup>. Il Rapporto Eurostat 245/2016<sup>(2)</sup> stabilisce che in Europa una persona su quattro fuma e una su cinque respira fumo passivo. Nella classifica generale europea, l'Italia si piazza al ventesimo posto, con una quota di fumatori che si aggira intorno al 22%, due punti percentuali in meno rispetto alla media europea. Svezia e Regno Unito (esempi virtuosi) detengono il primato per il minor numero di fumatori, con una quota di poco superiore al 15%. L'ultimo posto spetta alla Bulgaria, dove si sfiora il 35% dei fumatori. Seguono la Grecia (32,6%), l'Austria (30,0%) ecc... L'Eurostat sottolinea come il fumo rappresenti la principale causa di molte forme di cancro, malattie cardiovascolari e respiratorie. In Italia, il 31 maggio 2018, in occasione del XX Convegno Nazionale sul tabagismo organizzato dall'Istituto Superiore di Sanità - Centro nazionale Dipendenze e Doping (Ossfad), in collaborazione con il Ministero della Salute, con l'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" e con la Società Italiana di Tabaccologia, è stata presentata l'indagine annuale Doxa-Iss sui consumi tabagici in Italia riferiti al 2017<sup>(3)</sup>: i fumatori sono 12,2 milioni, in leggero aumento rispetto all'anno precedente (11,7 milioni) dopo il calo degli anni precedenti. L'analisi riporta che in Italia è alto il numero di minori che fumano. Uno su dieci è consumatore abituale, quasi la metà ha fumato o ha provato a fumare o fuma ogni tanto. I ragazzi tra i 14 e i 17 anni accendono la prima sigaretta alle scuole secondarie di secondo grado ed una piccola percentuale addirittura inizia a fumare alle scuole elementari (9-10 anni).

La Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria del Ministero della Salute in data 5 Gennaio 2018<sup>(4)</sup> ha prodotto un documento sui danni derivati dall'uso del tabacco stabilendo che l'assunzione costante e prolungata di tabacco è in grado di incidere sulla durata della vita media oltre che sulla qualità della stessa: 20 sigarette al giorno riducono di circa 4,6 anni la vita media di una persona che inizia a fumare a 25 anni. Ovvero per ogni settimana di fumo si perde un giorno di vita.

Gli organi colpiti dal fumo di tabacco sono molteplici: l'apparato broncopolmonare e quello cardiovascolare i più bersagliati. Il Center for Disease Control and Prevention - CDC degli USA ha identificato 27 malattie fumo correlate. Ogni malattia ha un particolare rischio correlato al fumo. La

gravità dei danni fisici dovuti all'esposizione (anche passiva) al fumo di tabacco, è direttamente proporzionale all'entità complessiva del suo abuso. Più precisamente sono determinanti: età di inizio, numero di sigarette giornaliere, numero di anni di fumo, inalazione più o meno profonda del fumo.

In base a questo rapporto del Ministero della Salute le principali patologie fumo correlate sono le infezioni broncopolmonari ed i tumori. Il fumo è una delle principali cause di: bronchite acuta e cronica ed enfisema; il totale dei decessi per malattie respiratorie non oncologiche (dati del rapporto del Ministero della Salute 2018)<sup>(4)</sup> è di 16771 casi di cui 4551 donne e 12220 uomini. Gli idrocarburi policiclici aromatici contenuti nel "catrame" (il prodotto della combustione) e il Polonio 210 sono invece i principali responsabili dello sviluppo di tumori polmonari e di numerose altre forme neoplastiche maligne. Nel rapporto si stima che il fumo sia responsabile in Italia del 91% di tutte le morti per cancro al polmone negli uomini e del 55% nelle donne. Secondo L'Organizzazione Mondiale della Sanità il 90-95% dei tumori polmonari, l'80-85% delle bronchiti croniche ed enfisema polmonare ed il 20-25% degli incidenti cardiovascolari, sono dovuti al fumo di tabacco. Per quanto attiene ad altri organi il consumo di sigarette aumenta il rischio di cancro a carico della vescica, del fegato, della laringe, dell'esofago, del pancreas. In dettaglio, il totale dei decessi per neoplasie maligne certamente associate al fumo di tabacco è di 35869 di cui 4504 donne e 31365 maschi. Il fumo è anche la causa principale di infarto e di malattie coronariche in uomini e donne e si associa al 30% delle morti causate da malattie coronariche, ad un aumentato rischio di morte improvvisa, a una aumentata mortalità perioperatoria in pazienti con bypass coronarico. L'infarto miocardico colpisce più di duecentomila italiani all'anno e in un caso su tre conduce alla morte. Il fumo di sigaretta aumenta il rischio di aterosclerosi e di infarto miocardico perché danneggia le cellule che rivestono internamente i vasi arteriosi, favorendo la formazione di placche ostruttive e di trombi (anche questo è un effetto dalla combustione). Nella cardiopatia ischemica (una delle malattie più frequenti nei paesi progrediti) hanno un ruolo anche il monossido di carbonio e la nicotina; i fumatori corrono un rischio di ammalarsi che è più del doppio di quello dei non fumatori. Si stima che il 20-25% degli incidenti cardiovascolari siano legati al consumo di sigarette. Smettendo di fumare il rischio si riduce dopo solo un anno di astinenza. Dopo 20 anni diventa simile, ma sempre un po' superiore a quello di chi non ha mai fumato. Il fumo di sigaretta facilita l'arteriosclerosi delle coronarie e

di tutte le arterie e questo provoca, specialmente nei fumatori, numerose malattie tra cui l'ictus, patologia che può portare alla morte o determinare la paralisi di una parte del corpo. L'ictus è al terzo posto fra le cause di morte negli U.S.A. ed anche in Italia è molto frequente. Il rischio di ictus aumenta del doppio o del quadruplo tra i fumatori. Smettendo di fumare il rischio si riduce drasticamente già dopo un anno. Dopo 5-10 anni diventa sovrapponibile a quello di chi non ha mai fumato. Chi soffre di aneurisma aortico non dovrebbe fumare, perché i decessi per rottura sono 6 volte più numerosi tra i fumatori che tra i non fumatori. Il totale dei decessi per patologie cardiovascolari è di 29215 di cui 7187 donne e 22028 maschi. E' ormai ampiamente dimostrato che l'esposizione al fumo di tabacco ambientale (FTA) costituisce un rischio sanitario significativo per i non fumatori. Secondo la Environmental Protection Agency (EPA) il fumo passivo di tabacco "uno dei più diffusi e pericolosi fattori inquinanti dell'aria degli ambienti confinati". Il Surgeon General (USA) e la National Academy of Sciences sono giunti alla conclusione che il fumo passivo è in grado di indurre il cancro polmonare nei fumatori e che i figli di genitori fumatori hanno una maggiore incidenza di polmoniti, di bronchiti e crisi asmatiche rispetto ai figli di genitori non fumatori. Secondo questi rapporti il fumo passivo provoca ogni anno negli USA quasi 5.000 decessi per cancro del polmone nei non fumatori. In Italia il fumo passivo sarebbe responsabile di un migliaio di morti l'anno. Anche gli studi epidemiologici più ottimisti valutano che il rischio cumulativo di morte per tumore polmonare sia di un morto ogni 1.000 persone esposte al fumo passivo. Questo rischio pur essendo enormemente inferiore a quello dei fumatori attivi (in cui è dell'ordine di 380 morti ogni 1.000 persone fumatrici) è decisamente poco accettabile. In Italia sono morte, per effetto del fumo di tabacco, 81855 persone di cui 16242 donne e 65613 uomini.

Una sigaretta contiene circa  $1 \text{ cm}^3$  di tabacco e questo bruciando libera  $4 \times 10^9$  particelle con un diametro medio di circa  $0,2 \mu\text{m}$ . Durante la combustione la temperatura di una sigaretta è di circa  $800^\circ \text{C}$  ed in corso di inalazione raggiunge anche i  $910-920^\circ \text{C}$ <sup>(5)</sup>. E' generalmente accettato che il tabacco bruci ad una temperatura indicativamente superiore ai  $400^\circ \text{C}$ . La composizione del cosiddetto "mainstream" o fumo diretto è caratterizzata al netto di acqua e nicotina, da oltre 5300 composti<sup>(6)</sup>. Le classi di composti includono gas neutri, carbonio, azoto, ossidi, ammidi, lattami, carbosilici, acidi, chetoni, esteri, aldeidi, chetoni, alcoli, fenoli, ammine, N-nitrosammine, N-eterociclici, idrocarburi alifatici ed aromatici policiclici

(IPA), nitrili, anidridi, carboidrati, eteri, composti nitro e metalli<sup>(7)</sup>. Il fumo di tabacco piace, gratifica ed induce dipendenza a causa della nicotina, il principale alcaloide contenuto nel fumo di sigaretta. Ci sono anche altri alcaloidi in minore quantità quali la nomicotina, anatabina e anabasina<sup>(8)</sup>. Tutte queste sostanze non sono generalmente considerate cancerogene ma sono accompagnate da agenti cancerogeni ad ogni boccata di fumo di sigaretta. La nicotina è la sostanza psicoattiva legale più utilizzata al mondo. Ha come bersaglio principale il recettore nicotinico presente nel sistema nervoso centrale ma anche in quello periferico (gangli simpatici e parasimpatici) e nei muscoli (giunzioni neuro muscolari). Il legame con il recettore determina una eccitazione dei neuroni con il rilascio di molti neurotrasmettitori. Con l'uso continuo tipico dei fumatori desensibilizza i recettori imponendo lo sviluppo di tolleranza con riduzione degli effetti.

A seguito dell'inalazione, la nicotina presente nel fumo giunge rapidissimamente a livello cerebrale producendo gli effetti ricercati dal fumatore: aumento del senso di piacere e riduzione dell'ansia accompagnata a stato di rilassamento vigile. A seguito dell'inalazione di nicotina si ha un aumento della secrezione di adrenalina al quale consegue un rilascio di glucosio con effetti di aumento della pressione sanguigna, della respirazione e frequenza cardiaca. Gli effetti calmanti riferiti dai fumatori sono dovuti alla riduzione degli effetti della possibile astinenza che il fumatore vive come desiderio impellente di fumare. La vasodilatazione indotta dalla sostanza favorisce un aumento dell'attività cerebrale con un artificioso miglioramento di concentrazione ed apprendimento (dovuti all'acetilcolina), dell'attenzione e vigilanza (dovuti ad acetilcolina e noradrenalina). Anche il dolore può ridursi per aumento di acetilcolina e beta-endorfine. L'ansia si riduce per effetto della liberazione di beta-endorfine mentre aumenta il piacere per effetto della dopamina. Il sistema cardiovascolare risponde alla nicotina aumentando la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa in conseguenza di una azione vaso costrittiva. La nicotina può produrre nausea ed indurre vomito ed incrementa la motilità intestinale con aumento della secrezione salivare. E' anche incrementata la secrezione bronchiale.

La International Agency for Research on Cancer (IARC) ha identificato 70 agenti cancerogeni nel tabacco<sup>(9)</sup> non escludendo la possibilità della presenza di altri probabili cancerogeni quali gli oltre 500 IPA<sup>(6)</sup>. La sigaretta bruciando libera anche monossido di carbonio (CO): un gas prodotto dalla combustione incompleta di combustibili carboniosi solidi, liquidi o gassosi. È un gas inodore, incolore e insapore, non irritante ma altamente tossico e

brucia con una fiamma violetta. Il CO contenuto nel fumo di sigaretta in parte penetra nel sangue dei fumatori (mainstream o fumo diretto) e in parte resta nel fumo dell'ambiente (sidestream o fumo secondario), cosicché anche i non fumatori ne vengono esposti. La concentrazione fisiologica di carbossiemoglobina nei non fumatori è compresa tra lo 0,3 e lo 0,7 %. Nei fumatori la concentrazione di carbossiemoglobina è mediamente del 4% ma nei forti fumatori essa può raggiungere anche il 15-20%.

Livelli di carbossiemoglobina inferiori al 10% (possibili nei medi fumatori) provocano scarsi sintomi clinici come una riduzione della vigilanza<sup>(10)</sup> e della massima capacità lavorativa<sup>(11)</sup>. A livelli del 10-30% (possibili nei forti e fortissimi fumatori) si manifestano invece rinorrea (aumento della secrezione nasale), cefalea, nausea e vertigini fino a riduzione del visus e delle funzioni cognitive<sup>(12)</sup>.

E' considerata in termini di potenza la nona droga al mondo<sup>(13)</sup>. La stimolazione delle vie mesolimbiche dopaminergiche che fanno parte del circuito della gratificazione aumenta il rilascio di dopamina nel nucleo accumbens e la soddisfazione ed il piacere sono in proporzione alla quantità di dopamina liberata. Ecco gli effetti di gratificazione, di riduzione dell'ansia, di rilassamento, concentrazione e maggiore attenzione. Le classiche reazioni che rendono difficile smettere di fumare e che costituiscono, per chi fuma, una ragione per continuare a fumare<sup>(14)</sup>.

Ancora poco divulgata ma conosciuta e di temibile impatto è la radioattività del fumo di sigaretta sostenuta dal Polonio 210. Il Polonio 210 (Po-210), con emivita di circa 138,38 giorni, è dotato di elevata capacità cancerogena cronica, lenta e progressiva. La provenienza principale è il fertilizzante utilizzato rappresentato dai polifosfati ricchi di radio (Ra-226) da cui emana il radon (Rn-222) che in aria decade a piombo-210 (Pb-210). Tramite i tricomi il Pb-210 viene concentrato nella foglia di tabacco dove si trasforma in Po-210 che alla temperatura di combustione della sigaretta (800°- 900°C) passa allo stato gassoso principalmente adsorbito sulle micro particelle liberate dalla combustione. Il fumo così diventato radioattivo nella sua componente gassosa e corpuscolata arriva a livello dell'apparato broncopolmonare dove in maniera singola ed in maniera sinergica con gli altri cancerogeni, esplicherà col tempo il suo potere cancerogeno soprattutto nelle aree di biforcazione bronchiale. Vari studi confermano che il rischio biologico del Po-210 in un fumatore di 20 sigarette/die per un anno è pari a quello di 30 radiografie del torace, con una capacità oncogenica autonoma di

4 tumori polmonari su 10.000 fumatori<sup>(15)</sup>. Il Po-210 emette particelle alfa che hanno una bassa penetrazione ma un elevato potere ionizzante. Infatti se sono emesse nelle vicinanze del DNA cellulare sono in grado di alterarlo, per azione diretta o indiretta mediata dalla radiolisi dell'acqua. In questo meccanismo risiede la sua oncogenicità<sup>(15)</sup>. Durante la combustione parte del Po-210 si disperde nell'ambiente circostante entrando a far parte del fumo passivo. La radioattività resta anche intrappolata nei mozziconi ed entra a far parte del cosiddetto fumo di terza mano.

Infine le cicche di sigaretta rilasciate nell'ambiente hanno un forte impatto ambientale negativo<sup>(16)</sup>. I mozziconi di sigaretta sono il tipo più comune di rifiuti sulla terra, con una stima di 4,5 trilioni di scartati all'anno. Oltre ad essere antiestetici, rappresentano una seria minaccia per gli organismi viventi e per la salute degli ecosistemi quando vengono scartati nell'ambiente perché sono tossici per microbi, insetti, pesci e mammiferi. Vista la rilevanza della questione è stata indagata la velocità di decomposizione delle cosiddette cicche<sup>(17)</sup>. La decomposizione dei mozziconi di sigaretta dipende dalla natura e dalla fertilità dell'ambiente nel quale viene eliminato ed avviene comunque molto lentamente. Il basso tasso di degradazione delle cicche disperse nell'ambiente è avvalorato dal fatto che in media perdono in due anni solo il 37,8% della loro massa. Recenti studi hanno messo in evidenza la tossicità acuta di estratti acquosi delle cicche di sigaretta. Queste, se non raccolte, restano in loco per diverso tempo e possono essere ingerite da vari animali. Sono state trovate cicche di sigaretta nello stomaco di giovani uccelli, tartarughe e altre creature marine<sup>(18)</sup>. Ulteriori ricerche dell'US National Oceanic and Atmospheric Administration hanno evidenziato che le cicche sono responsabili ogni anno della morte di almeno un milione di pesci e uccelli marini e di circa centomila mammiferi<sup>(16-18)</sup>. Inoltre i metalli contenuti nelle cicche che tramite diverse vie arrivano al mare per effetto del fenomeno del "ruscellamento", possono entrare a far parte della catena alimentare. Infine uno studio condotto dall'Università Iraniana di Bushehr<sup>(19)</sup> ha dimostrato che alcuni metalli pesanti veicolati dall'acetato di cellulosa dei filtri (cadmio, ferro, arsenico, nichel, rame, zinco e manganese), fuoriescono dai mozziconi nel processo di degradazione marino con effetti su piante ed animali fortemente variabili e con la concreta possibilità di entrare nella catena alimentare marina.

In questo scenario compare nell'ultimo decennio il fenomeno del fumo digitale<sup>(20,21,22)</sup> sul quale il dibattito è ancora aperto. Il Ministero della Salute della Gran Bretagna ha assunto una posizione molto favorevole

all'introduzione del fumo elettronico nei fumatori resistenti alla cessazione e nonostante l'autorevole scienziato americano Sarewitz<sup>(23)</sup> abbia espresso un autorevole parere a favore della sigaretta elettronica, il dibattito scientifico resta tutt'ora aperto sia sull'utilità nel fumo digitale nella cessazione sia più in generale sulla questione della tossicità e della riduzione del rischio. La cosa migliore è non iniziare a fumare e se si è commesso questo errore smettere prima possibile.

## BIBLIOGRAFIA

1. WHO report on the global tobacco epidemic, 2017: monitoring tobacco use and prevention policies. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>.
2. European Health Interview Survey (EHIS). *1 in every 4 persons aged 15 or over in the European Union is a smoker*. Eurostat News release. 245/2016. <https://ec.europa.eu/eurostat/documents/2995521/7762296/3-07122016-AP-EN.pdf/e6cf7fd2-06a5-45ba-8385-991bccef54fd>.
3. Pacifici R. *Atti World no-tobacco Day 2018, XX Convegno Nazionale Tabagismo e Servizio Sanitario Nazionale*. 31 Maggio 2018. <http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato9953652.pdf>
4. Ministero della Salute. *Danni derivati dall'uso del Tabacco*. 5 Gennaio 2018. [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pagineAree\\_463\\_listaFile\\_itemName\\_0\\_file.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_463_listaFile_itemName_0_file.pdf).
5. Borgerding M, Klus H. *Analysis of complex mixtures—cigarette smoke*. Exp Toxicol Pathol. 2005; 57: Suppl 143-173.
6. Rodgman A, Perfetti TA. *The composition of cigarette smoke: a catalogue of the polycyclic aromatic hydrocarbons*. Beitr. Tabakforschung Inti. 2006; 22: 13-69.
7. Rodgman A, Perfetti TA. *Alphabetical Component Index*. In: “The Chemical Components of Tobacco and Tobacco Smoke”, 2009: 1483-1784, CRC Press, Boca Raton, FL.
8. Hukkanen J, Jacob P 3rd, Benowitz NL. *Metabolism and disposition kinetics of nicotine*. Pharmacol Rev. 2005; 57: 79-115.
9. IARC. *Tobacco smoke and involuntary smoking*. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 2004a; 83: 1-1438.
10. Horvath SM, Dahms TE, O'Hanlon JF. *Carbon monoxide and human vigilance*. Arch Environ Health. 1972; 23: 343-347.
11. Ekblom B, Huot B. *Response of submaximal and maximal exercise at different levels of carboxyhemoglobin*. Acta Physiol Scand. 1972; 86: 474-482.
12. Zagà V, Mura M, Invernizzi G. *Monossido di carbonio e fumo di tabacco*. Tabaccologia. 2007; 4: 27-33.
13. Nutt D, King LA, Saulsbury W, Blakemore C. *Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse*. Lancet. 2007; 24; 369: 1047-1053.
14. Zappettini S, Grilli M, Olivero G, Chen J, Padolecchia C, Pittaluga A, Tomé AR, Cunha RA, Marchi M. *Nicotinic alpha7 receptor activation selectively potentiates the function of NMDA receptors in glutamatergic terminals of the nucleus accumbens*. Front Cell Neurosci. 2014; 8: 332.
15. Zagà V, Gattavecchi E. *Polonio 210 nel fumo di tabacco: il killer radioattivo*. Tabaccologia. 2006; 4: 22-28.
16. Lombardi CC, Di Cicco G, Zagà V. *Impatto ambientale delle cicche di sigaretta*. Energia, ambiente e Innovazione. 2010; 4: 59-69.
17. Bonanomi G, Incerti G, Cesarano G, Gaglione SA, Lanzotti V. *Cigarette butt decomposition and associated chemical changes assessed by 13C CPMAS NMR*. PLoS ONE 2015: 10 (1).

18. Novotny TE, Lum K, Smith E, Wang V, Barnes R. *Cigarettes Butts and Case for an Environmental Policy on Hazardous Cigarette Waste*. Int. J. Environ. Res 2009; 6: 1691-1705.
19. Ferzaneh Y, Hossein MH, Iraj N, Afshin O. *Prevalence of Tobacco Smoking in Bushehr Province: Comparison of Two Phases of the Persian Gulf*. Healthy Heart Study ISMJ. 2014; 17: 487-495.
20. Beatrice F, Rossi Mason J. *La verità sulla sigaretta elettronica*. Edizioni GR, 2016, Besana in Brianza - Italy.
21. Beatrice F, Rossi Mason J. *Senti chi fuma. La spinta gentile verso la cessazione*. Editore Guerini, 2018, San Giuliano Milanese (MI) - Italy.
22. House of Commons Science and Technology Committee. *E-cigarettes. Seventh Report of Session 2017-19*. Published on 17 August 2018 by authority of the House of Commons.
23. Sarewitz D. *Allow use of electronic cigarettes to asses risk*. Nature. August 2014; 512:349.

**IL TABAGISMO: ABITUDINE O DIPENDENZA?  
NEUROBIOLOGIA E STUDIO DEL COMPORTAMENTO  
COME BASE PER LE STRATEGIE DI INTERVENTO**

*Augusto Consoli, Diego Artuso*

Dipartimento Dipendenze Asl Torino 5  
Via De Canal 64, 10137 Torino  
Mail: consoli.augusto@aslto5.piemonte.it

Parole chiave: *Cessazione del fumo*  
*Neurobiologia*  
*Nicotina*  
*Dipendenza*

Keywords: *Smoking cessation*  
*Neurobiology*  
*Nicotine*  
*Addiction*

**Riassunto**

La tematica relativa al fumo di tabacco comprende molti aspetti e il fenomeno può essere osservato da un punto di vista sociologico, dal punto di vista neurobiologico e in relazione a prospettive di salute pubblica e di prevenzione. Per molto tempo le osservazioni degli studiosi e dei clinici si sono concentrate sulla presenza delle molteplici sostanze tossiche e nocive presenti nella sigaretta e sulle patologie d'organo che ne possono derivare, considerando le difficoltà nella cessazione del fumo come dei problemi legati alla scarsa consapevolezza o alla scarsa volontà del soggetto nel superare questa abitudine, mentre minore attenzione è stata posta agli effetti della nicotina come agente sostanziale del comportamento reiterativo di consumo del tabagista che deve essere considerato una vera e propria dipendenza patologica. Si cercherà in questo breve lavoro di evidenziare alcuni elementi di carattere generale per collegare alcune di queste osservazioni ai possibili interventi di trattamento.

**Abstract**

The topic related to tobacco smoking includes many aspects. The phenomenon can be observed from a sociological and neurobiological points of view, and in relation to public health and prevention perspectives. For a long time the observations of scholars and clinicians have been focused on the presence of the multiple toxic and harmful substances present in the cigarette and on the 'organ pathologies' that can derive from them. Often they consider the difficulties in smoking cessation as a problem related to poor awareness or poor subject's willingness to overcome this habit, while less attention has been paid to the effects of nicotine as a substantial agent of the tabagist's reiterative consumption behavior that must be considered a real addiction disorder. In this short paper we will try to highlight some general elements to link some of these observations to possible treatment interventions.

## Cenni di neurobiologia

A fronte della relativamente lunga storia del consumo di tabacco per mezzo delle sigarette, che risale alla prima metà del 1800 e che ha radicalmente trasformato, ampliandola enormemente, la diffusione dell'impiego di questa pianta, solo da alcuni decenni gli studi relativi all'effetto che la nicotina, sostanza presente nella foglia di tabacco che si assume con il suo fumo, sono stati approfonditi e diffusi. La conoscenza dell'attività psicotropa della nicotina, della sua azione recettoriale e del suo impatto sui sistemi glutamatergico e gabaergico, sul sistema limbico e sulla relativa funzione di *reward*, sono infatti frutto di un'ampia gamma di studi sostenuti anche dai progressi che le neuroscienze hanno avuto in ambito strumentale e metodologico<sup>(1,2)</sup>.

I recettori nicotinici sono costituiti da 5 subunità e consistono in canali ionici responsivi a  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ . Essi possono essere suddivisi in recettori neuronali, presenti nel Sistema Nervoso Centrale e nei gangli del sistema simpatico e parasimpatico, e muscolari, posizionati nelle giunzioni neuromuscolari. Sono correlati ai recettori 5-HT<sub>3</sub>, GABA-A e Gly e vengono desensibilizzati mediante fosforilazione. Passando dalla funzione del recettore agli effetti generali che la nicotina ha sul sistema nervoso è stato rilevato nell'animale già abituato all'introduzione esogena di nicotina, al quale viene somministrata una dose proporzionata al peso, che dopo alcuni minuti dall'assunzione vi è un incremento del glutamato e, contemporaneamente, un abbassamento del livello di GABA endocerebrale. È interessante notare che mentre la durata dell'innalzamento del glutamato è all'incirca di 40-50 minuti l'abbassamento del GABA può protrarsi sino a 60-90 minuti. Questa condizione accentua quindi l'azione psicostimolante del glutamato non solo nei primi 40-50 minuti ma anche nel restante tempo nel quale il GABA, essendo sotto il suo livello di base, non riesce a bilanciare l'eccesso di effetto stimolante del glutamato, anche quando questo rientra a livelli normali. La persistenza nel tempo di questa dinamica, determinata dall'assunzione di nicotina che agisce sulle circuitazioni glutamatergiche e del GABA, provoca questa variazione della fisiologica regolazione neurotrasmettitoriale, determina una alterata regolazione dei recettori per il glutamato. Questa è alla base del *craving* per la nicotina e dei sintomi astinenziali che si determinano se vi è la mancata e frequente auto-somministrazione di nicotina attraverso il fumo di tabacco. A conferma di questo modello di funzionamento vi è l'osservazione che la sindrome carenziale, che si determina nell'animale assuefatto alla nicotina, può essere

agevolmente curata riducendo il *discomfort* dell'animale attraverso delle sostanze che agiscono sulla regolazione dei recettori per il glutamato.

La nicotina è comunque anche in grado, attraverso la stimolazione dell'area ventro-tegmentale del SNC, di attivare le vie dopaminergiche indirizzate al Nucleo Accumbens con il conseguente aumento della liberazione di dopamina, aspetto che contribuisce alla fissazione nella memoria dell'azione del fumare come di attività che produce piacere. Gli effetti della nicotina sull'aumento del glutamato determinano, a livello dell'attenzione e delle funzioni cognitive, una attivazione facilmente percepibile dal soggetto. La sperimentazione di questa sensazione si iscrive gradualmente nei molteplici comportamenti quotidiani e nei ricordi del soggetto fumatore che tenderà ad utilizzare la stimolazione glutamatergica della nicotina quando sentirà il bisogno di una maggiore concentrazione su problemi da risolvere e impegni da affrontare, o quando cercherà una sensazione di piacere e gratificazione o, infine, se sarà necessario sostenere lo stato di veglia.

Rispetto a quest'ultimo aspetto è interessante osservare che, seppure sulla base del meccanismo d'azione della nicotina il fumo di sigaretta potrebbe rendere più difficile la fisiologica insorgenza del sonno notturno, molti tabagisti fumano poco prima di andare a letto senza avere difficoltà nel prendere sonno. L'apparente paradosso è collegato al fatto che il soggetto può trovarsi in quel momento in leggero stato carenziale e che la stimolazione dei recettori della nicotina e la successiva stimolazione dei recettori glutamatergici bilanci lo squilibrio preesistente determinando uno stato di benessere, anche sostenuto dalla secrezione di dopamina. In questa condizione il paziente con una dipendenza nicotinicica riesce a migliorare il proprio equilibrio neurobiologico e ad addormentarsi. L'astinenza da nicotina determina inoltre uno stato di ansia probabilmente anche collegata al ruolo del Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) che media la risposta allo stress. Nell'animale si è rilevato il rilascio di CRH nell'amigdala durante l'astinenza da nicotina e si è riscontrato che il blocco dei recettori CRH1 inibisce gli effetti ansiogeni dell'astinenza da nicotina con la riduzione o cessazione dell'auto-somministrazione della nicotina.

### **Perché si fuma?**

Per rispondere al quesito “perché si fuma”, interrogativo solo apparentemente semplice, potremmo cominciare col dire che fumare è un

comportamento che si apprende e quindi collegato alle diverse dimensioni dell'apprendimento: quella dell'imitazione, quella del vantaggio che un certo comportamento può dare e quella dell'associazione di un comportamento con alcuni processi automatici anche correlati alla memoria di lavoro.

L'imitazione è basata, per i non fumatori, dall'osservazione diretta di centinaia e migliaia di persone che, intorno a sé, fumano<sup>(3,4)</sup>. L'imitazione ed il rispecchiamento possono procedere anche indipendentemente da una valutazione razionale e consapevole del proprio comportamento ed essi costituiscono un presupposto in grado di fare accedere il soggetto alle successive componenti del processo di apprendimento.

Il secondo processo di apprendimento, basato sugli effetti apparentemente vantaggiosi del fumo, è collegato sostanzialmente a due elementi: il primo è costituito dal piacere che si prova, soprattutto basato sull'aumento della dopamina nei sistemi cerebrali dopaminergici, mentre il secondo è costituito dall'espansione delle competenze cognitive e del senso di energia che il soggetto prova sulla base dell'aumento della liberazione di glutamato a livello dei sistemi e circuiti cerebrali.

Un ulteriore modalità di apprendimento è quella che si determina per mezzo dell'associazione che può avvenire, anche casualmente, tra un comportamento o una funzione e un particolare evento o uno stimolo sensoriale, che può provenire dal contesto ambientale. Questo meccanismo, per il fumo, può essere costituito dall'associazione di questo comportamento con l'uso di accessori per il fumo, o tra abitudine al consumo di sigarette e ambienti in cui prevalentemente si fuma o si è fumato o, ancora, dal collegamento con situazioni a cui il soggetto ha associato il fumo di sigaretta, ad esempio la lettura di un libro, il consumo di caffè e stimoli simili. Questo tipo di apprendimento determina l'elicitazione del desiderio del fumo quando si presentano le situazioni con cui il fumo è stato associato, anche se tale desiderio può non essere preesistente.

Non è comune pensare che l'utilizzo di nicotina per molti aspetti abbia un effetto e un valore d'uso simile all'impiego di sostanze utilizzate per attivare e ampliare delle funzioni dell'individuo. Ci riferiamo all'uso di sostanze potenzianti, come quelle presenti negli energy drink ampiamente diffusi nel mercato, contenenti varie sostanze tra cui alte dosi di caffeina, e l'impiego di sostanze dopanti per migliorare le prestazioni anche nello sport dilettantistico, abitudini e consumi che caratterizzano il contesto sociale contemporaneo. Senza andare alle ricerche sulle super-prestazioni finalizzate

a potenziare le funzioni di personale militare da assegnare a particolari missioni e strategie di difesa e combattimento, anche l'approccio definito Pharmacological Cognitive Enhancement (PCE), costituito dall'impiego di farmaci come il metilfenidato, le anfetamine o altri psicostimolanti è interessante da conoscere e da correlare con l'assunzione di nicotina. Infatti, questi farmaci sono normalmente impiegati all'interno di una strategia terapeutica di supporto in situazioni patologiche di carattere neurologico come il deterioramento cognitivo, l'ADHD o la narcolessia, ma vengono di fatto ampiamente usati anche in persone sane per potenziare le capacità di studio, superare delle prove impegnative, aumentare le *performance* cognitive<sup>(5)</sup>. Il fumo di tabacco, con la relativa assunzione di dosi medio-alte di nicotina, svolge un effetto corrispondente alle suddette sostanze, aumentando le *performance* cognitive degli assuntori, soggetti sani che sono orientati o abituati ad avere delle capacità potenziate.

### **Il trattamento sulla base di neurobiologia ed economia del consumo**

L'approccio clinico e terapeutico di fondo parte dalla rilevazione del quadro motivazionale del paziente<sup>(6)</sup>. Infatti, applicare terapie farmacologiche o fisiche e spingere il paziente verso obiettivi terapeutici non condivisi, o rispetto ai quali la condivisione del paziente è ancora non completa e stabile, non solo può originare dei fallimenti terapeutici ma può aumentare il senso di frustrazione e di impotenza del soggetto oltretutto di sfiducia nella possibilità delle terapie di raggiungere gli obiettivi dichiarati. Ci sono diversi studi che segnalano l'utilità di un atteggiamento proattivo da parte dei clinici che si concretizza in una periodica domanda rispetto alla possibile cessazione dell'abitudine tabagica, ai consigli orientati al cambiamento del comportamento, ad una valutazione personalizzata del quadro di dipendenza che il paziente presenta e ad una gestione ed organizzazione della terapia più utile<sup>(7,8)</sup>. Il percorso, da un punto di vista procedurale e macro-organizzativo, è stato descritto nelle linee guida dell'Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR), riprese successivamente dell'Istituto Superiore di Sanità, e si poggia su un approccio pragmatico ed essenziale. Tuttavia seguendo esclusivamente un approccio generalista, che comunque è senz'altro utile e va il più possibile diffuso, non è possibile raggiungere e trattare tutte le diverse situazioni cliniche che si presentano nella realtà. Inoltre, all'interno dello sforzo di personalizzare il trattamento, è possibile applicare delle terapie di varia natura alcune delle quali hanno una validazione come cure di buona efficacia mentre altre si

presentano, ad un'analisi comparativa con *trial* sviluppati per la loro valutazione, non più efficaci del placebo. È però da considerare, all'interno di un programma clinico individualizzato, che anche terapie di non provata efficacia possono svolgere da sole o in abbinamento ad altre, una funzione di sostegno e di ausilio. Dal punto di vista farmacologico è oggi possibile usare delle terapie di prima linea e, in caso di scarsa efficacia o di inefficacia, delle terapie più impegnative di seconda linea. Il razionale delle terapie consiste nello stabilizzare la funzione glutamatergica per lenire la sintomatologia carenziale o il *craving* presente, e questo è possibile sia con farmaci agonisti dei recettori nicotinici sia con sostanze non agoniste<sup>(9,10)</sup>. I farmaci prevalentemente usati sono medicinali a base di nicotina, il bupropione, la vareniclina e la citisina oltre a varie altre sostanze, impiegate come terapie di supporto sintomatologico, che possono variare da caso a caso.

Interessante è anche l'approccio delle terapie fisiche come i massaggi e le tecniche di rilassamento e l'esercizio-terapia che concorrono a sostenere il funzionamento corporeo non solo della componente muscolo-scheletrica, ma anche viscerale, e a sostenere il riequilibrio delle componenti funzionali endocrine alterate. Ancora sulle terapie non farmacologiche va segnalato che da non molto tempo si stanno anche impiegando le metodiche di stimolazione magnetica trans-cranica (TMS) per il trattamento del *craving* da tabacco e per ridurre il rischio di ricadute. Vi sono alcune interessanti esperienze ma su questo approccio è necessario un importante aumento della casistica e ulteriori lavori di ricerca. Ancora di interesse è l'ampia diffusione delle sigarette elettroniche e dei dispositivi con tabacco riscaldato e non bruciato che rientrano più propriamente negli interventi di riduzione del danno piuttosto che della cura. Sono modalità utili a ridurre il danno legato all'assunzione delle sostanze nocive delle sigarette, ma da un lato non vanno considerate come soluzioni uniche e definitive e dall'altro non sono ancora stati completati gli studi sulla presumibile minore tossicità che il loro uso può comportare e sul rischio che l'impiego di questi dispositivi si sommi al permanere del consumo di sigarette nel fumatore.

Dal punto di vista psicologico sono possibili interventi orientati alla modifica dei comportamenti e alla riduzione delle azioni automatiche, tra cui molto spesso rientra quella del fumare. Vi sono però anche degli approcci di carattere psicodinamico che affrontano tematiche di maggiore complessità tenendo conto che per diversi pazienti la modifica del comportamento tabagico, con la sua cessazione, costituisce una vera e propria modifica dell'identità e determina una riduzione importante sia delle fonti di piacere

sia dell'energia e dell'attivazione delle funzioni mentali alla quale il soggetto è ormai abituato da mesi o da anni. Inoltre, non raramente, il soggetto può essere portatore di patologie associate, come i disturbi dell'umore nei quali il fumo assume anche la funzione di auto-cura e quindi l'intervento psicoterapeutico, oltre a quello farmaco-terapeutico, diventa fondamentale. Anche per lavorare sul depotenziamento che deriva dalla riduzione o abbandono della cronica assunzione di nicotina per mezzo del fumo, è spesso necessario, oltre ad un aiuto sui comportamenti automatici e sulla modifica di abitudini e stili di vita, sostenere con appropriati interventi psicoterapeutici i processi di ridefinizione del proprio profilo e di parte, spesso importante, della propria identità.

Non va infine trascurata la possibilità che l'individuo, in uno sforzo soggettivo di bilanciamento tra i fattori a favore del proseguimento dell'abitudine tabagica con quelli a favore della cessazione, riesca autonomamente a cessare il fumo e a tollerare il *disconfort* legato allo stato carenziale iniziale e alla sintomatologia successiva, data dalla carenza secondaria o tardiva. Questo non solo ci segnala quanto l'autonomia della persona sia fondamentale e capace di orientare positivamente le risorse individuali, ma che anche resistere ai sintomi astinenziali e accettare il profondo cambiamento soggettivo che ne deriva non solo è possibile ma può in qualche situazione essere superabile senza ausili sanitari e psicoeducativi.

Tutte le sfumature legate ai diversi approcci teorici, gli *assessment* clinici e la costruzione di progetti di terapia personalizzata fanno parte del bagaglio della medicina delle dipendenze che ormai da molti anni ha elaborato le strategie di intervento e l'apparato dottrinale che permette di declinare le diverse metodologie e l'impiego dei molteplici strumenti esistenti.

## **Conclusioni**

Considerare il fumo di tabacco un comportamento problematico, spesso connotabile come una dipendenza e connesso al tentativo di aumentare le proprie capacità e funzioni mentali, consente di avere uno sguardo più articolato sul fenomeno e sulle possibilità di intervento. Infatti questa visuale permette alla popolazione e agli operatori sanitari di uscire da una logica lineare e semplicistica che considera l'iniziazione e la persistenza del fumo di tabacco come un processo che non incide in profondità sull'individuo e che consiste in un'abitudine facilmente modificabile sulla base di un atto volitivo. Con la stessa visuale si tende a ritenere che la cessazione del fumo

sia un'azione che si può basare principalmente sulle corrette informazioni e su un comportamento razionale. Tralasciando qui le riflessioni sulle complesse strategie di prevenzione, va evidenziato che un approccio globale che consideri il percorso biografico, l'economia del consumo di tabacco e il valore e i possibili significati che il soggetto può dare al suo uso è invece importantissimo per potere costruire sia delle ipotesi di prevenzione collettiva e individuale sia un progetto di cessazione realistico e rispettoso delle condizioni del paziente, oltre che realisticamente efficace. Come è stato sopra evidenziato, è molto importante tenere conto che oltre al superamento degli automatismi comportamentali del fumare, con cui la persona ha consapevolmente o, più spesso, inconsapevolmente cercato di potenziare le proprie capacità e funzioni fisiche e mentali, è necessario aiutare il soggetto a rimodulare le proprie aspettative e la rappresentazione di sé. Va però tenuto conto che il piacere che si prova fumando e la sensazione di ampliamento delle funzioni mentali difficilmente potranno essere dimenticate, essendo iscritte in una dimensione identitaria profondamente sintonica con i meccanismi di attivazione naturali presenti nell'individuo e in linea con le aspettative di potenziamento dell'umano che sono connaturate e rilevabili in moltissimi comportamenti, abitudini e culture del genere umano e che sono presenti in importanti progetti di carattere scientifico e sociale.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bilano V. Global trends and projections for tobacco use, 1990–2025: An analysis of smoking indicators from the WHO Comprehensive information systems for tobacco control. *Lancet* 2015; 385: 966–976.
2. Dani JA, De Biasi M, Cellular mechanisms of nicotine addiction. *Pharmacol Biochem Behav* 2001; 70:439-446.
3. Heishman SJ, Snyder FR, Henningfield JE. Performance, subjective, and physiological effects of nicotine in non-smokers. *Drug Alcohol Depend* 1993; 34:11-18.
4. Dani JA, Balfour DJ, (2011) Historical and current perspective on tobacco use and nicotine addiction. *Trends in Neurosciences* xx, 1-10.
5. Schelle K. Attitudes toward pharmacological cognitive enhancement. A review. In *Frontiers in Systems Neuroscience* 2014; 8: 1-14.
6. Prochaska J, Velicer WF. The transtheoretical model of health behavior change. *Am J Health Promot* 1997; 12:38-48.
7. Edwards R. ABC of Smoking Cessation. *BMJ* 2004; 328:217.
8. Fagerström K. Determinants of tobacco use and renaming the FTND to the Fagerström Test for Cigarette Dependence. *Nicotine Tob Res* 2012; 14:75-78.
9. Boffi R, Centanni S, Clavario P. Il tabagismo in Italia - Interventi per la smoking-cessation: il ruolo della farmacoterapia. [http://www.iss.it/binary/fumo/cont/Tabagismo\\_Consenso\\_5\\_maggio\\_2011;1:13.pdf](http://www.iss.it/binary/fumo/cont/Tabagismo_Consenso_5_maggio_2011;1:13.pdf)
10. Tindle HA, Shiffman S. Smoking cessation behavior among intermittent smokers vs. daily smokers. *Am J Public Health* 2011; 101:e1.

## TRATTAMENTO ENDOSCOPICO E TECNICHE LASER-BASED

*Giovanni Muto<sup>1</sup>, Gian Luca Muto<sup>2</sup>, Alessandro Giacobbe<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> S.C.D.U. Urologia Humanitas Gradenigo

Corso Regina Margherita 8, 10153 Torino

<sup>2</sup> S.C.D.U. Urologia Ospedale Careggi, Firenze

Mail: giov.muto@gmail.com

Parole chiave: *IPB*

*Laser*

*HoLEP*

*ThuVEP*

*PVP*

Keywords: *BPH*

*Laser*

*HoLEP*

*ThuVEP*

*PVP*

### **Riassunto**

Nell'ultimo decennio l'utilizzo del laser in chirurgia urologica è stata una rivoluzione che ha portato enormi vantaggi per i pazienti con una netta riduzione delle complicanze legate ai trattamenti tradizionali. Nel trattamento dell'adenomatosi prostatica (IPB) i vantaggi conseguibili con l'utilizzo del laser sono decisivi sia dal punto di vista del chirurgo sia dal punto di vista dei tempi di recupero e di degenza del paziente. Un intervento di enucleazione dell'adenoma prostatico eseguito con l'ausilio del laser Tullio o ad Olmio o di vaporizzazione con il Green light, consentirà al chirurgo di operare in tutta sicurezza e precisione grazie alla quasi totale assenza di sanguinamento e di necrosi del tessuto, minimizzando i rischi di errori, evitando di dover procedere a trasfusioni e riducendo nel complesso al minimo i traumi per il paziente. Tullio, Olmio e Green light sono i principali laser utilizzati dagli urologi moderni per asportare in modo mini invasivo adenomi prostatici anche di grandi dimensioni, laddove una volta si doveva

ricorrere a tecnica open. Questi tre laser sono diversi per lunghezza d'onda e potenza per cui hanno trovato un tipico campo di applicazione in svariate patologie dell'apparato urinario. E' possibile vaporizzare, vapo-resecare o enucleare l'adenoma prostatico in sicurezza, con minime perdite ematiche, breve periodo di cateterizzazione e ridotta durata del ricovero.

**Abstract**

In the last decade, the introduction of lasers has changed urological surgery. Laser technologies have decreased the complication rates compared to traditional treatments. Benign prostatic disease therapy was radically changed both for surgeons and patients with a reduction of recovery time and hospitalization. Thulium, Holmium lasers and Green light permit to enucleate the adenoma of the prostate very precisely and safely without major bleeding. This guarantees the minimal invasiveness to the patients without need for many transfusions especially as an alternative for treatment of large prostates. These three lasers are different in terms of physics and tissue response, thus, there are specific and typical implementations of these instruments in the clinical practice.

La terapia chirurgica per il trattamento dell'Ipertrofia Prostatica Benigna (IPB) è indicata quando il paziente non ha ottenuto adeguato beneficio da terapia medica o quando persiste elevato residuo post-minzionale (RPM). Inoltre esistono indicazioni assolute all'intervento chirurgico quali: ritenzione urinaria, infezioni urinarie ricorrenti, litiasi vescicale, diverticolo vescicale, ematuria da IPB, dilatazione alte vie urinarie da IPB. Attualmente sono varie e diverse le opzioni terapeutiche per trattare i pazienti affetti da IPB: dal trattamento chirurgico a quello endoscopico.

Nel caso di terapia endoscopica, inoltre, è possibile diversificare la scelta terapeutica in base alle diverse energie erogate (monopolare, bipolare o laser) che consentono di attuare tecniche di exeresi diverse.

La scelta della tecnica da adottare dipende dal volume dell'adenoma prostatico, comorbidità del paziente, limiti anestesiológicos, preferenze del paziente, tendenza ad accettare gli effetti collaterali legati alla tecnica chirurgica, disponibilità dello strumentario endoscopico e soprattutto l'esperienza del chirurgo con quel tipo di tecnica.

Il volume prostatico è senza dubbio il primo parametro da prendere in considerazione qualora si volesse porre indicazione a trattamento chirurgico dell'IPB. Per prostata di volume inferiore a 30 ml è indicato la Incisione endoscopica della prostata (TUIP) o la Resezione endoscopica della prostata (TURP). Se il volume della prostata è compreso fra 30 e 80 ml, la scelta terapeutica è più ampia. Infatti è possibile eseguire la TURP, l'enucleazione laser dell'adenoma prostatico, l'enucleazione bipolare dell'adenoma prostatico, la vaporizzazione laser, l'ablazione "con ago" trans-uretrale della prostata (TUNA), la terapia a microonde transuretrale (TUMT). Infine, se il volume della prostata è superiore a 80 ml è indicata l'adenomectomia con tecnica open, l'enucleazione con laser Olmio (HOLEP), l'enucleazione bipolare, l'enucleazione con laser Tullio (THULEP) o la TURP<sup>(1)</sup>.

Nonostante l'avvento di nuove tecnologie, l'intervento di TURP è rimasto per più di 9 decenni la pietra miliare per il trattamento dell'IPB. L'individuazione di un'alternativa più efficace e anche più sicura, è frequentemente ostacolata da limiti metodologici degli studi esaminati, tra cui la presenza di un follow-up inadeguato.

In una recente analisi di 20 studi clinici contemporanei con un follow-up di massimo 5 anni, la TURP ha dimostrato di aumentare il Qmax medio (+162%) e di diminuire l'IPSS (-70%), il punteggio QoL (-69%) ed il RPM (-77%)<sup>(2)</sup>. L'intervento di TURP offre risultati durevoli come dimostrato da

studi con un follow-up di 8-22 anni. Non ci sono dati simili sulla durata di qualsiasi altro trattamento chirurgico per l'IPB<sup>(3)</sup>.

La mortalità e la morbilità peri-operatorie si sono ridotte nel tempo, ma soprattutto quest'ultima rimane ancora considerevole (rispettivamente 0,1% e 11,1%). Il rischio di TURP syndrome è sceso all' <1.1%<sup>(4)</sup>. Dati di 10.654 TURP hanno riportato un sanguinamento che richiedeva trasfusione nel 2,9%<sup>(5)</sup>. Risultati analoghi di complicanze post TURP sono stati riportati da un'analisi di studi clinici contemporanei utilizzando la TUIP come comparatore: sanguinamento che richiede trasfusione 2% (0-9%), TURP syndrome 0,8% (0-5%), RUA 4,5% (0-13,3 %), tamponamento vescicale 4,9% (0-39%) e UTI 4,1% (0-22%)<sup>(2)</sup>. Le complicanze a lungo termine comprendono l'incontinenza urinaria (1,8% dopo TUIP rispetto al 2,2% dopo TURP), ritenzione urinaria e UTI, contrattura del collo vescicale (BNC) (4,7% dopo TURP), stenosi uretrale (3,8% dopo TURP vs. 4,1% dopo TUIP), eiaculazione retrograda (65,4% dopo TURP vs 18,2% dopo TUIP) ed ED (6,5% dopo TURP)<sup>(4)</sup>.

Il vantaggio della TURP bipolare (B-TURP) rispetto a quella monopolare (M-TURP) è quello di poter utilizzare durante la resezione, la soluzione fisiologica piuttosto che soluzioni isotoniche (glicina al 5% o sorbitolo e mannitolo) iperosmolare che possono essere causa di TURP syndrome da eccessivo riassorbimento. A differenza della M-TURP, durante la B-TURP, l'energia non viaggia attraverso il corpo per raggiungere una piastra cutanea, pertanto la B-TURP richiede l'utilizzo di una minor quantità di energia/tensione perché c'è una minore quantità di tessuto frapposto.

Sono stati riportati risultati da 40 trial clinici randomizzati (RCT)<sup>(6)</sup>. I primi risultati complessivi hanno evidenziato che non esistono differenze clinicamente rilevanti sull'efficacia a breve termine (fino a dodici mesi) (in termini di IPSS, QoL score e Qmax). Recentemente è stata condotta una metanalisi per valutare la B-TURP (confrontandola con la M-TURP). Sono stati inclusi 10 RCT (1870 pazienti) ed è stato concluso che il sistema B-TURP è equiparabile in termini di efficacia alla M-TURP. I risultati complessivi preliminari hanno concluso che non esistono differenze a breve termine (fino a dodici mesi) in termini di tasso di stenosi uretrale/BNC, ma la B-TURP è risultata migliore dal punto di vista della sicurezza peri-operatoria (riducendo il rischio di Turp Syndrome, tamponamento vescicale, trasfusioni, e migliorando i tempi di cistoclisi, cateterizzazione e ospedalizzazione)<sup>(6)</sup>. Dunque la B-TURP offre un'alternativa interessante

alla M-TURP in pazienti con LUTS da moderati a severi secondari a IPB, con efficacia simile ma con minore morbilità peri-operatoria.

### **Trattamenti laser**

Nell'ultimo decennio l'utilizzo del laser in chirurgia urologica è stata una rivoluzione che ha portato enormi vantaggi per i pazienti, con una netta riduzione delle complicanze legate ai trattamenti tradizionali. Nel trattamento dell'IPB, ad esempio, una resezione prostatica operata con l'ausilio del laser Thulium o ad Olmio o con il Green light, consentirà al chirurgo di operare in tutta sicurezza e precisione, grazie alla totale mancanza di sanguinamento e di necrosi del tessuto, minimizzando i rischi di errori, evitando di dover procedere a trasfusioni e riducendo nel complesso al minimo i traumi per il paziente.

Thulium, Olmio e Green light sono i principali laser utilizzati dagli urologi moderni per asportare in modo mini invasivo adenomi prostatici anche di grandi dimensioni, laddove una volta si doveva ricorrere al bisturi. Questi tre laser sono diversi per lunghezza d'onda e potenza per cui hanno trovato un tipico campo di applicazione in svariate patologie dell'apparato urinario. E' possibile vaporizzare, vapo-resecare o enucleare l'adenoma prostatico in sicurezza, con minime perdite ematiche, breve periodo di cateterizzazione e ridotta durata del ricovero.

Il LASER (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) sfrutta un fenomeno scoperto nel 1917 da Albert Einstein, la cosiddetta 'emissione stimolata' di radiazione. Le interazioni biofisiche laser-tessuto dipendono da caratteristiche del tessuto, vascolarizzazione del tessuto, caratteristiche del laser (Potenza/Energia - Lunghezza d'onda - Modalità di emissione).

I vari laser si differenziano per:

- 1) diverso mezzo attivo che contiene gli atomi da eccitare;
- 2) modalità di emissione;
- 3) lunghezza d'onda.

Il laser Tullio ha come mezzo attivo il Thulium YAG (Yttrium Aluminium Garnet), l'emissione della radiazione laser ha lunghezza d'onda di 2013 nm (cromoforo acqua), la modalità di emissione è ad onda continua, si possono utilizzare fibra side-firing e front-firing, la profondità di penetrazione è 0.4 mm, la profondità di coagulazione è 0.1 – 0.2 mm. E'

utilizzato con buoni risultati in vapo-resezione (ThuVaRP) e vapo-enucleazione (ThuLEP o ThuVEP).

Queste diverse tecniche hanno mostrato un'elevata sicurezza intra-operatoria negli studi randomizzati<sup>(7) (8)</sup> sia in pazienti con prostate di grandi dimensioni che in trattamento con anticoagulanti o con patologie della coagulazione. In una meta analisi di confronto fra ThuLEP e M-TURP, in cui sono stati presi in considerazione 9 studi e 3 trial randomizzati, la ThuLEP garantisce minor riduzione dei livelli di Hb nel postoperatorio, minor tempo di cateterizzazione, minori tempi di degenza, risultati funzionali a breve termine (12 mesi di follow-up) simili a TURP (Qmax, IPSS, PVR, QoL)<sup>(9)</sup>.

Il laser Olmio ha come mezzo attivo l'Holmium YAG, utilizza un'onda pulsata, l'emissione della radiazione laser ha lunghezza d'onda di 2123 nm (cromoforo acqua), si possono utilizzare fibra side-firing e front-firing, la profondità di penetrazione è 0.4 mm, la profondità di coagulazione 0.3-0.4 mm. E' utilizzato per ablazione, resezione (HoLRP) ed enucleazione (HoLEP). I vantaggi sono il basso rischio di sanguinamento e la possibilità di utilizzare una fibra pluriuso. È utile anche per la litotrissia dei calcoli vescicali associati a IPB, esiste una vastissima letteratura a riguardo. Ha anche però degli svantaggi, infatti l'enucleazione dell'adenoma prostatico con laser Olmio è una tecnica difficile ed è necessaria la morcellazione.

In una review di trials randomizzati su HoLEP versus TURP, HoLEP è superiore alla TURP rispetto a risultati peri-operatori e miglioramento dei sintomi, minor tasso di complicanze e re-intervento rispetto a TURP<sup>(10)</sup>. Inoltre, studi controllati randomizzati indicano che la HoLEP è efficace quanto l'adenomectomia con tecnica open in termini di miglioramento della minzione in caso di grandi volumi prostatici, con tassi di re-intervento simili dopo cinque anni (5% vs. 6,7%, rispettivamente).

Il laser KTP (Potassium titanyl phosphate)/LBO (lithium borate) ha come mezzo attivo il Neodimium YAG, ha un'onda continua, l'emissione della radiazione laser ha lunghezza d'onda di 532 nm (cromoforo emoglobina) e si utilizza solo con fibra side-firing. È utilizzato con buoni risultati in vaporizzazione pura (PVP), la profondità di penetrazione è 0.8 mm e la profondità di coagulazione 1-2 mm. I reali vantaggi nell'utilizzo di questo laser sono dati dalla facilità della tecnica di esecuzione e dal minimo sanguinamento (utile in caso di pazienti in TAO o terapia con antitrombotici). I limiti di questo laser sono in parte economici (fibra monouso), in parte

legati al fatto che non è indicata per prostate voluminose e che non consente di ottenere un esame istologico. In una metanalisi di 9 studi randomizzati e non, i risultati indicano che la PVP ha dimostrato la stessa efficacia di TURP (Qmax, PVR, QoL, IPSS) e offre vantaggi in termini di perdite ematiche, tasso di trasfusioni, perforazione della capsula prostatica, TURP syndrome, tempo di cateterizzazione, tempo di ospedalizzazione<sup>(11)</sup>.

I laser a Diodi sono un gruppo di laser che utilizzano diversi semiconduttori per generare radiazione laser con varie lunghezze d'onde: 940, 980, 1318, 1470 nm. Il cromoforo dipende dalla lunghezza d'onda. Sono pochi gli studi pubblicati in letteratura. Uno studio su 43 pazienti sottoposti ad enucleazione dell'adenoma prostatico con laser a diodi (ELEP) ha analizzato a 1 e 3 mesi post-intervento i dati su Qmax, IPSS, QoL score e PVR. La metodica ha dimostrato miglioramenti simili nei parametri clinici e sintomatici durante il follow-up a breve termine e gli autori concludevano che tale metodica è sicura e riproducibile nel trattamento dell'ostruzione delle basse vie urinarie, con minima perdita di sangue, breve tempo di cateterizzazione e ridotto periodo di ricovero. Sulla base del numero limitato dei dati presenti in letteratura, i risultati per la vapo-enucleazione laser a diodi dovrebbero essere valutati in RCT di qualità superiore<sup>(12)</sup>.

## **Conclusioni**

Il trattamento endoscopico con tecniche laser-based per il trattamento dell'IPB ha notevoli vantaggi in termini di minore perdita di sangue, ridotto tempo di cateterizzazione, breve periodo di ospedalizzazione, miglioramento dei parametri di svuotamento, sintomatici e urodinamici e più rapido ritorno alle "normali" attività.

E' fondamentale la conoscenza degli effetti del laser sul tessuto bersaglio.

Il chirurgo può offrire il miglior trattamento ad ogni paziente, indipendentemente da comorbidità o dimensioni della prostata.

In futuro è auspicabile l'utilizzo di sistemi laser che possano modificare la lunghezza d'onda in base all'indicazione.

## BIBLIOGRAFIA

1. Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C, Oelke M, Tikkinen KAO, Gravas S. *EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction*. Eur Urol. 2015; 67:1099-1109.
2. Ahyai SA, Gilling P, Kaplan SA, Kuntz RM, Madersbacher S, Montorsi F, Speakman MJ, Stief CG. *Meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement*. Eur Urol. 2010;58:384-397.
3. Reich O, Gratzke C, Stief CG. *Techniques and long-term results of surgical procedures for BPH*. Eur Urol. 2006; 49:970-978.
4. Madersbacher S, Marberger M. *Is transurethral resection of the prostate still justified?* BJU Int. 1999; 83:227-237.
5. Reich O, Gratzke C, Bachmann A, Seitz M, Schlenker B, Hermanek P, Lack N, Stief CG; Urology Section of the Bavarian Working Group for Quality Assurance. *Morbidity, mortality and early outcome of transurethral resection of the prostate: a prospective multicenter evaluation of 10,654 patients*. J Urol. 2008;180:246-249.
6. Mamoulakis C, Ubbink DT, de la Rosette JJ. *Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Eur Urol. 2009; 56:798-809.
7. Cui D, Sun F, Zhuo J, Sun X, Han B, Zhao F, Jing Y, Lu J, Xia S. *A randomized trial comparing thulium laser resection to standard transurethral resection of the prostate for symptomatic benign prostatic hyperplasia: four-year follow-up results*. World J Urol, 2014; 32: 683-689.
8. Xia SJ, Zhuo J, Sun XW, Han BM, Shao Y, Zhang YN. *Thulium laser versus standard transurethral resection of the prostate: a randomized prospective trial*. Eur Urol, 2008; 53: 382-389.
9. Tang K, Xu Z, Xia D, Ma X, Guo X, Guan W, Hu Z, Zhang X, Ye Z, Xu H. *Early outcomes of thulium laser versus transurethral resection of the prostate for managing benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of comparative studies*. J endourol 2014; 28:65-72.
10. Cynk M., *Holmium laser enucleation of the prostate: a review of the clinical trial evidence*. Ther Adv Urol. 2014; 6:62-73.
11. Teng J, Zhang D, Li Y, Yin L, Wang K, Cui X, Xu D. *Photoselective vaporization with the green light laser vs transurethral resection of the prostate for treating benign prostate hyperplasia: a systematic review and meta-analysis*. BJU Int. 2013; 111:312-323.
12. Hruby S, Sieberer M, Schätz T, Jones N, Zimmermann R, Janetschek G, Lusuardi L. *ERASER laser enucleation of the prostate: technique and results*. Eur Urol. 2013; 63:341-346.

## NEW TECHNOLOGIES IN MINIMALLY INVASIVE SURGERY FOR BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

*Francesco Porpiglia*

Division of Urology, Department of Oncology, University of Torino  
San Luigi Gonzaga Hospital  
Regione Gonzole 10, 10043 Orbassano  
Mail: porpiglia@libero.it

Parole chiave: *Ipertrofia prostatica benigna*  
*Chirurgia mini-invasiva*  
*ITIND*  
*Aquablation*  
*Adenomectomia prostatica robot-assistita*

Keywords: *Benign prostatic hyperplasia*  
*Minimally invasive surgery*  
*ITIND*  
*Aquablation*  
*Robot-assisted simple prostatectomy*

### **Riassunto**

Negli ultimi anni abbiamo assistito a una continua ricerca di soluzioni chirurgiche e nuovi *devices* in grado di ridurre l'invasività delle procedure consolidate per il trattamento dei sintomi (LUTS) da adenoma prostatico quali TURP e trattamenti endoscopici "*laser-based*". Fra i *devices*, l'iTIND (Temporary Implantable Nitinol Device) pare essere particolarmente promettente. Questo dispositivo, che viene inserito nell'uretra prostatica attraverso una cistoscopia standard e rimosso cinque giorni dopo mediante un semplice catetere, determina l'incisione dell'uretra prostatica e del collo vescicale riducendo così l'ostruzione cervico-uretrale e migliorando performance minzionale e qualità di vita del paziente senza compromissione di attività sessuale ed eiaculazione e con ridottissima morbilità. Parallelamente, le tecniche laparoscopiche robot assistite hanno fatto il loro ingresso nello scenario del trattamento dell'adenoma prostatico voluminoso, coniugando i vantaggi della

chirurgia mini-invasiva e l'efficacia dei trattamenti consolidati negli anni come l'adenomectomia prostatica. La magnificazione del dettaglio anatomico e la precisione della dissezione tipiche della chirurgia robotica hanno permesso lo sviluppo di una tecnica denominata "pure adenomectomy" in cui la via escretrice intraprostatica, normalmente asportata durante l'adenomectomia prostatica "open" viene completamente preservata consentendo la risoluzione dei sintomi minzionali e il mantenimento dell'eiaculazione. Infine, è recentissimo l'arrivo in Italia di una tecnica endoscopica "robot-assistita" che determina l'ablazione dell'adenoma mediante l'erogazione di un getto di soluzione salina ad alta velocità (detta Aquablation) e che sembra consentire ottimi risultati clinici a fronte di una ridotta morbilità. Grazie (anche) alle tecniche descritte, l'urologo ha la possibilità di offrire al paziente con LUTS da adenoma di prostata una terapia "su misura" e sempre meno invasiva per la risoluzione dei sintomi.

#### **Abstract**

In recent years we have assisted to a continuous search for surgical solutions and new devices able to reduce the invasiveness of established procedures to treat urinary symptoms (LUTS) caused by benign prostatic hyperplasia (BPH) such as TURP and "laser-based" endoscopic treatments. Among the devices, the iTIND (Temporary Implantable Nitinol Device) seems to be particularly promising. This device, which is inserted into the prostatic urethra through a standard cystoscopy and removed five days later by a simple catheter, determines the incision of the prostatic urethra and bladder neck, thus reducing cervico-urethral obstruction. iTIND permits to improve urinary function and quality of life of the patient without compromising sexual activity and ejaculation, with very low morbidity. At the same time, assisted laparoscopic robotic techniques have entered the treatment scenario of voluminous prostate adenoma, combining the advantages of minimally invasive surgery and the effectiveness of established treatments over the years such as prostatic adenomectomy. The magnification of the anatomical details and the precision of the dissection typical of robotic surgery have allowed the development of a technique called "pure adenomectomy" in which the intraprostatic urethra, normally removed during "open" prostatic adenomectomy is completely preserved allowing the resolution of voiding symptoms and maintaining ejaculation. Finally, Aquablation is a "robot-assisted" endoscopic technique that determines the ablation of the adenoma by delivering a jet of high-speed saline solution, allowing excellent clinical results together with a possible reduced morbidity. Thanks (also) to the described techniques, the urologist has the possibility to offer to the patient with BPH-related LUTS a "tailored" and less invasive therapy for the resolution of symptoms.

## Introduction

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a widely diffused condition in patients over 50 years old and represents the main cause of lower urinary tract symptoms (LUTS). There are a variety of interventional treatment options of BPH from that range from non-ablative techniques to resective techniques. Among them, transurethral resection of prostate (TURP), although developed in the 1920s, still remains the minimally invasive gold standard treatment for prostates < 80 ml, and remains an option in case of enlarged (> 80–100 ml) prostate glands<sup>(1,2)</sup>. However, this surgical approach is not devoid of complications such as bleeding, dilutional hyponatremia, retrograde ejaculation and an increased risk of infection<sup>(3)</sup>.

In particular, after surgery for BPH, men are frequently advised to expect dry orgasms due to retrograde sperm flow<sup>(4)</sup>. Rosen et al. studied the impact of surgical and medical treatments on ejaculatory dysfunction (EjD) in 5873 sexually active men with LUTS. They concluded that previous BPH-related surgery was the strongest predictor of dry ejaculation (OR 3.30,  $P < 0.001$ ). Indeed, compared to controls, BPH-related surgery was associated with twice the rate of dry ejaculation (67.4% v. 31.6%,  $P < 0.001$ ), together with pain or discomfort on ejaculation (36.4 v. 27.4,  $P < 0.05$ )<sup>(5)</sup>. Rates of EjD are reported up to 70%, mostly as retrograde ejaculation. Recently, a better understanding of ejaculation mechanisms has brought a greater awareness of the impact of EjD on patients' quality of life<sup>(6)</sup>. Sexual problems such as EjD have been associated with diminished life satisfaction, mood, and relationship quality, in a number of studies<sup>(7)</sup>. Moreover, the negative impact is not only reported about orgasmic function, but also fertility. Consequently, at a time when technological advances and alternative techniques to traditional surgery are being developed, ejaculation-preserving strategies have become an increasingly important outcome with a positive QoL impact<sup>(8)</sup>.

Among the innovative techniques to treat BPH-related LUTS, we will briefly review three of them, especially focussing on functional and sexual outcomes: temporary implantable nitinol device (TIND), robot-assisted pure adenectomy, and Aquablation.

## 1. Temporary implantable nitinol device (TIND)

*First generation device*<sup>(9)</sup>. The TIND is comprised of elongated struts and an anchoring leaflet all made of nitinol, a biocompatible super elastic shape-memory alloy widely used in the manufacture of medical devices. The total length of the device is 50 mm and its outer diameter is 33 mm, designed to cover the entire length of the prostatic urethra, from the bladder neck to a point proximal to the external urinary sphincter. The struts are designed in order to create prostate incisions anteriorly, at the five and seven o'clock positions. An anchoring leaflet prevents retromigration of the device. The tip of the device is covered by a soft plastic material in order to avoid any bladder injury while the tail of the device is anchored to a nylon wire for retrieval. This first generation device was discontinued in 2014.

*Second generation device*<sup>(10)</sup>. The second generation device has been called "iTind". It is currently available on the market. iTind is equal to the first generation one in size, but with some structural differences. First, only three struts are used, with double intertwined nitinol wires configured in a tulip shape. The struts formed are located at 12, five, and seven o'clock positions. In addition, the three intertwined wires connect together in the upper part of the device allowing it to exert action on the urethral mucosa at the bladder neck, avoiding potential injuries of the bladder mucosa and removing the need for a soft plastic cover. Other features of the second-generation device are similar to the previous version, including the anchoring leaflet, as well as the distal nylon wire for removal of the device (Figure 1).

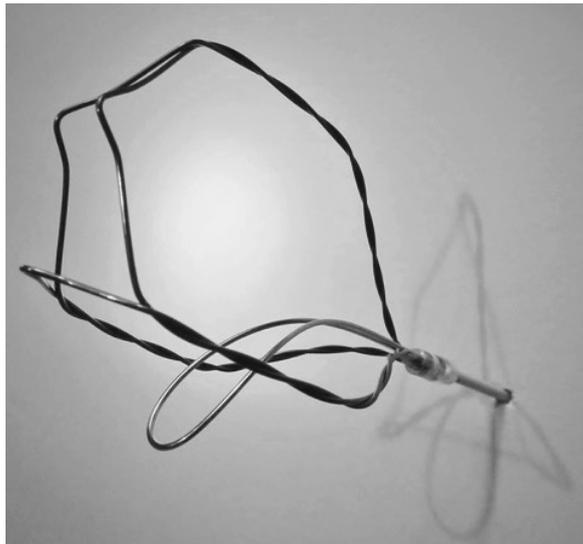
The radial force exerted by the struts cause ischaemic necrosis of the tissue, leading to bladder neck and prostatic urethra incision. The hypothesis is that these incisions "reshape" the prostatic urethra and the bladder neck, and reduce urinary flow obstruction caused by the prostatic tissue.

### 1.1 Current indications

Based on the current literature, patients presenting symptomatic BPH with an IPSS  $\geq 10$ ,  $Q_{\max} \leq 12$  ml/sec, prostate volume  $< 60$ -75 ml, were eligible for TIND implantation<sup>(11)</sup>.

Main contraindications are haemostatic disorders, neurogenic bladder and/or sphincter abnormalities, comprised renal function, history of

urethral strictures, post-void residual (PVR) volume >250 mL, urinary bladder stones, bladder cancer, active urinary tract infection and previous prostate surgery. Due to the characteristics of the device and the need of anchoring leaflet stay at six o'clock at the bladder neck, obstructive median lobe is also a contraindication for the TIND implantation<sup>(11)</sup>.



*Figure 1. The Medi-tate iTind (second generation device) in its expanded configuration. Longitudinal view. Note that this device has only three nitinol struts.*

*\*= anchoring leaflet, this should be placed at 6 o'clock at the level of bladder neck just above the veru montanum.*

## **1.2 Surgical procedure**

*TIND implantation*<sup>(9)</sup>. The procedure is performed under light IV sedation. In addition, an antibiotic prophylaxis is administered.

The patient is placed in a lithotomy position. A 22F standard cystoscope is gently inserted into the urethral meatus, and a urethro-cystoscopy is performed. The device, preloaded on a dedicated delivery system, is advanced into the bladder through the cystoscope sheath, and deployed inside the bladder. The device is then further manipulated under direct

visualisation, until the anchoring leaflet slides to its position at six o'clock distal to the bladder neck and the device is securely positioned within the bladder neck and the prostatic urethra. Finally, the bladder is emptied and the cystoscope is removed. No catheterisation is required.

*TIND removal.* At five to seven days after placement, the TIND is retrieved in an outpatient setting. The patient is placed in a lithotomy position and 20 mL lidocaine gel is applied to the urethral meatus. Urethroscopy is performed with a standard 22-F cystoscope, and the TIND is identified, retracted into the cystoscope sheath under visualisation, and then removed<sup>(9)</sup>.

The second generation device can be retrieved in an ambulatory setting under topical anesthesia with lidocaine gel. A 22F open-ended catheter is used to remove the device. The retrieval suture is inserted into the catheter lumen with the aid of a dedicated metallic semirigid double wire (Snare; Medi-Tate Ltd., Israel). Then, the catheter is advanced up the urethra, while the retrieval suture is held taut. When the catheter reaches the distal end of the device, the suture is pulled back, retracting the device into the lumen of the catheter. The catheter is then removed<sup>(10)</sup>.

### 1.3 Clinical results

*First generation device.* Our group reported the first clinical experience with TIND (MT 01 study) on 32 patients, and showed that the implantation of the device is feasible and safe in the treatment of LUTS related to BPH<sup>(9)</sup>.

Median IPSS was reduced from 19 at baseline to nine after 12 months (-45%), while the mean Qmax increased from 7.6 to 11.9 mL/s (+67%) (p values < 0.05). No patients required further treatment with medical therapy or surgery.

The QoL scores followed the same trend as the IPSS, with patients reporting a significant improvement, which remained stable at scheduled follow-ups over time.

These data suggested that TIND implantation positively affected the QoL of the patients, a key factor when assessing a new technology. After one year, the results were comparable, if not superior, to those of other minimally invasive procedures, even the most novel ones.

The same patients were followed until three years after surgery<sup>(12)</sup> showing encouraging results. 19 of the 32 patients were sexually active, none of whom reported ejaculatory dysfunction after TIND implantation.

*Second generation device.* The results of MT02 study, a one-arm, multi-center, international prospective study to assess the efficacy of second generation of MediTate (iTind), was recently published<sup>(10)</sup>. In the 81 patients enrolled, the mean (SD)  $Q_{\max}$  at the 12-month follow-up visit increased by 100% with respect to baseline and the mean IPSS urinary symptom scores decreased by 60%. No patients reported sexual or ejaculatory dysfunction and overall the safety profile was acceptable.

## 1.4 Conclusions

The implantation of TIND (both first and second generation) is feasible, safe, and effective in providing relief from BPH related symptoms, at least at 36 months follow-up, as witnessed by the low complication rate and the significant improvement of urinary flow, IPSS, and QoL scores. Sexual and ejaculatory functions are fully preserved.

## 2. Robot-assisted adenomectomy

When moderate-to-severe LUTS are caused by a BPH, in the case of enlarged (> 80–100 ml) prostate glands, a simple prostatectomy can be offered as an alternative to currently available transurethral techniques<sup>(13, 14)</sup>.

Open surgery is the oldest surgical approach for the simple prostatectomy<sup>(15, 16)</sup>. Over the past few years, minimally invasive surgical approaches have been implemented worldwide with encouraging results<sup>(17)</sup>. In 2002, the feasibility of laparoscopic simple prostatectomy was demonstrated by Mariano et al<sup>(18)</sup>. Since then, many authors have reported some advantages compared to open surgery, in terms of operative bleeding and post-operative stay, while maintaining comparable results in improving patients' LUTS and quality of life<sup>(19, 20)</sup>. Robot-assisted simple prostatectomy (RASP) was first described in 2008 by Sotelo et al<sup>(21)</sup>. Since then, a trend towards an increase in the number of robotic cases over time has been detected<sup>(17)</sup>. Despite these advantages, the technique has not gained large popularity, mostly because of the procedure's technical difficulty. With the widespread adoption of robotic surgery for prostate cancer, urologists became

familiar with robot-assisted radical prostatectomy (RARP), which may allow a smooth transition to RASP<sup>(22)</sup>. In 2015 a meta-analysis on outcomes of different approaches towards simple prostatectomy was conducted, including 764 patients from 27 studies. The study confirmed that both laparoscopic and robotic approaches yielded functional improvements in LUTS, similar to those of open surgery, together with less blood loss and shorter hospital stays<sup>(23)</sup>.

### **2.1 History of Madigan adenomectomy**

In 1974 a new technique of prostate adenomectomy was developed by Madigan et al. In 1990, Dixon et al<sup>(24)</sup> published in the Journal of Urology, the first experience using “Madigan prostatectomy technique”, a revolutionary work in the history of open simple prostatectomy. The procedure’s innovation was the preservation of an intact unopened urethra, with the rationale of reducing several postoperative problems, including hemorrhage, infection, requirement of a postoperative catheter and irrigation, incontinence, stricture formation, and loss of antegrade ejaculation. The goal of urethral preservation, basilar step of this surgical technique, was very difficult to reach, because of the thinner layer of the prostatic urethra without the support of muscle and spongy tissue together with the possible presence of an asymmetric enlargement of prostate adenoma. The peri-operative results of the technique are synthesized in Table 1.

As the advantages in terms of minimal invasiveness of laparoscopy over open surgery became diffusely well known, and with the technological evolution of extra-peritoneoscopic techniques, Quan et al.<sup>(25)</sup> introduced, in 2012, the laparoscopic Madigan prostatectomy (LMP). From May 2007 to October 2008, extraperitoneal laparoscopic prostate adenomectomy with urethra preservation was performed on 16 patients. The peri-operative results of the technique are synthesized in Table 1.

### **2.2 Robot-assisted pure adenomectomy**

Despite the several advantages, increased with the use of a laparoscopic approach, this technique has not gained widespread popularity, mostly because of the technical challenge involved in preservation of the prostatic urethra. Nowadays, the use of the robot-assisted surgery in performing

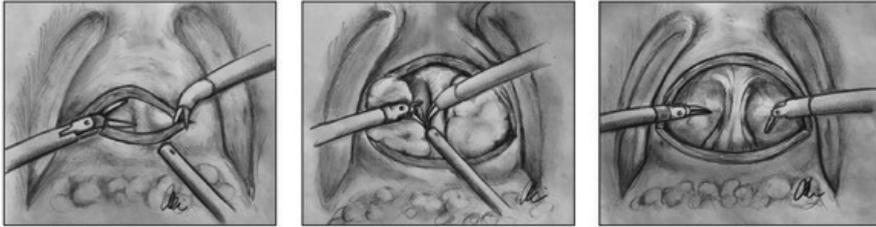
urethra-preservation techniques for prostate adenomectomy has gained favor, with the advantages of better visualization, dissection, and suturing, throughout this technically demanding procedure.

Study	Surgey	Patients, n	Age	Prostate volume, ml	Operative time, min	Open urethra rate, %	Estimated blood loss, ml	Cont. bladder irrigation rate, %	Catheterization time, days	Hospital stay, day	Transfusion rate, %	Short-term post-op complication rate, %	Post-op ejaculatory dysfunction rate, %
Dixon et al., 1990	Open	59	70 (53-90)	NA	40 (25-75)	27.1	NA	2.3*	2* (1-3)	3* (3-22)	1.6	3*	0*
Lu et al., 2005	Open	92	69 (55-79)	NA	105 ± NA	6.5	200 (50-290)	NA	4-6*	NA	9.8	NA	NA
Quan et al., 2011	Lap	16	65.2 ± 5.8	132.3 ± 21.9	111.8 ± 28.6	20 <sup>#</sup>	112.5 ± 47.8	0	3.1 ± 0.4	3.5 ± 0.8	0	0	0
Xie et al., 2014	Lap	36	71.7 ± 9.3	93.3 ± 14.8	101.7 ± 22.8	0	140.1 ± 81.5	0	3.3 ± 1.2	4.3 ± 1.2	2.8	33.4	0
Wang et al., 2018	Robot-assisted	27	64 (62-68)	82 (75-92)	169 (150-185)	26.9	235 (18-300)	3.8	1 (1-2)	3 (2-4)	0	26.8	0
Porpiglia et al., 2018	Robot-assisted	15	68 ± 6	167 ± 60	95 ± 27	20	200 ± 185	100 (for 24h)	3 (3-8)	4 (4-9)	0	0	0

Table 1. Overview of peri-operative and sexual function outcomes.

Data are reported as mean ± standard deviation or median (IQR). The results refer to the overall study population, unless otherwise stated. NA = not assessed; \* = data related to intact urethra group; <sup>#</sup> = described by authors as urethral lacerations.

The Italian group of Porpiglia et al. renewed recent interest in sparing the urethra by presenting their personal technique, the robot-assisted “pure” adenomectomy<sup>(26, 27)</sup>. From August 2017 to October 2017, 15 patients with large BPH (prostate volume > 80 mL), and significant LUTS underwent pure adenomectomy (Figure 2).



*Figure 2. Surgical steps for robot-assisted “pure” adenomectomy. A = A transverse, anterolateral incision of the capsule is made between the dorsal venous complex and the bladder neck. B = Once the left lobe is mobilized, a longitudinal incision is made at the level of the anterior commissure; the urethra is medialized by suction device and gently dissected from the left lobe. C = The whole adenoma is finally removed with the urethra spared inside the prostatic lodge.*

### **2.2.1 Surgical procedure**

A transperitoneal, RARP-like, six ports approach was chosen. After the prostate gland was prepared, a transverse, anterolateral incision of the capsule was made between the dorsal venous complex and the bladder neck. The cleavage plane between the surgical capsule and the adenoma was identified anteriorly and dissected at the level of prostate apex bilaterally. Prostate capsule was 3-0 barbed sutured and suspended to facilitate the adenoma enucleation. This step was performed by following the avascular plane of the surgical capsule, starting from the left lobe. Dissection proceeded anteriorly from the prostate apex to the lateral face of the adenoma to the bladder neck. Then, the posterior aspect of the surgical capsule was reached with a caudal-to-cranial dissection. Once the left lobe was mobilized, a longitudinal incision was made at the anterior commissure. The urethra was medialized by suction device and gently dissected from the left lobe. At the end of this step, the left lobe was removed. The procedure was repeated on the right. Finally, the whole adenoma was removed with the urethra spared inside the prostatic lodge. Hydro-distension test was performed to verify the urethral integrity. The prostatic capsule was then closed with two layers 3-0 barbed running suture.

### **2.2.2 Clinical results**

The peri-operative results of the technique are synthesized in Table 1. The technique was fully completed in 12 patients (80%). Bladder irrigation was stopped 24 hours after surgery. Catheterization time and

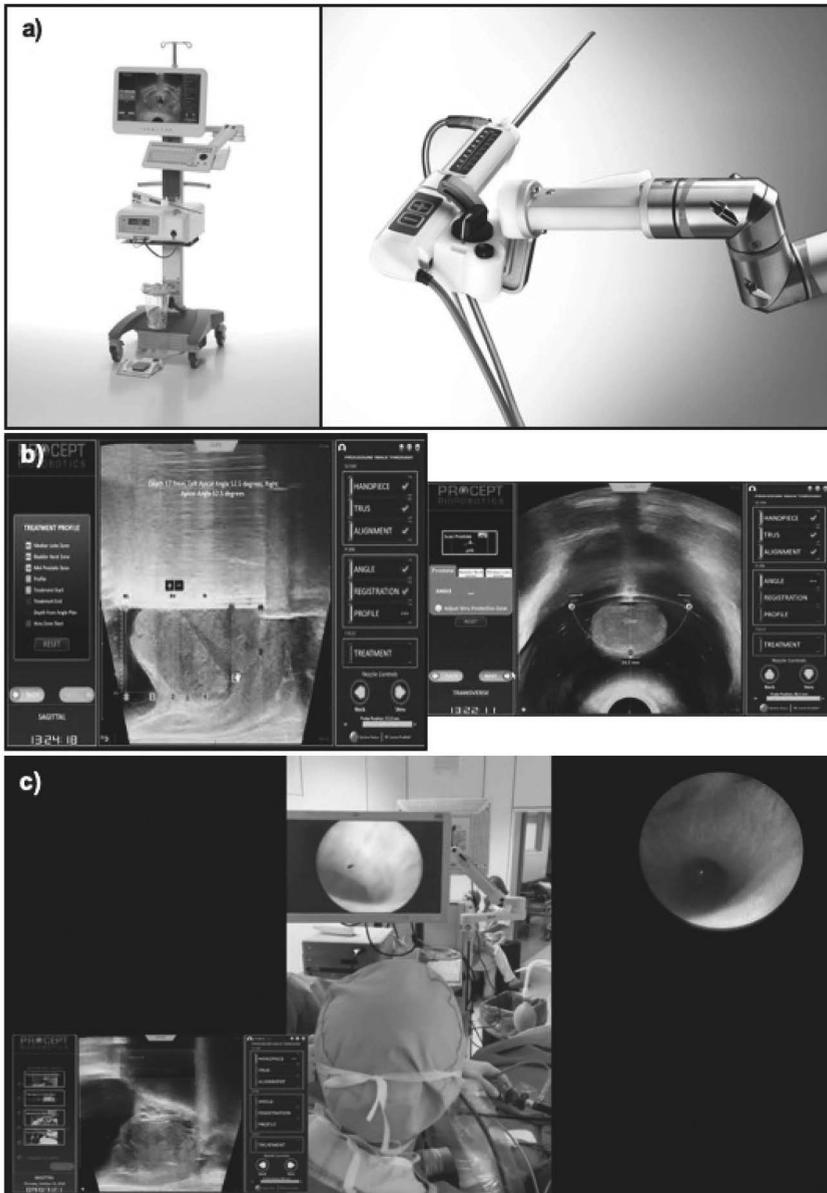
hospital stay were three and four days, respectively. No complications were recorded peri-operatively or at one-month follow-up. All the patients who were sexually active before the intervention (eight) resumed their activity within two weeks after surgery with ejaculation maintained in all. At one-month follow-up the “trifecta outcome” (combination of IPSS <8, Qmax > 15 ml/s, and no perioperative complications)<sup>(17)</sup> was reached in all patients.

### **2.2.3 Conclusions**

The minimally invasive urethra-sparing prostate adenomectomy seems to be a safe and effective surgery for symptomatic BPH patients with enlarged prostate. In particular, the robot-assisted procedure can duplicate its open and laparoscopic counterpart, when performed by surgical teams with sufficient expertise. Potential advantages of this technique include shorter catheterization time, less continuous bladder irrigation time, and preservation of antegrade ejaculation, maintaining a significant improvement of voiding function. To ultimately demonstrate these advantages, randomized controlled studies of comparison with the gold standard are urgently needed.

### **3. Aquablation**

Aquablation (PROCEPT BioRobotics, Redwood Shores, CA, USA), or water-jet ablation, combines real-time, multi-dimensional imaging, autonomous robotics and heat-free waterjet ablation for targeted, controlled and immediate removal of prostate tissue (Figure 3).



*Figure 3. a = Aquablation system conformal planning unit, console and handpiece. b = Aquablation system display on CPU. c = The Aquablation treatment is performed under ultrasound and transurethral endoscopic vision.*

### 3.1 Surgical procedure

The procedure is based on a robotically guided system that uses high-velocity water jets in order to ablate prostatic tissue, with real-time ultrasound guidance<sup>(28, 29)</sup>. The patient, under anesthesia, is placed in dorsal lithotomic position. The bladder is then accessed using the robotically guided handpiece, which accommodates the scope and the ablation probe, containing a sapphire nozzle used to direct a pressurized water jet<sup>(30)</sup>. Positioning is confirmed by using visual markers on a computer screen, and the urologist is able to plan the depth and angle of resection using the system software. The whole procedure is monitorized through real time biplanar transrectal ultrasound. Once the surgical mapping is completed, a high-speed jet of saline is delivered to the prostate at various flow rates, according to the depth of penetration needed. After the procedure, a correct hemostasis is obtained either via traction of the catheter balloon or by electrocautery<sup>(31)</sup>. A 3-way Foley catheter is placed and continuous bladder irrigation is started. The catheter is removed before the patient is discharged from hospital, usually the day after the procedure.

### 3.2 Clinical results

The first report of Aquablation from a prospective, double-blinded, multicenter, international, randomized study compared against TURP was previously reported with 6-month results (WATER study - NCT02505919)<sup>(28)</sup>. The study included men age 45–80 years with a prostate size between 30–80 cc (measured with transrectal ultrasound), moderate-to severe LUTS as indicated by an International Prostate Symptom Score (I-PSS)  $\geq 12$  and a maximum urinary flow rate (Qmax)  $< 15$  ml/s. One hundred eighty-one patients with BPH were assigned at random (2:1 ratio) to either Aquablation or TURP. Mean total operative time was similar for Aquablation and transurethral prostate resection (33 vs 36 min,  $p = 0.2752$ ) but resection time was lower for Aquablation (4 vs 27 minutes,  $p < 0.0001$ ). At 6 months patients treated with Aquablation and TURP experienced large I-PSS improvements. The prespecified study noninferiority hypothesis was satisfied ( $p < 0.0001$ ). Of the patients who underwent Aquablation and transurethral prostate resection 26% and 42%, respectively, experienced a primary safety end point, which met the study primary noninferiority safety hypothesis and

subsequently demonstrated superiority ( $p = 0.0149$ ). Among sexually active men the rate of anejaculation was lower in those treated with Aquablation (10% vs 36%,  $p = 0.0003$ ). Moreover, ejaculatory function scores on Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ)-EjD were stable after Aquablation but significantly worse after TURP ( $p = 0.0254$ ).

Recently, Gilling et al published the results of WATER study at 2 years of follow-up<sup>(29)</sup>. Focusing on functional outcomes, at 2 years, IPSS scores improved by 14.7 points in the Aquablation group and 14.9 points in TURP ( $p = .8304$ ). Two-year improvements in Qmax were large in both groups at 11.2 and 8.6 cc/s for Aquablation and TURP, respectively ( $p = 0.1880$ ). Sexual function as assessed by MSHQ was stable in the Aquablation group and decreased slightly in the TURP group. Surgical retreatment rates after 12 months for Aquablation were 1.7% and 0% for TURP. Over 2 years, surgical BPH retreatment rates were 4.3% and 1.5% ( $p = 0.4219$ ), respectively.

### **3.3 Conclusions**

Aquablation is an emerging technology that may provide a reasonable alternative for the treatment of BPH with promising short-term outcomes. The major strengths are its high-speed resection time and potential for preservation of sexual function. Future studies and long-term results from ongoing studies are required to secure its position and acceptance as a true rival to other minimally invasive surgical techniques and conventional TURP.

## REFERENCES

1. Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C, Oelke M, Tikkinen KAO, Gravas S. *EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction*. Eur Urol. 2015; 67(6): 1099-1109.
2. Fitzpatrick J. *Minimally invasive and endoscopic management of benign prostatic hyperplasia*. In “Campbell-Walsh Urology”, 9<sup>th</sup> Ed., 2008: 2803, Saunders, Philadelphia.
3. De Nunzio C, Lombardo R, Nacchia A, Deroma M, Alkhatatbeh H, Brassetti A, Tubaro A. *Young Academic Urologists' benign prostatic obstruction nomogram predicts clinical outcome in patients treated with transurethral resection of prostate: an Italian cohort study*. Minerva Urol Nefrol. 2018; 70: 211-217.
4. Rowland D, McMahon CG, Abdo C, Chen J, Jannini E, Waldinger MD, Ahn TY. *Disorders of orgasm and ejaculation in men*. J Sex Med. 2010; 7: 1668–1686.
5. Rosen RC, Fitzpatrick JM; ALF-LIFE Study Group. *Ejaculatory dysfunction in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia*. BJU Int. 2009; 104: 974-983.
6. McMahon CG. *Management of ejaculatory dysfunction*. Int Med J. 2014; 44: 123–124.
7. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. *Epidemiology of erectile dysfunction: results of the “Cologne Male Survey”*. Int J Impot Res. 2000; 12: 305–311.
8. Sturch P, Woo HH, McNicholas T, Muir G. *Ejaculatory dysfunction after treatment for lower urinary tract symptoms: retrograde ejaculation or retrograde thinking?* BJU Int. 2015; 115: 186–187.
9. Porpiglia F, Fiori C, Bertolo R, Garrou D, Cattaneo G, Amparore D. *Temporary implantable nitinol device (TIND): a novel, minimally invasive treatment for relief of lower urinary tract symptoms (LUTS) related to benign prostatic hyperplasia (BPH): feasibility, safety and functional results at 1 year of follow-up*. BJU Int. 2015; 116: 278-287.
10. Porpiglia F, Fiori C, Amparore D, Kadner G, Manit A, Valerio M, Nicolaas L, Ho BSH, Alonso S, Schulman C, Barber N. *Second generation of temporary implantable nitinol device for the relief of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: results of a prospective, multicentre study at 1 year of follow-up*. BJU Int. 2019; 123:1061-1069.
11. Bertolo R, Fiori C, Amparore D, Porpiglia F. *Follow-up of Temporary Implantable Nitinol Device (TIND) Implantation for the Treatment of BPH: a Systematic Review*. Curr Urol Rep. 2018; 19: 44.
12. Porpiglia F, Fiori C, Bertolo R, Giordano A, Checucci E, Garrou D, Cattaneo G, De Luca S, Amparore D. *3-Year follow-up of temporary implantable nitinol device implantation for the treatment of benign prostatic obstruction*. BJU Int. 2018; 122: 106-112.
13. Martin SA, Haren MT, Marshall VR, Lange K, Wittert GA; Members of the Florey Adelaide Male Ageing Study. *Prevalence and factors associated with uncomplicated storage and voiding lower urinary tract symptoms in community-dwelling Australian men*. World J Urol. 2011; 29: 179-184.
14. Naspro R, Gomez Sancha F, Manica M, Meneghini A, Ahyai S, Aho T, Fiori C, Vavassori I, Da Pozzo LF, Pansadoro V, Montorsi F, Herrmann TR. *From ‘gold standard’ resection*

- to reproducible 'future standard' endoscopic enucleation of the prostate: what we know about anatomical enucleation.* *Minerva Urol Nefrol.* 2017; 69: 446–458.
15. Freyer PJ. *A new method of performing perineal prostatectomy.* *Br Med J.* 1900; 1: 698–699.
  16. Millin T. *Retropubic prostatectomy; a new extravesical technique; report of 20 cases.* *Lancet.* 1945; 2: 693–696.
  17. Autorino R, Zargar H, Mariano MB, Sanchez-Salas R, Sotelo RJ, Chlosta PL, Castillo O, Matei DV, Celia A, Koc G, Vora A, Aron M, Parsons JK, Pini G, Jensen JC, Sutherland D, Cathelineau X, Nuñez Bragayrac LA, Varkarakis IM, Amparore D, Ferro M, Gallo G, Volpe A, Vuruskan H, Bandi G, Hwang J, Nething J, Muruve N, Chopra S, Patel ND, Derweesh I, Champ Weeks D, Spier R, Kowalczyk K, Lynch J, Harbin A, Verghese M, Samavedi S, Molina WR, Dias E, Ahallal Y, Laydner H, Cherullo E, De Cobelli O, Thiel DD, Lagerkvist M, Haber GP, Kaouk J, Kim FJ, Lima E, Patel V, White W, Motttrie A, Porpiglia F. *Perioperative outcomes of robotic and laparoscopic simple prostatectomy: a European-American Multi-institutional Analysis.* *Eur Urol.* 2015; 68: 86–94.
  18. Mariano MB, Graziottin TM, Tefilli MV. *Laparoscopic prostatectomy with vascular control for benign prostatic hyperplasia.* *J Urol.* 2002; 167: 2528–2529.
  19. Porpiglia F, Terrone C, Renard J, Grande S, Musso F, Cossu M, Vacca F, Scarpa RM. *Transcapsular adenomectomy (Millin): A comparative study, extraperitoneal laparoscopy versus open surgery.* *Eur Urol.* 2006; 49: 120–126.
  20. Porpiglia F, Fiori C, Cavallone B, Morra I, Bertolo R, Scarpa RM. *Extraperitoneoscopic transcapsular adenomectomy: complications and functional results after at least 1 year of follow up.* *J Urol.* 2011; 185: 1668–1673.
  21. Sotelo R, Clavijo R, Carmona O, Garcia A, Banda E, Miranda M, Fagin R. *Robotic simple prostatectomy.* *J Urol.* 2008; 179: 513–515.
  22. Vince R, Hampton L, Vartolomei MD, Shariat SF, Porpiglia F, Autorino R. *Robotic assisted simple prostatectomy: recent advances.* *Curr Opin Urol.* 2018; 28: 309–314.
  23. Lucca I, Shariat SF, Hofbauer SL, Klatte T. *Outcomes of minimally invasive simple prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis.* *World J Urol.* 2015; 33: 563–570.
  24. Dixon AR, Lord PH, Madigan MR. *The Madigan prostatectomy.* *J Urol.* 1990; 144: 1401–1403.
  25. Quan C, Chang W, Chen J, Li B, Niu Y. *Laparoscopic Madigan prostatectomy.* *J Endourol.* 2011; 25: 1879–1882.
  26. Porpiglia F, Fiori C, Bertolo R, Checucci E, Amparore D, Scarpa RM. *Robot-assisted "pure" adenomectomy for large prostate adenoma: Is it the way to solve the bladder outlet obstruction and maintain a normal sexual function?* *Eur Urol Suppl.* 2018; 17: e1979.
  27. Porpiglia F, Fiori C, Bertolo R, Checucci E, Amparore D, Scarpa RM. *A possible way to solve outlet bladder obstruction and maintain a normal sexual function in large prostate adenomas: Robot-assisted "pure" adenomectomy.* *J Urol.* 2018; 199(4S): e167–168.
  28. Gilling P, Barber N, Bidair M, Anderson P, Sutton M, Aho T, Kramolowsky E, Thomas A, Cowan B, Kaufman RP Jr, Trainer A, Arther A, Badlani G, Plante M, Desai M, Doumanian L, Te AE, DeGuenther M, Roehrborn C. *WATER: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial of Aquablation® vs Transurethral Resection of the Prostate in Benign Prostatic Hyperplasia.* *J Urol.* 2018; 199: 1252–1261.

29. Gillig P, Barber N, Bidair M, Anderson P, Sutton M, Aho T, Kramolowsky E, Thomas A, Cowan B, Kaufman RP Jr, Trainer A, Arther A, Badlani G, Plante M, Desai M, Doumanian L, Te AE, DeGuenther M, Roehrborn C. *Two-Year Outcomes After Aquablation Compared to TURP: Efficacy and Ejaculatory Improvements Sustained*. *Adv Ther*. 2019; 36: 1326-1336.
30. Faber K, de Abreu AL, Ramos P, Aljuri N, Mantri S, Gill I, Ukimura O, Desai M. *Image-guided robot-assisted prostate ablation using water jet-hydrodissection: initial study of a novel technology for benign prostatic hyperplasia*. *J Endourol* 2015; 29: 63–69.
31. Aljuri N, Gillig P, Roehrborn C. *How I do it: balloon tamponade of prostatic fossa following Aquablation*. *Can J Urol*. 2017; 24: 8937–8940.

## **PROGRESSI NEL TRATTAMENTO DELL'IPB: TERAPIA MEDICA**

*Paolo Gontero, Mattia Sibona*

Clinica Urologica Universitaria, Città della Salute e della Scienza di Torino,  
Ospedale Molinette  
Corso Bramante 88 - 90, 10126 Torino  
Mail: paolo.gontero@unito.it

Parole chiave: *Prostata*  
*Iperplasia Prostatica Benigna (IPB)*  
*Terapia farmacologica*

Keywords: *Prostate*  
*Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)*  
*Pharmacological therapy*

### **Riassunto**

L'ipertrofia prostatica è una condizione che interessa il 70% degli uomini con più di 50 anni. Mentre in alcuni però la prostata si "ingrosserà" senza dare alcun disturbo, altri svilupperanno sintomi minzionali di grado variabile. Gli obiettivi della terapia farmacologica sono due: 1. Alleviare i sintomi e 2. Prevenire l'insorgenza di complicanze (in particolare la ritenzione urinaria). Pertanto solo sintomi tali da creare disagio al paziente o a rischio di determinare complicanze (prostate molto voluminose) sono meritevoli di una terapia. I farmaci più utilizzati appartengono alla categoria degli "alfa-litici" ed agiscono "rapidamente" sulla prostata, "rilassandola" in modo da far fluire meglio l'urina. Possono provocare ipotensione o disturbi dell'eiaculazione in modo variabile. Altri invece hanno un'azione ormonale tale da ridurre il volume della prostata. Sono indicati pertanto solo in prostate di grosse dimensioni ed agiscono dopo alcuni mesi di terapia con possibili effetti collaterali sulla sfera sessuale. Curiosamente invece farmaci che migliorano la funzione sessuale quali il tadalafil, se assunti giornalmente, hanno la stessa efficacia degli alfa-litici. Quando, nonostante le terapie suddette, persistono sintomi di frequenza minzionale, possono essere utilizzati con cautela farmaci che "rilassano" la vescica

(anticolinergici). Infine esiste oggi sul mercato una pletera di composti che va sotto il nome di “fitoterapia”. Il meccanismo d’azione spesso è poco chiaro e la loro efficacia non dimostrata; possono trovare qualche indicazione in presenza sintomi lievi o in associazione ai farmaci “ufficiali”.

### **Abstract**

Benign Prostatic Hyperplasia is a highly prevalent condition, involving more than 70% of men older than 50 years. Anyway, while some men will be affected by prostate enlargement without significant complaints, in others urinary symptoms will be developed, with quality of life impairment. The aims of pharmacological therapy are: 1) improvement of symptoms; 2) prevention of the onset of complications (particularly acute urinary retention). Only moderate to severe symptoms and high - volume prostates (at higher risk for complications) with quality of life impairment, need pharmacological therapy. Alpha-blockers are frequently used, rapid-onset drugs, that contrast urinary symptoms by relaxing the smooth muscle layers of the bladder and the prostate. On the other hand, they can cause hypotension and ejaculatory dysfunction with variable incidence. Other drugs (5alpha-reductase inhibitors) have a hormonal effect by interfering with testosterone metabolism and reduce prostate volume after a few months of continuative therapy. They can also cause side effects related to the sexual function. More recently, tadalafil has demonstrated an alpha-blocker - similar activity in reducing the urinary symptoms. When storage symptoms persist after first-line therapies, anticholinergic drugs, that relax the muscular bladder wall, should be carefully utilized. Finally, a number of compounds also known as “phytotherapy” have been recently introduced. The mechanism of action is often unclear and their activity not demonstrated. They can be carefully used with caution in non-complicated, mild urinary symptoms, in association with traditional drugs.

## Introduzione

L'Iperplasia (o Ipertrofia) Prostatica Benigna (IPB) è una condizione patologica avente un'elevata prevalenza nella popolazione maschile oltre i 50 anni d'età. Si stima che fino al 70% della popolazione maschile oltre i 70 anni sia affetta da questa patologia, le cui origini sono a tutt'oggi piuttosto oscure<sup>(1)</sup>. I meccanismi causali che producono l'ingrossamento della ghiandola prostatica, infatti, non sono ancora stati compresi nel dettaglio. Attualmente, si ritiene che un ruolo cruciale sia attribuibile alla modificazione età-dipendente del metabolismo del testosterone: la ghiandola prostatica risente dell'azione degli ormoni androgeni in quanto il suo tessuto ne esprime ampiamente i recettori<sup>(2)</sup>. Più recentemente, è stato indagato il ruolo della infiammazione cronica prostatica e della predisposizione genetica, quali cause o concause dell'IPB<sup>(1,3)</sup>.

Di certo, è necessario sottolineare una chiara distinzione tra ingrossamento volumetrico della prostata (in termini tecnici: ipertrofia/iperplasia ghiandolare, IPB) e sintomi minzionali (abituamente definiti con l'acronimo inglese LUTS, Lower Urinary Tract Symptoms). Frequentemente attribuiti univocamente ad una sindrome avente come causa l'ipertrofia della prostata (il cosiddetto "prostatismo"), questi ultimi possono invece avere un'origine variegata e non sempre correlabile soltanto all'aumento di volume della ghiandola<sup>(4,5)</sup>. Possibili cause extra-prostatiche dei LUTS sono, fra le altre: le alterazioni intrinseche della vescica (come l'iperattività detrusoriale), le stenosi, o restringimenti patologici, dell'uretra, i calcoli dell'uretere distale, le infezioni urinarie, le neoplasie della vescica<sup>(6)</sup>. Inoltre, particolarmente per alcuni sintomi minzionali, come la nicturia, è rilevante il ruolo causale delle concomitanti patologie sistemiche, extra-urologiche, che affliggono il paziente: scompenso cardiaco, bronco - pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), sindrome delle apnee notturne (OSAS)<sup>(4)</sup>.

Ciononostante, per molti pazienti è vero quanto, abituamente, viene stabilito: la ghiandola prostatica tende a subire un processo di ingrossamento con l'aumentare dell'età (Benign Prostatic Enlargement, BPE), che è sostenuto da un processo di ipertrofia/iperplasia ghiandolare (Benign Prostatic Hyperplasia, BPH, o IPB nell'accezione italiana) e che si rende responsabile di una progressiva ostruzione al flusso d'urina (Benign Prostatic Obstruction, BPO), a sua volta correlato all'insorgere dei sintomi minzionali.

Nei casi peggiori, l'ostruzione urinaria si manifesta con quadri clinici avanzati, nei quali alla presenza di sintomi più o meno marcati e persistenti, si associa la presenza di patologiche alterazioni della via urinaria e di fenomeni degenerativi da intendersi quali complicanze tipiche dell'ostruzione "end – stage": dilatazione abnorme della vescica (vescica ipotonica/ipocontrattile), diverticoli vescicali, calcoli vescicali, dilatazione ed eventuale perdita di funzione dei reni e delle alte vie escrettrici (idronefrosi). Tali quadri clinici sono definiti dal nome di uropatia ostruttiva e uropatia ostruttiva complicata.

### **La terapia dell'IPB**

La terapia dell'IPB consta di un variegato armamentario terapeutico, che spazia dalla terapia comportamentale/modificazione dello stile di vita alle numerose e sempre più raffinate tecniche chirurgiche. Ogni strategia terapeutica possiede caratteristiche, potenzialità e limitazioni che la rendono indicata in momenti specifici della storia naturale della malattia.

Infatti, se l'andamento dei LUTS riferiti da un paziente può essere incostante nel tempo, con periodi di remissione e riacutizzazione periodica o rapidi peggioramenti della qualità di vita successivi ad un lungo periodo di sintomatologia più sfumata <sup>(6)</sup>, l'IPB è in generale da considerarsi una patologia progressiva ed età dipendente.

Ne consegue che le strategie terapeutiche fondate sulla modificazione dello stile di vita (regolazione ed eventuale restrizione dell'apporto idrico, educazione al controllo dello stimolo minzionale, calo ponderale, riduzione del consumo di sostanze stimolanti la vescica, come la caffeina) saranno indicate nei pazienti affetti da sintomi lievi e non complicati; al contrario, la chirurgia ad intento disostruttivo potrà essere proposta ai pazienti con sintomi da moderati a severi, "poor-responder" a precedenti trattamenti o affetti da uropatia ostruttiva complicata.

Al centro tra i due poli, un ruolo fondamentale è svolto dalla terapia farmacologica. Declinata mediante la prescrizione di farmaci, diversi tra loro quanto a razionale terapeutico e meccanismo d'azione, essa costituisce un perno attorno a cui ruota il trattamento dell'IPB. Spesso proposta come prima linea terapeutica, essa costituisce anche il metro di misura per la definizione dei pazienti "non-responder" e pertanto candidabili alla chirurgia. È lecito affermare che virtualmente ogni paziente affetto da LUTS sarà trattato con uno o più farmaci nel corso della propria vita.

Alla terapia medica dell'IPB vengono affidati essenzialmente due obiettivi:

1. Alleviare i sintomi minzionali, se essi impattano negativamente sulla qualità di vita dei pazienti.

2. Rallentare l'evoluzione della patologia, mitigandone gli effetti negativi sull'apparato urinario e, se possibile, prevenendo l'insorgenza delle complicanze dell'uropatia ostruttiva. Conseguentemente, è un obiettivo della terapia farmacologica anche la riduzione del tasso di pazienti che ricorrono alla chirurgia.

A questo scopo, due sono le grandi categorie nelle quali possono essere distinti i farmaci adatti al trattamento dell'IPB. Si tratta, peraltro, di una differenza di tipo concettuale, ovvero fondata su un diverso razionale terapeutico:

1. Farmaci "sintomatici", il cui obiettivo è il contrasto della sintomatologia minzionale, ma dai quali non ci si aspetta un significativo impatto sulla storia naturale della malattia.

2. Farmaci "disease modifiers", i quali, come si evince dal nome, hanno invece lo scopo di agire sui meccanismi tissutali responsabili della progressione della malattia, rallentandone l'evoluzione.

Diverse, infine, possono essere le modalità di somministrazione dei farmaci attivi contro l'IPB. Nei casi più lievi, può essere sufficiente la somministrazione di una monoterapia, ovvero una terapia farmacologica a base di una singola molecola, scelta tra quelle che maggiormente si adattano alle condizioni cliniche e alle esigenze del paziente. In casi più complessi, quando i sintomi non sono adeguatamente controllati da un solo farmaco, oppure quando venga riscontrata la presenza di fattori di rischio per la progressione della malattia, può essere indicata la prescrizione di una terapia composta da più molecole, diverse tra loro per meccanismo d'azione, al fine di aggredire la patologia sotto molteplici fronti. Quest'ultima modalità prende il nome di terapia di combinazione.

### **Farmaci alfa-litici**

I farmaci alfa-litici, o alfa-bloccanti, costituiscono un cardine della terapia farmacologica dell'IPB. Per comprenderne l'azione terapeutica, è necessario introdurre alcune brevi nozioni di neurofisiologia dell'apparato urinario.

I recettori adrenergici di tipo alfa costituiscono l'elemento terminale della via di segnalazione nervosa del sistema ortosimpatico. Essi sono in grado, infatti, di ricevere il segnale del neurotrasmettitore noradrenalina (NA) e di trasmetterlo alla cellula su cui sono espressi mediante l'attivazione di una cascata del segnale intracellulare<sup>(7)</sup>.

L'innervazione adrenergica dell'apparato urinario trae origine dai nervi ortosimpatici, originati dai segmenti T10 – L2 del midollo spinale, i quali, dopo aver fatto tappa a livello della cosiddetta “catena laterale dell'ortosimpatico”, danno origine alle fibre post – sinaptiche che si dirigono ai tessuti-bersaglio. Nel caso del basso apparato urinario, tali tessuti sono il muscolo vescicale (detrusore), il collo vescicale e la prostata.

I recettori di tipo alfa sono suddivisi in due grandi categorie<sup>(7)</sup>:

1. Recettori di tipo alfa1, espressi sia a livello vascolare (arterie periferiche) che urinario (vescica e prostata). Questi ultimi sono particolarmente rilevanti ai fini della terapia dell'IPB.

2. Recettori di tipo alfa2, espressi sia a livello del sistema nervoso centrale che dei tessuti periferici, dove esercitano un ruolo prevalentemente nella modulazione del segnale sinaptico.

I recettori di tipo alfa1, inoltre, non sono tutti uguali fra loro, ma differenziabili in sotto-categorie, diverse per distribuzione ed azione tissutale<sup>(8)</sup>:

1. Alfa1A: espressi prevalentemente a livello del tessuto connettivo e muscolare liscio della prostata e del collo vescicale; questi recettori sono responsabili della contrazione tonica delle cellule muscolari lisce della prostata. Il loro blocco farmacologico determina un “rilassamento” dello stroma prostatico e del collo vescicale.

2. Alfa1B: espressi a livello delle arterie periferiche; il loro blocco determina la diminuzione delle resistenze vascolari periferiche e dunque della pressione arteriosa.

3. Alfa1D: espressi a livello delle arterie periferiche e del muscolo detrusore; il loro blocco, unitamente ad una diminuzione del tono vascolare, determina prevalentemente un rilassamento della muscolatura liscia vescicale.

Il rilassamento della muscolatura liscia del basso apparato urinario, ed in particolare del complesso prostata/collo vescicale, mediato dal blocco dei recettori alfa1, è considerato il meccanismo d'azione principale attraverso il

quale i farmaci alfa-litici esercitano la propria azione terapeutica nei confronti dell'IPB. La diminuzione del tono muscolare liscio, infatti, determinerebbe la diminuzione consequenziale della resistenza al flusso di urina dalla vescica all'uretra e, dunque, il miglioramento della sintomatologia ostruttiva.

Così come diversi sono i recettori alfa1, oggetto delle terapie alfa – litiche, diverse sono le molecole a disposizione del clinico. Partendo da quelle di più vecchia data, ormai in disuso, almeno tre generazioni di alfa-litici sono state progressivamente sviluppate e registrate per l'utilizzo clinico<sup>(6)</sup>:

1. Prima generazione: inibitori non selettivi. Si tratta di alfa-litici attivi sia contro i recettori alfa1 che contro i recettori alfa2. Appartiene a questa categoria la fenossibenzamina, il primo alfa-litico utilizzato per la terapia dei LUTS.

2. Seconda generazione: inibitori alfa1-selettivi. Appartengono a questa categoria prazosina, doxazosina, terazosina e alfuzosina.

3. Terza generazione: inibitori alfa1A-selettivi (anche detti “superselettivi”). Appartengono a questa categoria tamsulosina e silodosina, le molecole più recenti e considerate più specifiche per la terapia dei LUTS.

I farmaci alfa-litici hanno dimostrato un profilo di efficacia, negli studi di confronto con placebo, alto ed omogeneo: è possibile arrivare ad affermare che tutti i farmaci alfa-litici sono efficaci, se somministrati alla dose corretta<sup>(9)</sup>. I farmaci alfa-litici, in particolare, sono efficaci nel diminuire significativamente i sintomi minzionali, il cui miglioramento è definito come diminuzione del punteggio del questionario IPSS (International Prostate Symptoms Score), e nel migliorare la qualità della vita dei pazienti<sup>(10)</sup>. Inoltre, essi sono in grado di determinare un aumento significativo del flusso urinario, con un miglioramento medio stimabile intorno al 20 – 25%<sup>(10)</sup>.

Al contrario, il profilo di tollerabilità non è il medesimo per tutti i farmaci alfa – litici, ed è una diretta espressione della selettività recettoriale di ciascuna molecola. I principali effetti avversi provocati dalla terapia con farmaci alfa-litici sono suddivisibili nelle seguenti due categorie:

1. Effetti sulla sfera sessuale. Il principale effetto avverso di questa categoria è l'eiaculazione retrograda, provocata dall'inibizione della contrazione del collo vescicale a causa del blocco dei recettori alfa1A. Tale effetto è tanto maggiore, quanto più il farmaco utilizzato è selettivo per il

sottotipo recettoriale alfa1A. La terapia con alfa-litici “superselettivi” (tamsulosina e, ancor di più, silodosina) espone al maggior rischio di sviluppo dell’effetto avverso.

2. Effetti vascolari: ipotensione ortostatica. Determinata dall’inibizione dei recettori alfa1B, essa è dunque più spiccata in corso di terapia con molecole di seconda generazione, poco selettive nei confronti dei diversi sottotipi recettoriali alfa1.

In estrema sintesi, il ruolo terapeutico dei farmaci alfa – litici potrebbe essere definito dall’inibizione del tono contrattile della muscolatura liscia del basso apparato urinario, mediata dal blocco dei recettori alfa1A. In un simile contesto, la strada tracciata con lo sviluppo di silodosina, il più recente e di gran lunga il più selettivo degli alfa – litici nei confronti dei recettori alfa1A (tanto da essere considerato da alcuni Autori l’unico vero alfa-litico “superselettivo”), costituirebbe la via maestra da seguire in futuro per la ricerca di nuove molecole. Tuttavia, il progresso delle conoscenze farmacologiche sembra dipingere un quadro più complesso, all’interno del quale “pattern” alternativi di segnalazione molecolare trovano spazio, suggerendo meccanismi d’azione non mediati (o non soltanto) dal rilassamento del muscolo liscio presente nello stroma prostatico <sup>(11)</sup>.

Nel frattempo, è necessario attenersi alle evidenze espresse dalle attuali linee guida europee in materia di IPB, che propongono la prescrizione dei farmaci alfa – litici a pazienti affetti da LUTS di entità moderata – severa <sup>(6)</sup>.

### **Inibitori della 5 alfa-reduttasi (5-ARI)**

Un razionale terapeutico del tutto diverso da quello proposto per i farmaci alfa – litici caratterizza la seconda, importante, categoria di molecole attive contro l’IPB. I farmaci inibitori dell’enzima 5alfa-reduttasi, infatti, agiscono a livello prostatico, interferendo con il metabolismo del testosterone<sup>(12)</sup>.

Come accennato poc’anzi, il metabolismo della prostata è dipendente dal testosterone, ormone sessuale prodotto dai testicoli. Gli effetti tissutali di quest’ultimo, tuttavia, non si manifestano direttamente, bensì dopo la sua trasformazione in di-idro-testosterone (DHT) ad opera della 5alfa – reduttasi, enzima espresso ad alti livelli nel tessuto prostatico <sup>(12)</sup>.

Due sono le isoforme, ovvero i diversi tipi, di 5-alfa-reduttasi, così come due sono le molecole utilizzabili in terapia:

1. Finasteride: inibisce l'isoforma 2 dell'enzima, espressa soltanto a livello prostatico.

2. Dutasteride: inibisce sia l'isoforma 2 che l'isoforma 1, espressa a livello prostatico e di alcuni tessuti periferici (come cute e fegato).

Il blocco di questo importante meccanismo di segnalazione ormonale determina la riduzione del volume prostatico (20 - 30% rispetto al volume baseline), conseguente a fenomeni di apoptosi cellulare ed atrofia tissutale<sup>(13)</sup>, e il dimezzamento del valore dell'Antigene Prostatico Specifico (PSA) nell'arco di 6 - 12 mesi di terapia continuativa<sup>(14)</sup>.

Somministrati in monoterapia, oppure in terapia di combinazione con alfa - litici, gli inibitori della 5alfa - reductasi sono in grado di alleviare i LUTS e rallentare la progressione dell'IPB, riducendo l'incidenza di complicanze (in particolare gli episodi di ritenzione urinaria acuta) ed abbassando il tasso di ricorso alla chirurgia<sup>(15)</sup>.

Queste caratteristiche, diversamente da quanto è possibile affermare nei confronti di altri farmaci, rendono i 5-ARI dei veri "disease modifiers", in grado non solo di mitigare i sintomi, ma anche di intervenire sulla storia naturale dell'IPB, rallentandone l'evoluzione.

Dando per assodati questi presupposti, e chiamando in causa, ancora una volta, le linee guida europee in materia di IPB, si evince come i 5-ARI siano indicati nel trattamento dei pazienti affetti da LUTS moderati o severi, associati alla presenza di fattori di rischio per la progressione della malattia e lo sviluppo delle sue complicanze<sup>(6)</sup>.

D'altra parte, il maggiore dei fattori di rischio per la progressione dell'IPB è proprio il volume della prostata stessa, con un cut - off dimensionale stabilito intorno ai 40 cc<sup>(16)</sup>.

Ancora, i 5-ARI possono conferire un significativo vantaggio terapeutico, quando somministrati in associazione ai farmaci alfa - litici, nei pazienti che hanno dimostrato una scarsa risposta alle monoterapie, contribuendo a raggiungere un soddisfacente controllo dei LUTS e riducendo il rischio di ricorso alla disostruzione chirurgica<sup>(17)(15)</sup>. L'associazione di alfa - litici e 5-ARI in pazienti ad alto rischio di progressione prende il nome di "terapia di combinazione".

Certamente, i 5-ARI non sono scevri da effetti collaterali, che ne limitano la tollerabilità. Tra di essi, in ragione del meccanismo d'azione di tipo antiandrogeno, spiccano quelli inerenti la sfera sessuale. Ridotta libido,

disfunzione erettile (DE) e, meno frequentemente, turbe dell'eiaculazione si associano con frequenza variabile alla terapia con 5-ARI. Raramente (1-2% dei casi) si può manifestare ginecomastia, ovvero ingrossamento e dolenzia delle ghiandole mammarie <sup>(14)</sup>.

Poiché il beneficio della terapia con 5-ARI si manifesta solo in caso di terapie continuative e di lunga durata, è necessario eseguire un'attenta selezione dei pazienti ed un buon counselling prescrittivo, ponendo l'accento sui possibili effetti collaterali e considerando che, nel caso di terapie di associazione, anche gli effetti avversi potrebbero risentire di un effetto cumulativo.

### **Anticolinergici e beta3-agonisti**

I farmaci anticolinergici (o antimuscarinici, cioè in grado di inibire il recettore muscarinico dell'acetilcolina), esercitano un'inibizione farmacologica della stimolazione parasimpatica della vescica. Anche in questo caso, è la neurofisiologia dell'apparato urinario a determinarne il razionale terapeutico: il muscolo vescicale, o detrusore, è infatti innervato dai nervi parasimpatici originanti dai segmenti S2, S3 ed S4 del midollo spinale, che, durante la minzione, producono la necessaria contrazione della vescica <sup>(18)</sup>.

I recettori muscarinici, a loro volta, sono suddivisi in 5 sottocategorie (M1-M5), delle quali la 2 e, soprattutto, la 3 sono quelle maggiormente espresse a livello del muscolo detrusore.

I farmaci antimuscarinici trovano indicazione, in monoterapia o in associazione, nel trattamento dei LUTS della fase di riempimento, o "irritativi": pollachiuria, urgency ed incontinenza da urgenza. Essi sono utili per il contrasto dell'eccessiva frequenza urinaria e dei fenomeni di urgency incontinenza che possono accompagnare l'ostruzione di causa prostatica <sup>(19-20)</sup>.

Intesi, almeno per quanto concerne l'IPB, prevalentemente in termini di associazione farmacologica con alfa-litici e/o 5-ARI, sono in grado di migliorare la qualità di vita dei pazienti, contrastando i sintomi "irritativi" che, per definizione, tendono a rispondere meno alla terapia di prima linea <sup>(20)</sup>.

A fronte di molteplici molecole disponibili sul mercato, aventi come capostipite l'ossibutinina, simile è il profilo di tollerabilità. Gli effetti avversi

più comuni, di entità modesta, sono rappresentati dalla secchezza delle fauci (fino al 15%) e dalla stipsi (4%). Inoltre, questi farmaci devono essere prescritti con cautela nei soggetti anziani (l'inibizione della stimolazione colinergica a livello del sistema nervoso centrale potrebbe determinare un peggioramento delle performance cognitive) e nei pazienti affetti da elevati residui vescicali post – minzionali (nei quali la riduzione della contrazione vescicale potrebbe teoricamente determinare un ulteriore peggioramento dello svuotamento vescicale, pur essendo basso il rischio complessivo di vera ritenzione urinaria acuta)<sup>(21)(22)</sup>.

Infine, un caso a sé è rappresentato dal mirabegron, unico esponente della categoria dei farmaci agonisti del recettore adrenergico beta3. L'attivazione di questo recettore, infatti, produce il rilassamento del detrusore vescicale e il conseguente aumento della capacità vescicale, senza tuttavia diminuirne la capacità contrattile<sup>(23)</sup>. Attuali evidenze scientifiche suggeriscono che il mirabegron sia efficace nel ridurre significativamente i principali LUTS di tipo “irritativo”<sup>(23)</sup>, tuttavia il quadro appare ancora piuttosto sfumato e meritevole di futuri approfondimenti.

### **PDE5 - inibitori: tadalafil**

I farmaci inibitori della fosfodiesterasi V (PDE5-I), aventi quale capostipite il sildenafil, sono noti per l'efficacia dimostrata nel trattamento della Disfunzione Erettile (DE). Il loro meccanismo d'azione, infatti, determina la dilatazione delle arteriole del pene mediante un fenomeno di inibizione enzimatica ed aumento della concentrazione dell'Ossido Nitrico (NO) a livello tissutale.

L'apparente lontananza della fisiologia peniena da quella del basso apparato urinario, tuttavia, non ha impedito l'emersione, in tempi recenti, di risultati scientifici interessanti. È stato infatti proposto che l'inibizione dell'enzima fosfodiesterasi, espresso, sotto varie isoforme, anche a livello del basso apparato urinario, possa determinare un miglioramento dei sintomi minzionali, mediato da una diminuzione della contrazione dell'apparato muscolare liscio e da una migliore ossigenazione tissutale<sup>(24)(25)</sup>.

Tadalafil, attualmente l'unica molecola di questa categoria ad aver ricevuto l'approvazione per la terapia dei LUTS, sembra dunque essere in grado di mitigare efficacemente, in tempi rapidi ed in misura non inferiore ai ben più celebri farmaci alfa - litici i sintomi dei pazienti affetti da IPB<sup>(26)</sup>. D'altra parte, i dati di follow – up a lungo termine sono attualmente carenti.

In attesa di fare maggiore luce sui meccanismi d'azione di questa molecola (recentemente, oltre all'effetto vasoattivo, è stata ipotizzata una riduzione dell'infiammazione cronica prostatica tadalafil – mediata), il trattamento combinato dei LUTS associati a turbe dell'erezione sembra essere il giusto contesto in cui collocare questa innovativa terapia.

## **Fitoterapia**

I composti fitoterapici sono preparati a base di erbe, radici, semi, frutti o pollini. Più frequentemente, vengono assemblati in composti, che contengono plurimi principi attivi, derivanti da fonti diverse.

Ad oggi, costituiscono un vero “boom” della farmaco – economia e inducono un giro d'affari milionario. A fronte della loro diffusione, tuttavia, spesso sono supportati da dati scientifici limitati.

In materia di IPB, il composto più diffuso, nonché il più studiato, è certamente l'estratto di *Serenoa Repens*. A questo prodotto di origine vegetale sono attribuite proprietà antinfiammatorie ed antiproliferative (inibizione non competitiva della 5 alfa – reduttasi, inibizione della ciclossigenasi, induzione dell'apoptosi cellulare), che, agendo a livello prostatico, ridurrebbero l'incidenza e la gravità dei LUTS. Tuttavia, una recente metanalisi di buona qualità non ha dimostrato l'esistenza di un significativo vantaggio terapeutico derivante dall'utilizzo di *S. repens* rispetto al placebo<sup>(27)</sup>.

Ad oggi, in definitiva, i pochi studi di buona qualità in nostro possesso non ci consentono di raccomandare con sicurezza l'utilizzo di prodotti fitoterapici in ambito clinico, né ci confortano adeguatamente in ciò che concerne la sicurezza e l'assenza di effetti avversi<sup>(28)</sup>. Ne consegue che tali prodotti debbano essere consigliati con cautela, in pazienti affetti da sintomi lievi e con complicati e senza rinunciare alla sorveglianza farmacologica ed alla registrazione tempestiva di qualsiasi effetto avverso.

## BIBLIOGRAFIA

1. Hellwege JN, Stallings S, Torstenson ES, Carrol R, Borthwick KM, Brilliant MH, Crosslin D, Gordon A, Hripcsak G, Jarvik GP, Linneman JG, Devi P, Peissig PL, Sleiman PAM, Hakonarson H, Ritchie MD, Verma SS, Shang N, Denny JC, Roden DM, Velez Edwards DR, Edwards TL. *Heritability and genome-wide association study of benign prostatic hyperplasia (BPH) in the eMERGE network*. Sci Rep. 2019;9:6077.
2. Anderson JB, Roehrborn CG, Schalken JA, Emberton M. *The Progression of Benign Prostatic Hyperplasia: Examining the Evidence and Determining the Risk*. Eur Urol. 2001;39:390-399.
3. Nickel JC. *Inflammation and Benign Prostatic Hyperplasia*. Urol Clin North Am. 2008;35:109-15.
4. Chapple CR, Wein AJ, Abrams P, Dmochowski RR, Giuliano F, Kaplan SA, McVary KT, Roehrborn CG. *Lower urinary tract symptoms revisited: a broader clinical perspective*. Eur Urol. 2008;54:563-569.
5. D'Silva KA, Dahm P, Wong CL. *Does this man with lower urinary tract symptoms have bladder outlet obstruction?: The Rational Clinical Examination: a systematic review*. JAMA. 2014;312:535-542.
6. Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C, Oelke M, Tikkinen KAO, Gravas S. *EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction*. Eur Urol. 2015;67:1099-1109.
7. Michel MC, Vrydag W.  *$\alpha_1$  -,  $\alpha_2$  - and  $\beta$ -adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate*. Br J Pharmacol. 2006;147:88-119.
8. Yoshida M, Kudoh J, Homma Y, Kawabe K. *Safety and efficacy of silodosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia*. Clin Interv Aging. 2011;6:161.
9. Djavan B, Chapple C, Milani S, Marberger M. *State of the art on the efficacy and tolerability of  $\alpha_1$ -adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia*. Urology. 2004;64:1081-1088.
10. Michel M, Mehlburger L, Bressel H-U, Goepel M. *Comparison of tamsulosin efficacy in subgroups of patients with lower urinary tract symptoms*. Prostate Cancer Prostatic Dis. 1998;1:332-335.
11. Barendrecht MM, Abrams P, Schumacher H, de la Rosette JJMCH, Michel MC. *Do  $\alpha_1$ -adrenoceptor antagonists improve lower urinary tract symptoms by reducing bladder outlet resistance?* Neurourol Urodyn. 2008;27:226-230.
12. Andriole G, Bruchofsky N, Chung LW, Matsumoto AM, Rittmaster R, Roehrborn C, Russel D, Tindall D. *Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5 $\alpha$ -reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia*. J Urol. 2004;172:1399-1403.
13. Rittmaster RS, Norman RW, Thomas LN, Rowden G. *Evidence for atrophy and apoptosis in the prostates of men given finasteride*. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:814-819.
14. Naslund MJ, Miner M. *A review of the clinical efficacy and safety of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors*

for the enlarged prostate. *Clin Ther.* 2007;29:17-25.

15. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K, Nandy I, Morrill BB, Gagnier RP, Montorsi F. *The Effects of Combination Therapy with Dutasteride and Tamsulosin on Clinical Outcomes in Men with Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia: 4-Year Results from the CombAT Study.* *Eur Urol.* 2010;57:123-131.
16. Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. *Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials.* *Urology.* 1996;48:398-405.
17. Montorsi F, Roehrborn C, Garcia-Penit J, Borre M, Roeleveld TA, Alimi JC, Gagnier P, Wilson TH. *The effects of dutasteride or tamsulosin alone and in combination on storage and voiding symptoms in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH): 4-year data from the Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) study.* *BJU Int.* 2011;107:1426-1431.
18. Chess-Williams R, Chapple CR, Yamanishi T, Yasuda K, Sellers DJ. *The minor population of M3-receptors mediate contraction of human detrusor muscle in vitro.* *J Auton Pharmacol.* 2001;21:243-248.
19. Kaplan SA, Walmsley K, Te AE. *Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia.* *J Urol.* 2005;174:2273-2276.
20. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. *Tolterodine and Tamsulosin for Treatment of Men With Lower Urinary Tract Symptoms and Overactive Bladder.* *JAMA.* 2006;296:2319-2328.
21. Höfner K, Burkart M, Jacob G, Jonas U. *Safety and efficacy of tolterodine extended release in men with overactive bladder symptoms and presumed non-obstructive benign prostatic hyperplasia.* *World J Urol.* 2007;25:627-633.
22. Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, Millard R. *Safety and Tolerability of Tolterodine for the Treatment of Overactive Bladder in Men With Bladder Outlet Obstruction.* *J Urol.* 2006;175:999-1004.
23. Sebastianelli A, Russo GI, Kaplan SA, McVary KT, Moncada I, Gravas S, Chapple C, Morgia G, Serni S, Gacci M. *Systematic review and meta-analysis on the efficacy and tolerability of mirabegron for the treatment of storage lower urinary tract symptoms/overactive bladder: Comparison with placebo and tolterodine.* *Int J Urol.* 2018;25:196-205.
24. Morelli A, Sarchielli E, Comeglio P, Filippi S, Mancina R, Gacci M, Vignozzi L, Carini M, Vannelli GB, Maggi M. *Phosphodiesterase Type 5 Expression in Human and Rat Lower Urinary Tract Tissues and the Effect of Tadalafil on Prostate Gland Oxygenation in Spontaneously Hypertensive Rats.* *J Sex Med.* 2011;8:2746-2760.
25. Giuliano F, Ückert S, Maggi M, Birder L, Kissel J, Viktrup L. *The Mechanism of Action of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors in the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Related to Benign Prostatic Hyperplasia.* *Eur Urol.* 2013;63:506-516.
26. Porst H, Oelke M, Goldfischer ER, Cox D, Watts S, Dey D, Viktrup L. *Efficacy and Safety of Tadalafil 5 mg Once Daily for Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia: Subgroup Analyses of Pooled Data From 4 Multinational, Randomized, Placebo-controlled Clinical Studies.* *Urology.* 2013;82:667-673.

27. Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, Stanke JU, Wilt TJ. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD001423.
28. Gontero P, Marra G, Soria F, Oderda M, Zitella A, Baratta F, Chiorino G, Gregnanin I, Daniele L, Cattel L, Frea B, Brusa P. *A randomized double-blind placebo controlled phase I-II study on clinical and molecular effects of dietary supplements in men with precancerous prostatic lesions. Chemoprevention or "chemopromotion"?* *Prostate.* 2015;75:1177-1186.

## **DALLE OMBRE ALLE MOLECOLE: EVOLUZIONE DELLA RADIOLOGIA**

*Lorenzo Bonomo*

Professore Ordinario a.r. di Radiologia - Università Cattolica Roma  
Via Luigi Bodio 97, 00191 Roma  
Mail: lorenzo.bonomo.md@gmail.com

Parole chiave: *Radiologia*  
*Diagnostica per immagini*  
*Biomarcatori*  
*Molecole*

Keywords: *Radiology*  
*Imaging*  
*Biomarkers*  
*Molecules*

### **Riassunto**

Dal 1895 anno della scoperta dei raggi X ad oggi la Radiologia ha vissuto e sta vivendo una evoluzione tumultuosa caratterizzata dall'avvento di nuove tecnologie quali l'ecografia, la TAC, la risonanza magnetica e la PET. Le ombre che avevano definito le prime immagini radiografiche sono state sostituite da immagini sempre più nitide e più piccole e attualmente stiamo vivendo un'altra rivoluzione caratterizzata dall'imaging cellulare personalizzato.

### **Abstract**

Since 1895, the year of the discovery of X-rays, Radiology has experienced and is experiencing a tumultuous evolution characterized by the advent of new technologies such as ultrasound, CT, MRI and PET. The shadows of the first images have been replaced by ever sharper and smaller images and we are currently experiencing another revolution characterized by personalized cellular imaging.

Partendo dall'8 Novembre 1895 quando la felice e geniale intuizione di Roentgen portò alla scoperta di "un nuovo tipo di raggi" desidero tracciare un excursus storico scientifico attraverso il quale chi mi ascolterà' possa comprendere come in poco più di cento anni si sia passati da ombre appena decifrabili a immagini sempre più precise e più miniaturizzate<sup>(1)</sup>.

La prima "ombra" è veramente l'ombra della mano di Berta Roentgen, la moglie di Wilhelm Conrad, la quale nel vedere l'immagine che le mostrava il marito rispose con una esclamazione "ho visto la mia morte" data l'associazione delle immagini scheletriche con l'idea della morte.

Era il 1895 e questa prima immagine medica aveva richiesto una immobilizzazione e un tempo di esposizione di 15 minuti: nasceva la Radiologia e la prima pubblicazione scientifica radiologica, ovviamente scritta da Roentgen, porta la data del 28 dicembre 1895 dal titolo " Eine Neue Art von Strahlen" (Una nuova specie di raggi). In questo lavoro Roentgen descriveva le proprietà di questa nuova specie di raggi.

All'inizio la notizia di questa scoperta, ovviamente con i tempi di allora, fa il giro del mondo ma queste radiazioni non sono ben capite creando molto scetticismo tra i colleghi di Roentgen, scetticismo in gran parte attribuibile all'invidia.

Queste radiazioni che attraversano i corpi e possono far veder le parti corporee nascoste interessano all'inizio il mondo profano più che il mondo scientifico e si svolgono veri e propri spettacoli o esperimenti in locali pubblici come uno dei primi organizzato in Toscana al cinema teatro Eden di Livorno. Anche il mondo della cultura alquanto incuriosito dedica parole a questa scoperta. Gabriele D'Annunzio scrive: "la gente ignora che dal 1896 la scienza è penetrata nell'ignoto mondo delle radiazioni...".

Ben presto però le applicazioni mediche di questi nuovi raggi si diffondono e aumentano sempre più; vanto della Sanità Militare Italiana è la notizia riportata nelle letterature internazionale della prima radiografia militare eseguita nel 1896 a Napoli nell'Ospedale Militare da parte del Dottor Giuseppe Alvaro che utilizzò queste radiazioni per localizzare i proiettili ritenuti negli arti dei soldati italiani che rientravano dalla campagna di Abissinia.

Nello stesso anno 1896 un fisico bolognese, Augusto Righi, ripete in Italia l'esperimento di Roentgen e pubblica i primi contributi italiani.

L'iniziale entusiasmo per l'uso incontrollato di queste radiazioni impiegate per scopi non scientifici scemò appena furono evidenti danni irreparabili quali ustioni o comparsa di tumori.

Nacque quindi la necessità in tutto il mondo di riunirsi in associazioni soprattutto per distinguersi da coloro che usavano i raggi x per fini non medici. Tra le prime società scientifiche c'è la SIRM (Società Italiana di Radiologia Medica) fondata il 5 gennaio 1913 a Milano mentre il primo congresso si tenne nell'ottobre dello stesso anno. Nel gennaio del 1914 nasceva La Radiologia Medica e nel primo fascicolo, che porta la data del 1 gennaio 1914, le immagini radiografiche del torace e dei segmenti scheletrici sono ombre assolutamente mal riconoscibili. In quegli anni la radiologia è essenzialmente toracica e scheletrica e l'impiego dei raggi X aumenta in maniera significativa durante la prima guerra mondiale soprattutto per documentare fratture, alterazioni scheletriche da congelamento e per localizzare schegge e proiettili.

Le applicazioni dei raggi X in tempo di guerra favoriscono lo sviluppo di nuove applicazioni in tempo di pace e soprattutto la necessità di esplorare altri organi completamente invisibili quali il tubo gastroenterico, l'apparato urinario e il sistema vascolare per non parlare del contenuto della scatola cranica.

Nasce la necessità di guardare anche altri organi ancora nascosti anche ai raggi X e così si cominciano ad usare composti resi radiopachi dall'inserimento di elementi ad elevato numero atomico, con particolari caratteristiche chimico fisiche, biologiche ed eventuale escrezione selettiva attraverso i maggiori emuntori: nascevano così i Mezzi di Contrasto e le prime ricerche sperimentali italiane in questo campo risalgono al 1896 quando a Padova viene per la prima volta radiografato un topo il cui tubo gastroenterico era stato opacizzato mediante introduzione di mercurio.

Nei primi anni del '900 all'estero si realizzano e si diffondono preparazioni pastose contenenti sali di bismuto subnitrito e bismuto subcarbonato.

In Italia Maragliano (1908) a Genova e Busi (1909) a Roma danno una definizione di pasto opaco standard. Queste sostanze sono tossiche e finalmente nel 1910 viene realizzato e utilizzato il solfato di bario non tossico. Ovviamente compaiono nella letteratura radiologica e farmacologica lavori sulle modalità di utilizzo di queste sostanze e sulle principali applicazioni cliniche ovviamente rappresentate dalla patologia gastrointestinale.

Un giovane radiologo italiano, allora venticinquenne, ebbe la intuizione di " verniciare" la mucosa gastrica proponendo un esame a doppio contrasto e pubblicando alcuni anni dopo questo metodo che però per problemi tecnici non trovò ampia diffusione: era il dottor Alessandro Vallebona che tanto doveva ancora dare allo sviluppo della Radiologia.

L'idea del doppio contrasto nello studio dello stomaco, del tenue e del colon fu ripresa tanti anni dopo alla fine degli anni 70 grazie a studi italiani di tanti colleghi tra cui Colagrande, Fanucci e Cittadini.

Un altro apparato oggetto di particolare attenzione da parte dei medici subito dopo la scoperta di Roentgen fu l'apparato urinario; nel 1896 un medico francese di nome Tuffier volle visualizzare il decorso dell'uretere per distinguere calcoli da calcificazioni extraurinarie e introdusse un catetere radiopaco per via ascendente. Già da allora Trieste si distingueva per il suo interesse per la radio urologia grazie a Massimiliano Gortan che nel 1904 presentò una casistica di patologia litiasica in una riunione medica triestina.

L'unica modalità di visualizzazione radiologica dell'apparato escretore urinario era rappresentato dalla pielografia ascendente così chiamata per differenziarla dalla discendente o meglio urografia che si affermò parecchi anni dopo grazie alla sintesi di preparati che introdotti per via ematica potevano essere escreti dal rene.

Tra i primi tentativi di assai debole opacizzazione delle cavità escretrici renali dopo iniezione endovena di una soluzione di ioduro di sodio diluito vanno citati in Italia quelli di Lenarduzzi e Pecco nel 1927. Soltanto grazie alle ricerche delle industrie chimiche quali Bracco, Schering e Guerbet si ottennero mezzi di contrasto con ridotta tossicità che favorirono la diffusione della urografia, relegando la pielografia ascendente a indagine di secondo piano divenuta poi del tutto obsoleta. Pioniere e artefice della promozione scientifica, culturale e societaria della Radiourologia a livello nazionale ed internazionale è stato Ludovico Dalla Palma.

Benché già negli anni 20 Dos Santos fosse riuscito a ideare l'aortografia trans lombare lo sviluppo della radiologia vascolare coincide con il miglioramento dei mezzi di contrasto e con la messa a punto e diffusione della tecnica ideata da Seldinger per la puntura percutanea dei vasi ed infine con la realizzazione negli anni 70 della angiografia digitale.

Parlare di radiologia vascolare italiana vuol dire parlare di due illustri colleghi che dopo essere stati all'estero ritornati in Italia hanno promosso la

diffusione della radiologia cardiovascolare: a Lucio Di Guglielmo e a Plinio Rossi va il doveroso e riconoscente ringraziamento della radiologia italiana.

Le abilità manuali acquisite dai radiologi vascolari favorirono lo sviluppo della radiologia interventistica dapprima limitata a procedure diagnostiche e successivamente a quelle terapeutiche. La ulteriore disponibilità di altre guide di imaging oltre alla fluoroscopia quali l'ecografia e la tac favorirono lo sviluppo di procedure interventistiche diagnostiche e terapeutiche fino ad allora impensabili.

Le prime pubblicazioni scientifiche di radiologia interventistica portano i nomi di Solbiati, Livraghi, Rossi, Passariello, Simonetti, Iaccarino solo per citare i primi, cui hanno fatto seguito tanti altri colleghi continuatori della radiologia interventistica.

Passano circa 80 anni dalla scoperta di Roentgen quando un'altra scoperta rivoluziona la Radiologia e dà l'avvio a un entusiasmante periodo che io ed altri colleghi della mia età abbiamo avuto la fortuna di vivere sin dall'inizio.

A differenza di quanto avvenuto nel 1895 quando un singolo uomo quasi per caso scoprì una nuova specie di raggi l'invenzione della TAC così come delle altre modalità di imaging per sezioni con cui lavoriamo quotidianamente è il risultato della ricerca e del lavoro di più persone. Tutte le tecniche di imaging per sezioni richiedono l'utilizzo di complessi algoritmi matematici con i quali ricostruire le immagini prodotte dalla interazione del corpo umano con energie diverse. Lo sviluppo dell'algoritmo originale spetta al matematico Cormack che con Hounsfield, il vero inventore della TAC, ricevette il premio Nobel per la Medicina nel 1979.

Come quelli della mia generazione ricorderanno gli anni 70 (ma non solo) sono stati gli anni dello strepitoso successo dei Beatles i cui dischi erano prodotti dalla società inglese EMI (Electrical and Musical Instruments) per la quale lavorava Hounsfield. Visto il successo dei Beatles e soprattutto gli enormi guadagni derivanti dalla vendita dei dischi la EMI decise di finanziare progetti a medio-lungo termine; uno di questi progetti fu affidato ad Hounsfield che nel 1968 realizzò un prototipo di TAC. La prima immagine clinica di una TAC cerebrale (le prime TAC erano soltanto per applicazioni cerebrali) fu presentata al British Institute of Medicine nel 1972 e nel 1973 nel British Journal of Radiology fu pubblicato il primo lavoro scientifico sulla TAC. Nel 1974 viene effettuata negli Stati Uniti nella Università del Minnesota la prima indagine TAC del corpo intero e nella realizzazione della TAC total body era stata fondamentale la collaborazione

di un neuroradiologo italiano Giovanni Di Chiro che poi nel 1977 fonderà la rivista *Journal of Computer Assisted Tomography*.

Che succede in Italia?

Nel 1974 viene installato a Bologna il primo tomografo nell'Ospedale Bellaria nella Neuroradiologia diretta dal professor Ruggiero e pochi mesi dopo ad Ancona nella Neuroradiologia diretta dal prof Salvolini.

Il 1976 è un anno importante per la TAC in Italia: l'inizio della attività clinica nei centri dotati di TAC coincide con la organizzazione di numerosi convegni, corsi d'aggiornamento, seminari dedicati a questa nuova metodica e contemporaneamente alla pubblicazione da parte dei primi lavori in tema di TAC realizzati da Radiologi Italiani.

Sempre nel 1976 una nuova TAC total body, in grado di eseguire due scansioni contigue dello spessore di 10 mm in 2 minuti e 30 secondi, viene installata nel Policlinico di Verona nell'Istituto diretto dal professor Pistolesi che insieme al suo gruppo e in particolare con il carissimo Carlo Procacci iniziano a studiare la patologia toracica e addominale con particolare attenzione al pancreas rimasto sino ad allora uno sconosciuto alle indagini radiologiche.

Nel 1978 compare su JCAT il primo lavoro italiano di TAC su argomento non neuroradiologico.

Le installazioni aumentano sempre più e alcune Scuole si caratterizzano per l'attività clinica, formativa e scientifica in particolari settori non esplorabili con le tecniche tradizionali: desidero ricordare tra queste Pavia per le prime applicazioni a livello cardiaco e L'Aquila per le possibilità di visualizzare strutture non ossee nelle principali articolazioni.

La TAC del torace che mi ha visto appassionato cultore ha sofferto all'inizio la bassa risoluzione spaziale e temporale delle apparecchiature di allora in grado di fornire solo ombre mal decifrabili delle strutture mediastiniche e del parenchima polmonare per poi con la evoluzione tecnologica degli ultimi decenni fornire immagini del parenchima simil istologiche e vascolari così precise da sostituire la angiografia .Per quanto riguarda la produzione scientifica oltre a tradizionali scuole radiologiche italiane quali quella Bolognese interessate alla patologia toracica va ricordato il contributo anche di non radiologi che utilizzando indagini radiologiche hanno contribuito grandemente allo sviluppo delle conoscenze cliniche e fisiopatologiche polmonari; tra questi sono da citare Luciano Gattinoni

intensivista di Milano e Massimo Pistolesi pneumologo prima a Pisa e poi a Firenze.

L'avvento delle TAC sempre più veloci e con sempre maggiore risoluzione spaziale ha risvegliato l'interesse dei Radiologi per lo studio del cuore e soprattutto delle coronarie ahimè perdute molti anni addietro a vantaggio dei cardiologi.

Possiamo dire che le ombre erano completamente scomparse e la introduzione nella pratica clinica della Risonanza Magnetica ci stava portando, per rispettare il titolo della mia lettura, verso le molecole. Tra le tante una delle caratteristiche della Risonanza Magnetica è quella di fornire importanti informazioni a livello cellulare e molecolare. La storia dello sviluppo dei principi fisici che poi portarono alla introduzione nella pratica clinica della RM è molto lunga iniziando nel 1920 con tappe importanti nel 1939 quando Rabi coniò il termine di risonanza magnetica nucleare, nel 1945 quando il fenomeno di risonanza venne misurato contemporaneamente ma con esperimenti concettualmente diversi e su sostanze differenti da due gruppi di ricercatori a Stanford e Boston diretti rispettivamente da Bloch e Purcell. Molti anni dopo nel 1972 e 1973 Lauterbur e Damadian furono i pionieri delle applicazioni in medicina della RM. Un altro ricercatore inglese Mansfield che condivise nel 2005 con Lauterbur il premio Nobel ottenne i primi risultati di imaging biologico.

In Italia dopo un avvio lento caratterizzato dalle prime installazioni a Milano e poi a Genova, Firenze, L'Aquila e Grottaferrata la diffusione divenne progressivamente più rapida per il sempre crescente interesse per la nuova indagine.

La ricerca italiana ha ottenuto rilevanti risultati oltre che in campo neuroradiologico nella diagnostica cardiovascolare, muscolo scheletrica e addominale.

Le prime immagini di RM erano assimilabili alle prime ombre radiologiche degli inizi del secolo scorso ma la evoluzione tecnologica, i campi magnetici di maggiore intensità, la sperimentazione di unità a 7 e 9 Tesla hanno aperto le porte a indagini non solo morfologiche di elevata risoluzione ma anche a indagini funzionali e alla comprensione di fenomeni molecolari alla base di numerose patologie umane.

L'avvento dell'imaging ibrido con la PET TAC e più recentemente con la RM PET ha rappresentato un ulteriore sviluppo verso conoscenze a livello sempre più cellulare; le possibilità di esplorare il metabolismo cellulare nelle

più diverse condizioni patologiche specialmente oncologiche ma non solo e associare le informazioni metaboliche a quelle anatomiche richiede livelli di conoscenze più ampi e più specifici di quelli che i Radiologi hanno avuto finora<sup>(2)</sup>.

Siamo prossimi a un'altra rivoluzione dell'imaging; non solo l'imaging cellulare in senso generico ma l'imaging cellulare personalizzato. L'associazione delle informazioni derivanti dall'imaging con quelle dei biomarcatori consentirà, con quali prezzi e quando non lo sappiamo, una medicina sempre più precisa, più personalizzata, e più preventiva.

*Chi si occuperà di questa nuova disciplina? Radiologi? Altri specialisti? Nuovi specialisti?*

Forse, in un futuro non troppo lontano potremo dire di esserci trasformati da Cacciatori di Ombre, così come definiti da Donizetti nel 1968, in esploratori di Molecole.

BIBLIOGRAFIA

1. Stefani P, Vannozzi F, Casi F. *L'avventura dei raggi X (1895-1995)*. Giorgi e Gambi, 1995, Firenze.
2. Husband J, Reznick R. *Imaging in Oncology*. Informa Healthcare, 2010, London.

## IL TEMPO DELL'UOMO NELLA VEGLIA E NEL SOGNO

*Roberto Mutani*

Professore Emerito di Neurologia, Università degli Studi di Torino  
Via Cherasco 15, 10126 Torino  
Mail: rmutani@unito.it

Parole Chiave: *Tempo vissuto*  
*Presente, passato, futuro*  
*Veglia, sogno*  
*Coscienza*

Keywords: *“Temps vècu”*  
*Present, past, future*  
*Wakefulness, dreaming*  
*Consciousness*

### **Riassunto**

Viene discusso il tema del “tempo vissuto” soggettivo, dal punto di vista nosografico e dei differenti stati di coscienza in veglia e in sogno. Viene esposta e adottata la presentificazione proposta da Agostino così come il ruolo dei “qualia” nel presente del passato. Viene sottolineata l'importanza delle emozioni nel presente del futuro indicata da Minkowski. Un breve accenno è dedicato al “tempo vissuto” nelle condizioni psicopatologiche. Vengono anche trattate le caratteristiche del “tempo vissuto” durante il sogno e sottolineato il ruolo della parasonnia RBD quale utile mezzo di investigazione specifica.

### **Abstract**

The issue of the subjective “temps vècu” is discussed from the point of view of the nosography and the different states of consciousness in wakefulness and dreaming. The basic presentification proposed by Agostino is followed as well as the role of “qualia” in the present of the past, and the role of emotions in the present of the future according to Minkowski. A brief hint is dedicated to the “temps vècu” in psychopathological conditions. The issue of the “temps vècu” during dreaming is also discussed and the role of the RBD parasomnia focused as a useful tool of investigation.

Per la sua formazione culturale e per il costante rapporto con il paziente, molte sono le cose che un medico può dire sul tempo. Quale neuropsichiatra, formatosi quando le due specialità erano ancora unite, tratterò di un aspetto specifico del tempo: quello percepibile nella modalità del suo scorrere nella soggettività dell'uomo in differenti stati di coscienza, quali la veglia e il sogno, e nella situazioni di salute e malattia.

Aristotele<sup>(1)</sup> riteneva che il tempo fosse la “misura del cambiamento”. I Greci distinguevano i diversi aspetti del tempo indicando come Chronos il tempo oggettivo e misurabile e come Kairos quello soggettivo, non misurabile e concernente il momento della decisione e della scelta<sup>(2)</sup>, il tempo quindi dei tempi e controtempi descritti nell'Ecclesiaste (Koelet): “Sotto il cielo ogni cosa ha il suo momento e ogni faccenda il suo tempo<sup>(3)</sup>...”.

Tale posizione dei Greci è stata ripresa nell'evoluzione successiva del pensiero che si è soprattutto soffermata sul tempo kairologico quale tempo soggettivo. Di massima importanza è stata l'elaborazione di Agostino: nelle “Confessioni” il vescovo di Ippona affronta il concetto del tempo passato, presente e futuro e inizia affermando che i tre tempi a rigore di logica non sembrano esistere. Infatti “...il passato non è più, il futuro non è ancora, il presente se fosse sempre tale sarebbe eternità in quanto per essere tempo deve tradursi in passato...”. Eppure, osserva Agostino, l'uomo percepisce i tre diversi tempi perché essi sono “i tempi dell'anima” e compongono tutti e tre il “tempo vissuto” nel presente. E conclude: “La memoria è il presente del passato, l'attenzione il presente del presente, l'attesa il presente del futuro”<sup>(4)</sup>. Il tempo è percepito quindi quale “distentio animi”, una dimensione psicologica nella quale tutto è solo presente.

Borges nelle “Altre Inquisizioni” si allinea alla presentificazione temporale agostiniana ma a essa aggiunge che il tempo ha un ruolo fondamentale, accanto a memoria e identità, nell'ambito della coscienza: “Il tempo è la sostanza di cui sono fatto, è come un fiume che mi trascina. Ma io sono il fiume”<sup>(5)</sup>. Il tempo è quindi parte integrante della coscienza, posto nell'interiorità dell'Io. E' questo un concetto proprio dei filosofi dell'esistenza e dello stretto rapporto fra il tempo e l'essere<sup>(6)</sup>, quale tempo vissuto.

Sul piano psicopatologico va citato l'ampio lavoro compiuto da Minkowski<sup>(7)</sup> e relativo all'approccio fenomenologico della percezione nell'uomo del tempo vissuto, sia in condizioni di salute che di malattia. Nella

descrizione del tempo vissuto sarà seguito, sulla base della fondamentale presentificazione di Agostino, l'indirizzo fenomenologico di Minkowski.

Prima di iniziare la suddetta descrizione, è opportuno ricordare che alcuni studiosi ritengono che il senso soggettivo del tempo sia un'illusione<sup>(8)</sup>. Altri ritengono, invece, che esso sia una realtà<sup>(9)</sup> dovuta a una funzione specifica del cervello progressivamente privilegiata sul piano evolutivo. Tale funzione avrebbe consentito il vissuto del prima e del poi e della serialità, producendo lo sviluppo della memoria, del linguaggio, del pensiero e dell'identità: in sintesi, la coscienza di ordine superiore quale sviluppo neuronale neodarwinistico<sup>(10)</sup>.

Sempre un'illusione? Forse, ma quale magnifica illusione!

## **Il Tempo vissuto in veglia**

### **Il presente del passato**

Nella presentificazione del passato è fondamentale la memoria e, in particolare, quella esplicita, dichiarativa, di tipo episodico, la memoria che consente la rievocabilità sia volontaria che involontaria. L'atto del rievocare è complesso in quanto comprende non solo gli aspetti cognitivi che riemergono, ma anche quelli emotivi associati al momento dell'esperienza che viene rievocata. Questa associazione determina la qualità emotiva del ricordo e il complesso cognitivo-emotivo, depositato nella memoria e poi rievocato, è stato denominato "qualia" da Edelman<sup>(10)</sup>. E' proprio la complessità della rievocazione a far sì che essa sia sempre una ricostruzione e, come tale, ogni volta e in misura variabile, modificata.

La rievocazione involontaria è spesso indotta da stimoli sensoriali e/o emotivi come quelli che compongono i "qualia": una voce, un sapore, un odore, un volto, una musica. Tratta dalla prime pagine della Recherche, è d'obbligo la citazione delle "maddalenine" di Proust, il sapore delle quali, inzuppate nel tè, suscita nello scrittore ormai adulto ricordi di infanzia<sup>(11)</sup>. Ritengo tuttavia ancora più ricca di significato la citazione di una struggente poesia di Pascoli, l' Aquilone, di massima potenza rievocativa degli odori, dei suoni e delle immagini. L'odore di viole all'inizio della primavera riporta alla memoria del poeta il periodo trascorso in collegio a "Urbino ventoso" ove, nei giorni di vacanza, i ragazzi facevano volare gli aquiloni. La visione dell'ondeggiare di questi ultimi nel vento si accompagna al ricordo delle

grida dei ragazzi e queste, a loro volta, diventano le voci dei compagni di “camerata” e, in particolare, quella del compagno morto prematuramente<sup>(12)</sup>.

E’ soprattutto la musica a rappresentare lo stimolo più potente di rievocazione involontaria. Tale azione è data dalla capacità, nel caso del riascolto di un brano musicale significativo, di richiamare alla mente, in modo immediato e pervasivo, gli antichi ricordi di quando e dove e con chi quella musica è stata udita e di ciò che essa ha rappresentato in termini affettivi e relazionali. La musica ci può così portare al confronto fra ciò che siamo e ciò che eravamo, al “The way we were” cantato dalla Streisand<sup>(13)</sup>.

Alla rievocazione sia volontaria che involontaria possono essere associate diverse emozioni o stati di animo. Vi sono infinite forme di nostalgia di luoghi, esperienze, periodi della vita, tutte con il desiderio, spesso velato di malinconia, di tornare a vivere un tempo passato<sup>(14,15)</sup>. Il rimpianto può comparire pensando a persone conosciute quando erano in vita. Il rimorso è uno stato d’animo doloroso relativo al ricordo di azioni o omissioni e associato a sentimenti di colpa.

### **Il presente del futuro**

Vari sono i sentimenti e gli stati di animo potenzialmente correlati alla presentificazione del futuro<sup>(7,16)</sup>.

L’attesa è un periodo di sospensione più o meno ansiosa del tempo in attesa, appunto, che il previsto futuro si diriga verso di noi diventando il presente. Il desiderio, spesso del possesso di un oggetto, e la speranza che qualcosa di lieto e bello si realizzi, sono sentimenti che ci proiettano positivamente verso il futuro. Ma a volte la speranza non è sufficiente: è necessaria la preghiera, laica o religiosa che sia. In essa il tempo viene intensamente vissuto in una condizione di totale sincerità con se stessi, raggiungendo così il massimo possibile del *gnothi seauton delfico*.

Talora gli stati d’animo correlati al presente del futuro si mischiano fra loro o succedono l’un l’altro. Uno spazio-tempo, prototipo perfetto di tale condizione, è stato creato dall’uomo nel XIII secolo quando, al II Concilio di Lione, la Chiesa stabilì ufficialmente l’esistenza del Purgatorio quale terzo regno dell’aldilà<sup>(17)</sup>. Mentre negli altri due regni il tempo non esiste in quanto sostituito dall’eternità, il Purgatorio è il regno del tempo in ogni variante del presente del futuro. Dante si attiene alla nuova dottrina della Chiesa e, infatti, descrive il Purgatorio quale spazio/tempo dapprima dell’attesa di

entrarvi, poi della speranza di uscirne presto e, infine, della continua preghiera affinché ciò avvenga<sup>(18)</sup>.

## **Aspetti di interesse medico**

### **Senescenza**

La senilità determina la fisiologica riduzione del presente del futuro, a vantaggio del presente del passato, gli avvenimenti del quale vengono spesso rievocati con conseguente tendenza a differenti ricostruzioni<sup>(14)</sup>.

Nel decadimento senile cognitivo patologico (demenza) si ha la riduzione di entrambi i presenti: è il “tempo senza tempo”, spesso associato alla scomparsa del tempo cronologico. Importante è l’osservazione in questi soggetti della persistenza di rievocabilità volontaria e involontaria dei ricordi qualora associati a qualia di elevato contenuto emotivo. Tali ricordi sono gli ultimi a scomparire<sup>(19)</sup>.

Numerosi sono gli esempi descritti in letteratura della rilevanza del suddetto fenomeno di persistenza mnesica su base emotiva. Famoso è l’epico discorso nell’*Enrico V* di Shakespeare pronunciato dal re ai suoi soldati subito prima della battaglia di Azincourt: è il discorso dei “pochi, felici pochi”. In loro il ricordo della partecipazione alla battaglia sarà sempre presente, anche in tarda età e anche se “i vecchi dimenticano” e ad ogni anniversario della battaglia mostreranno con orgoglio le loro ferite<sup>(20)</sup>. Sempre in Shakespeare, l’anziano re Lear diventa demente a causa delle avversità e tradimenti subiti e della perdita dei legami familiari. Ma nella sua demenza l’unica persona che ancora riconosce è quella che non lo ha mai tradito, la figlia Cordelia, con la quale immagina di reiniziare una nuova vita e, insieme, di “pregare, cantare, raccontare vecchie favole e ridere e, come spie di Dio, capire il mistero delle cose”<sup>(21)</sup>.

### **Psiconeuropatologia**

Nella depressione, non intesa quale semplice e spesso creatrice malinconia leopardiana, vi è una vera e propria patologia del tempo vissuto. Il futuro è scomparso e con esso i desideri e le speranze, esiste solo il presente nel quale viene rivissuto il passato insieme a sensi di colpa. L’attenuazione, spontanea o indotta dai farmaci, di tali sintomi con la ricomparsa di un barlume di speranza e la riduzione del senso di colpa relativo al passato, indicano un

inizio di miglioramento della condizione depressiva. All'opposto, nella mania il tempo vissuto accelera verso il futuro con sviluppo di progetti fantasiosi, grandiosi, irrealizzabili, illogici. Nella schizofrenia si ha la dissociazione del tempo vissuto che si dissolve, senza più alcuna correlazione fra passato, presente e futuro<sup>(7,14)</sup>.

Nell'epilessia del lobo temporale la disorganizzazione funzionale dei circuiti encefalici limbici, propria delle crisi temporali e delle aure, determina alterazioni temporanee della memoria. Esse possono essere erronei riconoscimenti di avere già vissuto in passato determinate percezioni sensoriali oppure, al contrario, sensazioni di estraneità rispetto alla percezione di luoghi o situazioni abituali<sup>(22)</sup>. E' pertanto la familiarità verso una situazione che viene erroneamente avvertita o altrettanto erroneamente negata (c.d. patologia della familiarità).

### **Condizioni generali di malattia**

Durante un accesso acuto di dolore il paziente vive totalmente concentrato sul tempo presente. Una patologia cronica è accompagnata dalla coesistenza dei tre tempi agostiniani: il presente viene vissuto nel rimpianto del passato e con scarsa o nulla speranza nel futuro. Vi è spesso associazione con sintomi depressivi<sup>(7,14)</sup>.

In condizione di malattia il tempo vissuto dal paziente si intreccia con il tempo vissuto da chi presta la cura. E' il tempo della cura nel quale agiscono due protagonisti formanti una diade che agisce nello stesso tempo oggettivo e misurabile, nello stesso *chronos* comune, ma nella quale vi sono due diversi tempi soggettivi. Ai fini di una condizione ottimale di cura, sia dal punto di vista del paziente che del curante, tali tempi devono il più possibile amalgamarsi fra loro e adattarsi l'uno all'altro<sup>(23)</sup>.

### **Il Tempo vissuto nel sogno**

Il sogno viene attualmente definito quale particolare stato di coscienza caratterizzato da esperienze cognitivo-sensoriali-emotive e autogenerato nel cervello.

La definizione sottolinea l'esistenza nel sogno di un particolare stato di coscienza, definito da Edelman<sup>(10)</sup> "coscienza primaria" e da Hobson<sup>(24)</sup> "protocoscienza", che non consente a differenza della coscienza di ordine superiore dell'uomo, basata sulla capacità semantica e linguistica, di essere

consapevoli di essere coscienti. Il sogno può manifestarsi anche nel sonno NREM ma, nell'intera presenza delle sue caratteristiche, si verifica solo nel sonno REM. Tali caratteristiche sono studiate, sia sul piano neurofisiologico che su quello neuropsicologico, mediante tecniche specifiche definite nell'ambito delle Neuroscienze. I parametri biologici del sonno REM sono dati dalla presenza dei movimenti oculari rapidi e di quelli respiratori, in assenza del tono muscolare e di ogni altra capacità di movimento. Il sonno REM si verifica soprattutto nella fase finale dell'intero sonno notturno, del quale la fase REM rappresenta nell'adulto circa il 20%.<sup>(25)</sup>

Nel corso del sonno si producono nel cervello variazioni importanti dell'attività metabolica e neurotrasmettitoriale<sup>(26)</sup>. In veglia quella metabolica è intensa e quella trasmettitoriale è caratterizzata dalla dominanza monoaminergica (NA, 5-HT, DA) e minima attività colinergica (ACh). Sia l'attività metabolica che monoaminergica si riducono con l'addormentamento e l'approfondimento del sonno NREM. Il passaggio alla fase REM è segnato dalla riattivazione metabolica associata al crollo monoaminergico e al potenziamento colinergico.

Le suddette modifiche proprie del sonno REM determinano attivazioni e disattivazioni di diverse aree cerebrali con conseguenze rilevanti di tipo neurofisiologico e neuropsicologico<sup>(24,26)</sup>. Sul piano neurofisiologico si ha l'abolizione del tono muscolare e di ogni tipo di movimento (a parte quelli respiratori e la comparsa dei movimenti oculari rapidi). Sul piano neuropsicologico l'attivazione della corteccia visiva determina le allucinazioni visive del sogno, la disattivazione della corteccia frontale l'assenza della consapevolezza di stare sognando e il deficit del ragionamento logico e della memoria a breve termine. La disattivazione della corteccia parietale produce alterazioni percettive spaziali e temporali, quella del giro cingolato posteriore il deficit della capacità di rievocazione. L'attivazione delle aree limbiche produce l'intensa attivazione emozionale comune nel sogno. Tali dati di localizzazione di attivazione/disattivazione sono confermati da indagini EEG e PET nel corso del complesso REM/sogno<sup>(24)</sup>.

Il sogno ha pertanto un contenuto alogico, acronico, atipico, con alterato giudizio di realtà e allucinazioni visive. In sintesi, il sogno ha le caratteristiche di una condizione ripetitiva mentale di tipo psicopatologico, temporanea in quanto cessa con il cessare della fase REM e la scomparsa del suo assetto neurotrasmettitoriale. Di tale condizione psicopatologica transitoria innumerevoli sono gli esempi forniti dalla arti visive (ad es. i

quadri di Dali) e letterarie (ad es. il contenuto dei due libri su Alice di Lewis Carroll)<sup>(13)</sup>.

Tali caratteristiche del sogno ci dicono, tuttavia, poco sul vissuto temporale durante il sogno. La moderna clinica del sonno offre la possibilità di qualche approfondimento in una condizione patologica del sonno, denominata RBD (Disturbo comportamentale del sonno REM)<sup>(27)</sup>. Si tratta di una rara parasonnia, cioè un disturbo caratterizzato da fenomeni indesiderati prevalentemente motori che avvengono nel sonno REM. Essa interessa lo 0.5% della popolazione generale, più frequente nei maschi e dopo i 50 anni. La sua comparsa indica la possibilità di una frequente evoluzione sintomatologica verso il Morbo di Parkinson. Lo RBD è caratterizzato da episodi di disinibizione motoria nel sonno REM, con possibilità di agire realmente (e non solo fittiziamente) il contenuto del sogno in modo congruo e isomorfo.

In tali pazienti l'applicazione delle tecniche video-EEG di registrazione del sonno offre la possibilità di indagare sul vissuto temporale del sogno mentre esso si verifica. Presso il Centro del Sonno dell'Università di Torino alle Molinette abbiamo esaminato un paziente affetto da RBD<sup>(28)</sup> mediante anamnesi e visita neurologica della durata totale di circa 40 minuti e implicante una parziale svestizione. Dopo qualche giorno il paziente è stato sottoposto a registrazione notturna video-EEG al termine della quale ha detto di avere sognato la visita eseguita in precedenza. In particolare durante la fase REM il paziente in pigiama ha agito il sogno con movimenti orali e gestuali riferiti alla parte anamnestica della visita e indicativi delle risposte fornite alle varie domande. In seguito sono comparsi gesti allusivi, sostitutivi della slacciatura della cintura, sbottonatura della camicia e tentativi di abbassarsi i pantaloni. L'agito del contenuto del sogno ha avuto una durata di 1 minuto nel corso del quale il paziente ha sintetizzato quanto era avvenuto nel vissuto dei 40 minuti della precedente visita.

L'elemento principale emerso attraverso la "finestra" permessa dalle tecniche di neuroscienze sul RBD è dato da un evidente fenomeno di abbreviazione, sintesi e compressione temporale del tempo vissuto, associati a contenuti sostitutivi e allusivi. Se ciò fosse confermato su vari soggetti affetti da RBD, vi sarebbe un pieno accordo con quanto immaginato e descritto da Freud, relativo al lavoro onirico psicodinamico comprendente processi di condensazione, simbolizzazione e spostamento<sup>(29)</sup>.

Non sempre le due culture, quella neuroscientifica e quella psicomodinamica, sono andate d'accordo sulle caratteristiche del sogno, non consentendone così un'interpretazione globale e univoca. Forse proprio il sogno potrà essere vantaggiosamente utilizzato quale utile ponte di comunicazione e integrazione fra le due diverse culture.<sup>(30)</sup>

## BIBLIOGRAFIA

1. Aristotele. *La Metafisica*. Edizione italiana a cura di C.A.Viano, Utet,1974.
2. Ioli R.. *Chronos, Kairos, Aion, eterno ritorno*. Zanichelli Aula di Lettere, 2016, Bologna.
3. Ecclesiaste. *La sacra Bibbia*. Marietti, 1966, Casale Monferrato.
4. Sant'Agostino. *Le Confessioni*. Oscar Mondadori, 199, Milano.
5. Borges JL *Altre Inquisizioni*. Feltrinelli, 2009, Milano.
6. Heidegger M. *Essere e Tempo*. Longanesi, 2005, Milano.
7. Minkowski E. *Il Tempo vissuto*. Einaudi, 2004, Torino.
8. Rovelli C. *L'ordine del Tempo*. Adelphi, , 2017, Milano.
9. Benini A. *Neurobiologia del Tempo*. Raffaello Cortina, 2017, Milano.
10. Edelman G. *Neural Darwinism*. Basic Books, 1987, New York.
11. Proust M. *La Ricerca del Tempo Perduto*. BUR, 2006, Milano.
12. Pascoli G. *L'Aquilone*. In "Primi Poemetti", 1904, Zanichelli, Bologna.
13. Mutani R *Il Sogno e l'Arte. Il linguaggio dell'Anima*. Allemandi, 2016, Torino.
14. Borgna E. *La Nostalgia ferita*. Einaudi, 2018, Torino.
15. Mirabelli C. *Nostalgie. Sguardi sul dolore del ritorno*. Philo, 2012, Milano.
16. Borgna E. *Il Tempo e la Vita*. Feltrinelli, 2015, Milano.
17. Le Goff J. *La Nascita del Purgatorio*. Einaudi, 2014, Torino.
18. Alighieri D. *La Divina Commedia*. Edizioni Paoline, SAIE, 1982, Torino.
19. Schiffer D. *Il Gioco della Memoria fra Presente e Passato*. Golem, 2016, Torino.
20. Shakespeare W. *Henry V*. The Letterpress Shakespeare Lim. Ed. The Folio Society, 2007, London.
21. Shakespeare W. *King Lear*. The Letterpress Shakespeare Lim.Ed. The Folio Society, 2007, London.
22. Mutani R. Lopiano L., Durelli L., Mauro A, Chiò A.. *Il Bergamini di Neurologia*. Cortina Ed., 2012, Torino.
23. Khayat D. *De Larmes et de Sang*. Odile Jacob, 2013, Paris.
24. Hobson A. *REM sleep and dreaming: towards a theory of protoconsciousness*. Nature Reviews. Neuroscience. 2009; 10: 803-813.
25. Cicolin A. *Fisiopatologia e disturbi del sonno*. In "Il Bergamini di Neurologia", 2012, Cortina Ed., Torino.
26. Mutani R. Chiarot E.,Cicolin A. *Parasomnias: Sleep Disorders with automatic Behavior*. Confinia Neuropsychiatria 4. 2009.

27. Schenck C, Boyd J, Mahowald M. *A Parasomnia overlap syndrome involving Sleepwalking, Sleep Terrors and RBD*. *Sleep*, 1997; 20, 972-981.
28. Cicolin A., Zibetti M. *Macro- and microstructural aspects of sleep in severe Parkinson's disease*. *Sleep Medicine and Disorders*. 2016; 3, 1054.
29. Freud S.. *Osservazioni sulla teoria e pratica dell'osservazione dei sogni*. Bollati Boringhieri, 1973, Torino.
30. Mancina M. *The Dream in the Dialogue between Psychoanalysis and Neuroscience*. Springer, 2006, Milano.

## LA LEGGE 180/78 (LEGGE BASAGLIA)

*Annibale Crosignani*

Primario Emerito di Psichiatria, Ospedale Molinette, Torino

Il 1978 è l'anno dei tre papi, degli assassini eccellenti e dei diritti civili, uno spartiacque discriminante tra gli anni di piombo ed il periodo del riflusso nel privato. Tra le conquiste civili annoveriamo la legge 180 del 16 maggio, detta impropriamente "legge Basaglia", che ha abolito i manicomi ed ha istituito i Servizi psichiatrici territoriali e, con questa connessa politicamente, la legge 194 sull'aborto del 22 maggio.

La legge 180 ha messo fine ad un sistema custodialistico, punitivo ed anacronistico del trattamento del malato di mente, il quale è stato formalmente reintegrato nella società con il recupero dei diritti civili, ha rivalutato la psichiatria inserendola a pieno titolo nella riforma sanitaria, ha ridato allo psichiatra la dignità di un ruolo professionale terapeutico, ha infine cancellato nell'immaginario della gente l'obbrobrio del manicomio, causa di angosce inquietanti ("anche tu ci puoi finire").

La legge 180 consta di undici articoli e reca un titolo non specificatamente psichiatrico, ma riguardante la sanità in generale e cioè "Accertamenti e trattamenti sanitari volontari ed obbligatori", ove si prevede che

a) Il trattamento sanitario avviene col consenso del malato salvo nei casi in cui non venga accettato dallo stesso, allorquando il provvedimento obbligatorio è disposto dal sindaco su proposta motivata del medico.

b) Gli interventi di prevenzione, cura e riabilitazione relativi alle malattie mentali sono attuati di norma dai servizi e presidi psichiatrici extraospedalieri.

c) Per i malati che necessitano del ricovero ospedaliero è prevista l'istituzione presso gli ospedali generali di un servizio (SPDC) dotato di un numero di posti letto non superiore a 15.

d) E' vietato l'utilizzo degli ospedali psichiatrici per il ricovero di nuovi degenti; negli ospedali psichiatrici ancora operativi possono essere ricoverati, su loro esplicita richiesta, coloro che vi sono stati ricoverati prima dell'entrata in vigore della presente legge.

e) Abolizione della legge Giolitti del 1904.

La legge 180 rimase in vigore per circa sette mesi, cioè fino a dicembre, quando il suo testo fu inserito con qualche modifica non indifferente negli articoli 33, 34, 35, 64 della legge 833 del Servizio Sanitario Nazionale. Uno dei principi ispiratori della legge 180 è stato l'abolizione del concetto di pericolosità del malato, pilastro fondante della legge 1904, la quale tutelava la società dalla reale o presunta pericolosità dello stesso, mentre nell'attuale legge egli diventa il soggetto della prevenzione, cura e riabilitazione erogata dal CSM, presidio della USL, ora della ASL, corrispondente alla sua residenza.

Il Centro di Salute Mentale (CSM) opera col metodo dell'équipe, intesa come collaborazione tra le varie figure professionali, nel rispetto del principio della continuità terapeutica del paziente preso in carico, attuata con la collaborazione degli altri servizi collegati tra di loro in forma dipartimentale.

*Su una legge che ha abolito gli ospedali psichiatrici è opportuno spiegare come, quando e perché si è arrivati alla sua promulgazione, quali sono state le forze politiche, sociali, tecnico-professionali, gli uomini protagonisti della riforma e quale effetto ha avuto la sua applicazione nell'arco di tempo di quarant'anni (1978-2018).*

La psichiatria, intesa come scienza e pratica clinica, non ha mai trovato l'accordo fra gli addetti ai lavori, ma la rivoluzione che l'ha coinvolta negli ultimi cinquant'anni, ha suscitato polemiche e conflitti di alta intensità, per cui qui di seguito mi permetto di esprimere con il beneficio del dubbio alcune asserzioni per tentare di chiarire le vicende così complesse di cui ci occupiamo.

Sono otto nozioni comuni che a mio parere dovrebbero essere prese in considerazione e valutate attentamente:

- 1) Non si conoscono le cause delle malattie mentali.
- 2) Non esiste una terapia causale, ma solo sintomatica, né una vera prevenzione primaria delle malattie mentali.
- 3) Mancano le prove obbiettive, i marker biologici per fare una diagnosi psichiatrica certa e precisa.
- 4) Il malato di mente può simulare e dissimulare i sintomi della malattia di cui soffre, rendendo difficile la distinzione tra malato e sano.
- 5) Il malato di mente per lo più non è consapevole della propria malattia che tende a negare, per cui l'approccio terapeutico è problematico.

6) Il malato di mente è una persona debole, fragile, insufficiente a provvedere a se stesso, vittima e dipendente dalla società.

7) Nei confronti del malato di mente esiste un pregiudizio, un marchio del disprezzo, biasimevole per chi lo attua, ingiusto per chi lo riceve.

8) La follia senza soluzione di continuità entra nella normalità, per cui le diagnosi al confine sono arbitrarie e difficili.

Fatte queste premesse, utilizzando come chiave di lettura i postulati su esposti, cerchiamo di dare una spiegazione all'evoluzione del trattamento della follia dalla nascita della legge Giolitti alla crisi della psichiatria manicomiale degli anni sessanta, che ha portato alla nascita della 180.

Con la legge 1904 lo Stato unitario italiano si dotava di una legge organica che regolamentava la psichiatria, con la quale si proponeva precipuamente di difendere la società dai comportamenti devianti non solo degli alienati, ma di tutti coloro che davano pubblico scandalo. Sotto l'etichetta di "alienazione mentale con pericolosità sociale" venivano ricoverate in manicomio persone considerate zavorra, col fine prima della custodia, poi della cura. Fu una legge iniqua nei suoi principi, che si tradusse in un danno per le classi sociali disagiate, componenti la più parte della popolazione dei manicomi. Alla psichiatria fu affidato il compito di ratificare e validare come atto medico tutto quanto avveniva nell'interno dell'istituto, dove quasi nulla era sanitario. Alle Province fu affidato il compito della gestione degli alienati nei manicomi, direttamente o indirettamente, compito che svolse soprattutto nella logica del risparmio favorendo un degrado, crescente col tempo, delle strutture e delle condizioni di vita degli ospiti, anche a causa della mancanza della vigilanza prevista. Il fascismo nel ventennio non fece nulla per migliorare la situazione dei manicomi, anzi ne approfittò per internare persone sgradite al regime. Con il nuovo codice penale Rocco del 1930 l'internato in manicomio venne iscritto nel casellario giudiziario, equiparato per la sua presunta pericolosità al criminale. L'ordine e la disciplina era mantenuta nei manicomi con metodi repressivi, punitivi, tra i quali predominava la contenzione fisica, abusata a dismisura, per quanto nel regolamento fosse prevista solo in casi eccezionali, col permesso scritto del medico. Una situazione di degrado così profondo può spiegare la condanna sdegnata dell'opinione pubblica, quando negli anni sessanta venne a conoscenza del vilipendio della vita degli internati del manicomio, favorendo una radicale reazione, cioè la sua abolizione.

Nella decade '50-'60 la scoperta degli psicofarmaci fu una circostanza favorevole per il progresso della psichiatria e del trattamento dei malati di mente e al contempo un'opportunità, per gli psichiatri, di attuare i loro propositi di riforma e rinnovamento.

Franco Basaglia, direttore del manicomio di Gorizia, ebbe il merito di scoprire "la pentola" della vergogna e far conoscere all'opinione pubblica il problema della tragica realtà manicomiale, che da una palla di neve, grazie alla sua abilità e intelligenza politica, divenne una valanga che travolse l'istituzione totale. Ispirandosi alla comunità terapeutica dello scozzese Maxwell Jones, dopo aver abolito come primo atto le cinghie di contenzione, egli si rese conto che era possibile una gestione più umana, libera e responsabile dei malati di mente. In un secondo tempo, visti i risultati positivi, si propose di diffondere il suo modello, che poteva realizzarsi solo con il coinvolgimento del potere politico. Trovò, dopo alcuni anni, l'appoggio del PCI con il quale stabilì un'alleanza duratura, solida ma dialettica. Negli anni sessanta il nuovo clima culturale era favorevole ai cambiamenti sociali, agli esperimenti per un nuovo modo di pensare e di vivere. Anche la psichiatria ne beneficiò: soprattutto i malati di mente rinchiusi nei manicomi richiesero un diverso trattamento, dal momento che conducevano una vita indegna di essere vissuta. Il problema dei centomila internati nei cinquanta manicomi d'Italia scoppiò in tutta la sua drammaticità. Il ministro socialista Mariotti nel 1965, nel *Libro Bianco* sulla Riforma sanitaria, paragonò i manicomi a lager, a bolge dantesche, suscitando molto rumore e scandalo. Nel 1965 l'amministrazione provinciale di Perugia iniziò l'apertura dei reparti manicomiali, la dimissione dei malati, la creazione di servizi territoriali. A Parma, nello stesso periodo, l'assessore provinciale Mario Tommasini aprì le porte del manicomio di Colorno, liberando i malati come se fossero prigionieri politici. Anche gli psichiatri, almeno quelli più sensibili a questo problema, si attivarono per migliorare la situazione asilare, proponendo un modello di psichiatria di settore sperimentato in Francia. Vanno qui ricordati gli esperimenti di Balduzzi a Varese, di Barison a Padova e di Barucci a Firenze.

Nel 1966 lo storico giornalista scrittore, Angelo del Boca, di Torino, compie un'inchiesta *sul campo* sui manicomi italiani, il cui esito viene pubblicato sulla «Gazzetta del Popolo» in dieci articoli, riuniti, poi, in un libro dal titolo *I manicomi come lager*. Anche il PCI a Torino scopre nel 1966 il problema dei matti, quando Luciano Brean pubblica su «L'Unità» articoli che stigmatizzano la miseria della vita asilare, proponendo il modello

sovietico come punto di riferimento. [Il modello sovietico prevedeva una rete di servizi esterni, mentre non modificava gli ospedali psichiatrici già esistenti, usati anche per fini politici]. Nel 1967 l'influenza di Basaglia arriva a Torino, dando un impulso per la lotta al manicomio, ricevendo a sua volta linfa per la sua azione. Basaglia considerava Torino, secondo una concezione gramsciana, una città laboratorio per esperimenti sociali innovativi sia per la forza del suo movimento sindacale, sia per essere una metropoli con un milione di abitanti, sia per la posizione strategica ideale per replicare l'esperienza goriziana. Sempre in quell'anno, grazie al suggerimento di Basaglia, fu fondata l'Associazione per la Lotta contro le Malattie Mentali (ALMM) dalla dottoressa Piera Piatti, moglie di Giulio Bollati, che ebbe un'importanza non indifferente nella contestazione manicomiale. Giulio Bollati, direttore della casa editrice Einaudi, strinse un'alleanza strategica con Basaglia, pubblicando nel febbraio del 1968 *L'istituzione negata*, che fece di Basaglia un personaggio nazionale, idolo e guru del movimento studentesco, a cui diede molto e dal quale ricevette altrettanto. La legge 431 del 1968 del ministro Mariotti migliorava l'istituzione manicomiale proponendo un'organizzazione simile a quella dell'ospedale civile, auspicava la creazione dei CIM (Centri d'Igiene Mentale), introduceva il ricovero volontario in Ospedale Psichiatrico, aboliva infine il casellario giudiziario.

A Torino, il movimento studentesco, nel suo programma di lotta all'autoritarismo, prese di mira il manicomio, istituzione con una popolazione di circa cinquemila persone, gestito da un'Opera Pia su delega della Provincia. Il movimento studentesco aggredì con violenza e impeto un sistema manicomiale fatiscente, mentre al contempo agì per bloccare il progetto della Provincia di costruire un nuovo ospedale psichiatrico a Grugliasco. L'occupazione del manicomio di Collegno il 14 dicembre 1968 rappresentò un fatto concreto e simbolico, che segnò la storia della psichiatria torinese. L'eco dell'avvenimento sulla stampa fu clamoroso, al punto che da quel momento i giornali per i loro articoli a favore del cambiamento divennero una delle forze antimanicomiali, insieme al movimento studentesco, all'ALMM, a un'avanguardia qualificata del PCI e ad alcuni medici e infermieri ospedalieri. Si mise in moto una coalizione di forze che agì con violenza, radicalità ed efficacia contro un'istituzione asilare fatiscente, anacronistica e degradata come non successe altrove. Il manicomio, quale roccaforte chiusa ed ermetica, per opera dell'occupazione studentesca venne infranto ed aperto, mentre la tragica realtà interna fu

denunciata e mostrata all'opinione pubblica attraverso i giornali. Contemporaneamente, anche all'interno qualche cosa si muoveva in sinergia con il movimento esterno, in quanto alcuni medici, rifiutando il ruolo di custodi, incominciavano a liberare i malati (in questo caso le malate) dalla contenzione. Nel manicomio femminile di via Giulio, in un periodo di crisi del potere dell'amministrazione, fu rivendicato il diritto di sperimentare una comunità terapeutica ad opera dei dottori Crosignani e Luciano al reparto 5. Dopo mesi di dure lotte al sistema oppressivo vigente, la tensione tra i medici riformatori e la parte del personale conservatrice fu tale da spingere alla richiesta, da parte delle forze manicomiali che usarono l'arma dello sciopero, il licenziamento prima e lo spostamento in altra sede dopo dei due medici innovatori; istanza neutralizzata dall'intervento della popolazione con cartelli e megafoni. Così la prima comunità terapeutica a Torino fu aperta il 10 aprile 1969. L'esperimento, riuscito, agì come un grimaldello che fece saltare l'ingranaggio rigido della macchina manicomiale. Era il momento storico favorevole per il cambiamento, cosicché altri medici, replicando altre comunità terapeutiche, misero in crisi il sistema manicomiale torinese.

Intanto, l'amministrazione provinciale, di fronte alla crisi in atto, decise di costituire una Commissione di esperti per trovare una soluzione alternativa per la cura dei malati di mente, la quale, dopo aver valutato il meglio in Europa, propose una psichiatria nuova sul modello della Psichiatria di Settore del XIII *arrondissement* di Parigi. La delibera del consiglio provinciale del febbraio 1970, approvato dall'Opera Pia sul programma della psichiatria di settore, decretava la fine del manicomio, delibera approvata più tardi anche dal sindacato degli infermieri psichiatrici fino ad allora ostili al cambiamento (anno 1973, firma dell'Opera Pia, della Provincia e dei sindacati del cosiddetto Protocollo Aggiuntivo). Torino con questa delibera dell'amministrazione Provincia-Opera Pia, iniziava ufficialmente la riforma psichiatrica, anticipando di cinque anni la legge 180.

In Italia, a partire dagli anni settanta, il movimento antiasilare ebbe uno sviluppo in crescendo, estendendo sul territorio modelli di comunità terapeutiche, promuovendo sul piano culturale convegni scientifici, sindacali, politici e prospettando con forza la riforma psichiatrica come una necessità inderogabile. Il protagonista fu ancora una volta Franco Basaglia, che fondò nel 1973 "Psichiatria Democratica", una società che lottava per il superamento dei manicomi e la promozione della riforma psichiatrica. Egli, come direttore del manicomio di Trieste, si attivò per ripetere in questa città quanto aveva fatto a Gorizia, non solo, ma estendendo la sua attività

all'esterno, creando una rete di servizi per l'assistenza ai malati di mente. Nel 1977, in una conferenza stampa *urbi et orbi*, annunciava la chiusura del manicomio di Trieste con un grande effetto mediatico.

Nel mondo psichiatrico anche il sindacato degli psichiatri ospedalieri (AMOP), nella persona del segretario Eliodoro Novello, molto si attivò per il rinnovamento della psichiatria, avendo un ruolo non trascurabile a partire dagli anni sessanta, facendo pressione sui partiti affinché si facessero carico del problema psichiatrico e inserissero la psichiatria nella riforma sanitaria, rimuovendola dall'isolamento. L'unione di tutte le forze innovatrici, nell'arco di un ventennio, raggiunse il suo scopo, dal momento che il progetto di legge della riforma sanitaria, affrontato nella settima legislatura del 1976, comprendeva anche la psichiatria.

I principali partiti politici del governo della non-sfiducia presieduto da Andreotti (governo del compromesso storico) trovarono l'accordo sia nella stesura del testo riguardante la psichiatria, sia sull'abrogazione della legge 1904, sia sulla collocazione dei presidi di prevenzione, cura e riabilitazione nel contesto sociale, sia sulla chiusura dei manicomi; rimanevano, tuttavia, due ostacoli da superare e cioè:

- 1) la regolamentazione dei ricoveri non consensuali (TSO)
- 2) la sistemazione degli SPDC (Servizio Psichiatrico Diagnosi e Cura) negli ospedali civili.

Su questi temi Basaglia ebbe un'aspra polemica con i partiti politici della maggioranza (in particolar modo con il PCI) che proponevano il TSO e la creazione dell'SPDC, sostenendo che il TSO era un atto di violenza che il medico non poteva e non doveva compiere, che l'SPDC era pur sempre un luogo di segregazione, un piccolo manicomio.

Il testo della riforma psichiatrica fu approvato nel dicembre del 1977 alla Camera e rimase in attesa di passare, al Senato. L'iter legislativo a questo punto fu intralciato dai referendum radicali, in uno dei quali era richiesta l'abrogazione della legge 1904, che la giurisprudenza della Corte Costituzionale nel gennaio 1978 ritenne ammissibile. Il Parlamento, per evitare il referendum, stralciò alcuni articoli della riforma sanitaria *in fieri* riguardanti l'assistenza psichiatrica (articoli 30 e 54) e diede alla Commissione Igiene e Sanità della Camera e del Senato il potere legislativo di approvare una legge psichiatrica transitoria in tempo utile per evitare il referendum, che si concluse il 2 maggio alla Camera e il 10 maggio al Senato, il giorno dopo il ritrovamento del cadavere di Moro in via Caetani.

Era nata finalmente la legge 180, legge transitoria, che fu inglobata nella legge 833 del Servizio Sanitario Nazionale del dicembre 1978. La legge 180 è passata alla storia con il nome di Basaglia, che fu il promotore, l'artefice del movimento rivoluzionario psichiatrico in Italia, mentre l'estensore della legge in Parlamento fu Bruno Orsini, psichiatra e deputato della DC.

L'Italia fu ed è l'unico paese al mondo che ha abolito gli ospedali psichiatrici. In un clima misto di euforia per la nuova legge e la preoccupazione per come affrontare il nuovo corso della psichiatria, si ponevano due problemi: da un lato come costruire da zero servizi psichiatrici territoriali, dal momento che la legge 180 non dava alcuna indicazione in materia, dall'altro come affrontare il futuro per i centomila ricoverati negli ex-manicomi italiani (a Torino 2250 collocati in quattro sedi).

Eloquente, saggio, concreto risultava il motto scritto sulle mura dei reparti di Collegno dai ricoverati: “(re)parto: quo vadis? Liberazione non è libertà”. Il futuro dei ricoverati infatti si prospettava critico e problematico, essendo essi privi di mezzi materiali e culturali per inserirsi in quella società dalla quale erano stati respinti. Inoltre quale servizio psichiatrico territoriale costruire senza un modello di riferimento con uno staff sanitario privo di esperienza in materia? Tuttavia l'incentivazione ad andare avanti era così forte che il compito fu assunto con entusiasmo, dal momento che la legge era varata e si doveva dunque applicare. In verità mentre il movimento psichiatrico innovatore nella lotta al manicomio era unito e compatto, nell'attivazione di un servizio alternativo, mancando un comune nemico da combattere, le forze in campo si divisero tra un fronte razionale legato ai bisogni degli utenti ed un altro ideologico e utopistico che considerava la malattia mentale prevalentemente l'effetto delle diseguaglianze sociali (i cosiddetti “talebani” della 180).

Nacquero, mi riferisco qui alla situazione torinese, dei conflitti rissosi, violenti, controproducenti, di cui fecero le spese i malati e le loro famiglie che, nell'abbandono, non ricevettero assistenza, mentre i ricoverati degli ex ospedali psichiatrici per una parte non trascurabile, anche per la difficoltà posta dalla legge di rientrare (non la 180, ma la 833 articolo 64), finirono nel circuito dei barboni, altri morirono nell'oblio più totale per l'incapacità di affrontare le asprezze della vita sulla strada, finendo alcuni sotto il treno della linea Torino-Bardonecchia. Per costruire un servizio territoriale in grado di funzionare decorosamente ci vollero anni per difetto dello Stato centrale, delle Regioni e delle USL carenti nelle loro rispettive funzioni.

Nacquero in questo periodo le associazioni dei parenti con lo scopo di stimolare le amministrazioni competenti ad arginare questo dramma (vedasi il libro di Gianni Giurigin, *I malati del quarto mondo*). Grazie all'azione politica del consigliere regionale Angelo Pezzana, supportata dai dottori Crosignani e Luciano, la Regione Piemonte, chiamata in causa, provvide ad affrontare l'annoso problema promulgando una legge (legge 61/89) che obbligava le USL a intervenire concretamente per colmare il vuoto assistenziale. Gli effetti furono benefici perché sanarono infine una conflittualità negativa in atto tra gli operatori psichiatrici. La legge 61/89, completando la legge quadro 180, proponeva un modello di servizio dipartimentale dotato di tutte le strutture ed i presidi necessari, atti a rispondere ai bisogni dell'utenza.

La strutturazione dei servizi psichiatrici territoriali in Italia, a partire dagli anni '90, ha ottenuto un apprezzabile livello di funzionalità, con sufficiente efficacia nel raggiungimento dei fini prefissi, con variazioni di gradimento da regione e regione. E' d'uopo a questo punto segnalare la comparsa sul piano operativo del privato speculativo e sociale, il primo nella gestione delle strutture residenziali comunitarie per i malati cronici gravi, il secondo per la presa in carico dei pazienti per la terapia occupazionale e l'inserimento lavorativo. Infine dobbiamo sottolineare che l'SPDC ha svolto le sue funzioni come era richiesto dalla legge, inserendosi efficacemente nella realtà ospedaliera dopo un inizio difficile, mentre col passare del tempo, purtroppo, si è allentata la sinergia con il servizio territoriale a svantaggio della continuità terapeutica.

L'aziendalizzazione delle ASL, entrata in vigore nel 1992, non ha giovato allo sviluppo della psichiatria, perché questa disciplina, per sua natura, ha qualche difficoltà ad adeguarsi ai criteri della produttività e alla efficienza aziendale. Così, col passare del tempo, la psichiatria per peso politico è finita in coda alle altre specialità mediche, con pregiudizio rispetto al suo finanziamento (3.49% della spesa sanitaria, lontano dal 5% a cui si erano impegnate le Regioni).

Con il Progetto Obiettivo Tutela Salute Mentale 1994-1996 lo Stato ha finalmente fissato come debba essere composto il Dipartimento di Salute mentale, già enunciato nella legge 180: ha stabilito quali dovevano essere le strutture per il funzionamento di un buon servizio di assistenza psichiatrica nei suoi aspetti quantitativi e qualitativi, nonché le linee guida per il superamento del residuo manicomiale, progetto rafforzato e migliorato dal

secondo del 1998-2000, chiamando in causa l'Università, che era ed è stata assente nel processo della riforma sanitaria.

D'altro canto le ASL, nel recepimento dei programmi regionali, attente ad un bilancio di economia, hanno reagito con una nuova ristrutturazione dei servizi psichiatrici che prevedeva una razionalizzazione del personale sanitario (leggasi *riduzione*), il quale si è trovato in difficoltà di fronte all'aumento emergente delle prestazioni. Il servizio psichiatrico, dall'inizio dell'anno 2000, di fronte al cambiamento di una società in rapida evoluzione, si è dovuto confrontare con i problemi creati da una nuova utenza formata da soggetti con diagnosi atipiche, psichiatrizzati ed emarginati dalle mutate condizioni di vita patogene e dal 2017, con la chiusura degli OPG, ha dovuto dare una risposta ai malati di mente autori di reato, prosciolti per vizio di mente, pericolosi socialmente. Una grave conseguenza delle cause sociopolitiche che hanno spinto la psichiatria ad attenuare la sua mentalità e operatività territoriale si identifica con il fenomeno allarmante emerso dalla statistica che segnala che un terzo dei malati psicotici non accede, per motivi vari, ai servizi, con grave disagio degli stessi e delle loro famiglie. Il servizio psichiatrico, schiacciato tra l'incudine e il martello, si è rinchiuso in una pratica operativa difensiva, burocratica, confinata nei Centri di Salute Mentale, tutto a scapito della attività mobile territoriale, venendo meno allo spirito della legge 180, ben espresso dalla felice metafora del frate "questuante" e non del frate di clausura.

Se ci chiediamo dove e come va la psichiatria odierna, è difficile rispondere per la complessità del problema e dei compiti da affrontare, tenendo presente il senso degli otto postulati prima ricordati. Dovendo fare un confronto con il passato, dopo cinquant'anni di lavoro *sul campo*, mi sento di affermare che la legge 180 è stata una legge di civiltà, che ha ridato al malato mentale sul piano formale i diritti e la dignità del cittadino, eliminando il cosiddetto "mostro" dell'ospedale psichiatrico. In conclusione dei giudizi da me espressi in precedenza, penso che la psichiatria sia ancora priva di una sua identità, nella pratica manca di una strategia riconoscibile e penetrante e, usando una metafora nautico-mitologica, è come Ulisse che, liberandosi dalla prigionia di Scilla (manicomio) ora naviga a vista con il rischio di finire sugli scogli di Cariddi (abbandono del malato), mentre è ancora lontana la via per arrivare a Itaca, sua patria.

**LA LEGGE 833/78:  
I 40 ANNI DELLA LEGGE SUL SSN**

*Dario Cravero*

Primario emerito di Chirurgia d'urgenza della Città della Salute e della Scienza di Torino

Già direttore del Dipartimento di Emergenza Ospedale Molinette di Torino

Via Principi d'Acaia 55, 10138 Torino

Mail: craverodario@libero.it

Parole chiave: 833

*Legge Istitutiva del Servizio Sanitario Nazionale*

**Riassunto**

Negli anni '70 la Sanità doveva essere riformata, intendendo la riforma come una vera rivoluzione, ovviamente non violenta. L'assistenza sul territorio, era erogata da un insieme di mutue, tutte con differenti regolamenti, sotto il Ministero del Lavoro. Gli ospedali erano invece coordinati dal Ministero della Sanità, in perenne contrasto, anche economico, con il collega. Mancava quasi totalmente un'idea di prevenzione primaria. Allora fu realizzato un sistema universalistico – il Servizio Sanitario Nazionale – tuttora, secondo il giudizio dell'Oms, al secondo posto nel mondo per l'organizzazione di offerta di servizi a tutti. In questo contenitore, un riguardo particolare fu dedicato anche alla PREVENZIONE PRIMARIA, che, attraverso controlli mirati agisce sulle possibili cause di malattia (ad esempio, l'amianto, i fumi tossici). Il tutto è governato da un piano economico triennale per il finanziamento, che deve ovviamente bilanciare i costi, con riguardo alla spese indifferibili per la salute generale.

Mi occorre fare, innanzi tutto, una premessa. L'Assistenza sanitaria in Italia, sino alla metà degli anni trenta, era ancorata ai concetti della carità e della beneficenza, in primo luogo esercitata soltanto da privati e da istituzioni da questi create e successivamente, dallo Stato e da Enti pubblici in forma sussidiaria.

Sul territorio, il medico di famiglia, era veramente tale, come dice la parola stessa. Visitava privatamente nel suo studio, o al domicilio del malato, anche nei giorni festivi e, se necessario, anche di notte. L'onorario era determinato, tante volte, dallo stato economico del paziente, che il medico ben conosceva, avendo, spesso, avuto cura della persona, dalla nascita alla morte.

L'Istituzione garantiva un medico condotto, tutto fare, per il comune, secondo le sue dimensioni, o per i comuni se con pochi abitanti, o circoscrizioni nelle città. L'ospedale fu dapprima l'ospedale dei poveri, spesso proprietà e gestione della Curia o di confraternite religiose. I presenti, ricorderanno che le Molinette, così chiamato solo dal territorio ove esso esisteva, era Amministrato da Canonici del Duomo. L'Ospedale era il San Giovanni Battista, che, in seguito, prese il nome di San Giovanni Battista e della città di Torino, e il suo Consiglio d'amministrazione fu composto da quattro Canonici e quattro Rappresentanti del Comune di Torino. Pure il Presidente fu nominato dall'Amministrazione Civica torinese.

Esisteva in tema di sanità, solo un tutore provinciale, il Medico Provinciale, membro di ogni commissione di concorso, anche se la sua presenza contava poco. Il medico Provinciale si serviva dell'Ufficio d'Igiene.

A metà degli anni 30, nacquero le norme relative agli invalidi sul lavoro, ai cosiddetti alienati, anche se, in questo specifico caso, la norma era stata posta più a difesa della società, che per cure a questi malati, alla Maternità e Infanzia.

Gli ospedali governati, quasi da un condominio, Istituzioni religiose e Comune di Torino, si articolavano in Primariati. Il Primario era l'unico, che dopo aver vinto un concorso pubblico, rimaneva in servizio sino alla pensione, mentre i Collaboratori erano tali per 4, 8 anni al massimo.

A metà degli anni 30, il Governo istituì le Mutue, sotto la sorveglianza del Ministero del Lavoro, in quanto si riferivano a lavoratori di qualsiasi tipo, di qualsiasi funzione. Fu così che per il lavoratore dell'industria si creò l'INAM, per gli statali l'ENPAS, per i dipendenti degli Enti Locali l'INADEL e così via.

Una famiglia tipo di 4 persone, che vivevano nello stesso alloggio, poteva avere il marito operaio (iscritto all'INAM), la madre maestra (all'ENPAS), il figlio bancario (alla ENPEDEP), la figlia cantante all'EIAR (ENPALS).

Quattro persone, quattro mutue differenti, con differente sistema organizzativo, differente possibilità di prescrizioni farmaceutiche, con assistenza diretta o indiretta...quattro persone, stesso nucleo familiare.

Esistevano anche le Mutue private. A Torino c'era la MALF, che già attuava la prevenzione, la cura, la riabilitazione dei dipendenti Fiat.

TALE ERA NEL SUO COMPLESSO L'ASSISTENZA SANITARIA IN ITALIA, PRIMA DELLA SECONDA GUERRA MONDIALE: TALE ERA, NEL SUO COMPLESSO NEL 1945, ALLA FINE DELLA GUERRA.

Non, che in politica, non si parlasse di sanità. Nel 1945 fu costituita la Consulta veneta che, nelle sue prime riunioni, non fece altro che parlare di salute. A queste, seguirono decine e decine di altri incontri, in ogni parte del Paese, più ideologici, che realistici, in cui, come spesso in uso, si preferiva parlare, anche non conoscendo l'argomento, piuttosto che ascoltare e fare. In quei tempi, non si arrivò però, alla presentazione di disegni di leggi, in materia. Solo negli Anni 70, furono presentati una serie di disegni di legge da parte di tutti i Partiti. Il Governo fece da capofila agli altri, che furono accorpati nella discussione in commissione e in aula ed il Presidente del Consiglio disse al sottoscritto, che aveva responsabilità nell'Ufficio centrale sanità del Partito della Democrazia Cristiana, di andare avanti, anche in fretta, perché in quel momento c'era il Governo della non sfiducia, non c'era opposizione. La parola "non" sfiducia significava per il Presidente del Consiglio, che il Governo non era fiduciato, ma andava avanti lo stesso. La volontà di tutti o quasi, era creare un Servizio Sanitario Nazionale che organizzasse tutto il sistema e di dar vita alla Riforma Sanitaria.

L'Enciclopedia Treccani: definisce Riforma "UN COMPLESSO DI MUTAMENTI, INTRECCIATI TRA DI LORO, PRONTI A DISPIEGARE I LORO EFFETTI NEL TEMPO".

Abbiamo accennato sinteticamente a taluni aspetti preliminari e introduttivi, però la nostra riflessione, necessitava e necessita di risposte precise a due domande:

LA RIFORMA, PERCHE?

LA RIFORMA, COME?

## **PERCHE' LA RIFORMA**

Consideriamo gli aspetti negativi di allora, che richiedevano una riforma. La tutela della salute era inadeguata rispetto a quel concetto di globalità, che le esigenze del tempo già imponevano. L'OMS considerava la salute uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale, mentre gli interventi erano soprattutto centrati sulla terapia. Non si parlava sufficientemente di prevenzione. Quando questa esisteva era mirata, su malattie microbiche, in via di diminuzione, non s'accennava a malattie da stress particolari, a malattie tumorali originate dall'ambiente di vita e di lavoro. Occorreva agire sulle cause, quindi PREVENZIONE PRIMARIA a tutela della salute inadeguata dal punto di vista qualitativo. Basti pensare per esempio alla forte sperequazione tra la rete ospedaliera del nord rispetto al sud, con conseguente migrazione interna e costi aumentati.

Ma la tutela della salute era inadeguata anche dal punto di vista dell'omogeneità, determinando obiettive disparità, ed anche sotto il profilo dei costi, soprattutto in relazione alla qualità del servizio ove si considerasse il rapporto abnorme dei costi stessi, con il prodotto interno lordo.

Negli anni dal 70 al 75, la spesa sanitaria è passata dal 4,8% al 7,4 % del PIL, rispetto ad una media europea del 5,6%.

Se abbiamo lamentato l'inadeguatezza della tutela salute in quel periodo, attendiamo una riforma perché si realizzi quella globalità che risponde ai bisogni richiesti e che si attua attraverso l'integrazione degli interventi di PREVENZIONE, CURA e RIABILITAZIONE: essa andava attuata perché coordinando, ristrutturando e qualificando i settori d'intervento, se possibile con la partecipazione dei cittadini, i livelli della tutela della salute sanitaria siano adeguati ai bisogni di salute, anche sotto il profilo dell'omogeneità dei trattamenti per realizzare quell'uniformità che allora non c'era a causa della frantumazione verticale ed orizzontale delle categorie di aventi diritto e delle singole prestazioni. Infine, sotto il profilo dei costi, la riforma andava realizzata perché solo nell'ambito di un sistema organico è comunque possibile, se pur arduo, un governo della spesa sanitaria, anche attraverso una sistematica opera educativa, che indirizzi più congruamente la domanda dei servizi.

E' opportuno non dimenticare che in attesa di legge quadro, da ogni parte venivano fatte Leggi, leggine e normative di passaggio. Vedi per esempio la riforma ospedaliera, con i suoi decreti attuativi, l'accorpamento prima, lo scorporo dopo delle ex-Mutue, la nomina dei loro Commissari Straordinari.

La sussidiarietà delle gestioni nell'applicazione degli articoli 117 e 118 della Costituzione imponeva obbligatoriamente di far qualcosa

Il disegno legge 1291, pianificato a tavolino, iniziò il suo cammino parlamentare alla Camera dei Deputati, cercando, con una chiara discussione, di amalgamare, più che sintetizzare, il testo di proposta governativa, con quello presentato dai vari Partiti politici; furono proposti emendamenti ed a fine giugno, la camera licenziò il disegno di legge con una vasta maggioranza e lo inviò per la seconda lettura in Senato. Pensai come relatore, con i miei colleghi di commissione, di acquisire i pareri più svariati, le critiche costruttive anche di addetti, o meno ai lavori con due, a volte tre turni al giorno ascoltammo regioni, province, comuni, confindustria e sindacati generali e di categoria. L'unica riunione che si presentò e si svolse un po' agitata, fu quella dei Medici. Invitammo la Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici. Si presentarono 42 sigle. Apprendemmo cose sconosciute. Per esempio i Primari degli ospedali cosiddetti di zona divisero inspiegabilmente il loro sindacato unitario in due tronconi: I Primari degli ospedali di terza categoria, i Primari degli ospedali di prima e seconda categoria.

Il testo, corretto un'altra volta in Senato, fu approvato definitivamente il 23 Dicembre 1978 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale il 28 dicembre 1978.

**Da quel giorno parliamo di legge 833, istitutiva del SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE.**

## **LA RIFORMA, COME?**

Elemento di grandissimo rilievo, è senza dubbio l'introduzione della prevenzione come fattore fondamentale della tutela della salute e in modo particolare di quella prevenzione primaria il cui scopo è quello d'impedire, intervenendo in anticipo, la malattia o l'infortunio. Molte norme saranno emanate in proposito.

Senza dubbio tra i servizi delle USL sono inoltre indicate le norme per un corretto regime di vita, per un ambiente salubre, per la conoscenza e l'abbattimento di quelle cause di malattia che possono portare al cancro o lesioni simili. Vedasi l'amianto ed il tumore della pleura. Parlando ancora di prevenzione, questi presidi hanno un'estensione ultra zonale. Per questa situazione sono previste strutture interzonali, come si vedrà anche per il

settore cura, parlando di malattie la cui cura non può essere relegata in una sola semplice struttura.

Cardine altrettanto importante della riforma è la riabilitazione, le cui prestazioni, atte al recupero funzionale di soggetti portatori di menomazioni fisiche e psichiche, sono regolate da espliciti articoli.

Per quanto attiene agli aspetti organizzativo funzionale del SSN, la legge prevede tre diversi livelli:

- UN LIVELLO CENTRALE, facente capo al Parlamento, al Governo ed ai suoi organi operativi e consultivi, i cui compiti e attribuzioni vengono espressamente determinati.

- UN LIVELLO REGIONALE, con analoghe determinazioni di poteri e competenze demandate agli organi funzionali delle regioni.

- UN LIVELLO LOCALE, imperniato soprattutto sulle UNITA' SANITARIE LOCALI, strumenti operativi dei Comuni singoli o associati per l'organizzazione e la gestione di servizi di igiene e sanità, di prevenzione e profilassi, di medicina generica e specialistica, di riabilitazione, ospedalieri, farmaceutici, veterinari del territorio di competenza.

Anche gli ospedali fanno parte dell'USL, quelli esistenti sul suo territorio e sono gestiti dalla medesima. Quando invece un ospedale a valenza superiore, con servizi, con attrezzature, cure super specialistiche e si rivolge a un bacino di utenza maggiore, questo diventa Ospedale Sovra zonale ed ha una gestione politica dei comuni interessati ed una gestione operativa indipendente.

**ALTRO ASPETTO DI FONDAMENTALE RILIEVO E' QUELLO DEI COSTI.**

Forse nessuno dei tanti temi, che hanno costituito motivo di dibattito, ha rappresentato, come quello dei costi, tesi, a soggetto, invece di una attenta analisi interpretativa. E' da chiarire quale deve essere la filosofia della spesa pubblica, che non è tanto lo spendere "meno", quanto, invece, quella di spendere "meglio".

Non vi è dubbio che con la legge 833 sono proposti meccanismi senz'altro idonei, attraverso la pianificazione e i controlli per adeguare la domanda alle disponibilità, privilegiando, nel contempo gli interventi maggiormente qualificanti quali, in particolare, quelli finalizzati alla prevenzione, alla riqualificazione dei servizi ospedalieri e alla rivalutazione del medico di base.

La legge 833 elenca nei primi articoli un lungo elenco di OBIETTIVI, quali però vanno letti nel contesto degli articoli 51 e 53. Al soddisfacimento degli oneri connessi all'assistenza sanitaria e ospedaliera svolta da Enti e istituzioni a carattere nazionale e locale, si provvedeva prima della riforma, con interventi dello Stato per sopperire alle necessità finanziarie dei vari organismi, che con le proprie entrate, pur assicurate anche da normativa, non riuscivano a contenere le spese nei limiti delle entrate stesse.

**LA RIFORMA CAPOVOLGE TALE IMPOSTAZIONE E PREVEDE L'INSERIMENTO, NEL BILANCIO DELLO STATO, DI UN FONDO DA RIPARTIRE ALLE REGIONI.**

Non vi è più la possibilità di riversare, sul bilancio dello Stato, il peso garanzia e viene detto NO alle leggi di ripiano, prima caratterizzate dalla tradizionale data prescelta, ossia l'ultimo giorno di lavoro del Parlamento.

La 833 contiene anche norme per l'Assistenza Psichiatrica, già trattata tre mesi prima dalle 180, la prima in materia, per il trattamento sanitario obbligatorio e per la farmacoepa.

Molti articoli della 833, farebbero parte di una legge quadro. Nella 833 è titolata soltanto la sua applicazione con 75 norme attuative, fatte, fuori conto, quelle regionali.

## **PIANO SANITARIO NAZIONALE**

Le linee generali di indirizzo e delle attività, le modalità di svolgimento delle attività istituzionale sono stabilite dal Parlamento attraverso il piano sanitario nazionale.

Il piano, triennale, stabilisce per la sua durata:

- 1) Fra gli obiettivi, vi sono sei punti avvocati a se dallo Stato, ossia materie la cui peculiarità esige una uniformità rigorosa in tutto il Paese. Purtroppo la fantasia attuale di leggi regionali ha alterato questi limiti facendo sì che obiettivi statali siano diventati arlecchinata, di punti a volte contrastanti fra regioni anche limitrofe. Faccio un esempio: la raccolta, lavorazione e distribuzione del sangue umano, e suoi derivati può avere normative differenti fra regioni, quando poi il tutto è rigorosamente controllato e disciplinato dalla Commissione e dal Parlamento Europeo.
- 2) L'importo del fondo sanitario nazionale, da iscriversi annualmente nel bilancio dello Stato. Il punto di riferimento che è stato preso in

considerazione dalla Riforma, per la determinazione del fondo Sanitario Nazionale, è quello di una percentuale del PIL, indicato dal Consiglio Nazionale dell'Economia e del Lavoro nel 6,50, prevedendone una graduale riduzione.

- 3) Gli indici e gli standard nazionali da assumere, per la ripartizione del fondo tra le regioni, al fine di realizzare in tutto il territorio nazionale una equilibrata articolazione dei servizi. IL piano nazionale deve essere redatto in conformità agli indirizzi, alle disponibilità finanziarie, ed alle priorità stabilite dallo Stato, nell'ambito della Programmazione economica nazionale.

Ogni tre anni, in base alle varie necessità, viene scritto ed approvato il PIANO SANITARIO NAZIONALE che privilegia al momento alcuni settori rispetto agli altri, e rispetto al finanziamento.

#### CONSIDERAZIONI FINALI

LA LEGGE 833 ha oggi 40 anni. Ha permesso di riunire, in un unico contenitore, il Servizio Sanitario Nazionale, quel che riguardava, riguarda e riguarderà la salute, secondo la dizione dell'OMNS (stato di benessere psico fisico) e quindi il complesso delle funzioni destinate alla promozione, al mantenimento, al recupero della salute di tutta la popolazione.

IL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE, dai primi anni di vita, è stato promosso dall'OMS al secondo posto nella classifica mondiale dei sistemi sanitari più stimati.

L'universalismo delle cure ci rende unici, nonostante le molte cose che tuttora non vanno.

Uno studio recente, che considera il rapporto fra costo e aspettativa di vita, ci ha collocati al 4° posto. La Francia è al 16°, mentre il Regno Unito è al 35°, la Germania al 45°. A fondo classifica, troviamo gli USA, al 50° posto, subito prima della Bulgaria.

La Legge 833 ha obiettivi, con progetti da realizzare, ma è anche una legge quadro in quanto più della metà dei suoi articoli, rappresentano leggi o norme attuative, in totale 75 leggi statuali delle quali nonostante gli anni, molte, direi troppe, non sono ancora in atto.

Nel nostro Paese la successione nelle cariche politiche è piuttosto rapida, com'è anche generalizzato il cambiamento di qualche articolo, piuttosto che portare a compimento quanto fatto da un predecessore.

Siamo partiti non male, abbiamo raggiunto ottimi risultati nella prevenzione, specie quella primaria, però anche se qualche tappa è stata vinta, il traguardo è ancora lontano.





UNIVERSITÀ  
CATTOLICA  
del Sacro Cuore



FONDAZIONE FERRERO



convegno internazionale

# Invecchiamento di successo 2019

## Body and Mind Connection

Fondazione Ferrero  
Strada di Mezzo, 44 - Alba (Cn)



eventi ECM

**simposio satellite 6 novembre 2019**

Alleanza tra le professioni sanitarie per un invecchiamento di successo

**7 novembre 2019**

Cronicità: aspetti clinici e sociali - Microbiota intestinale e salute

**8 novembre 2019**

Memoria e deterioramento cognitivo - La tecnologia al servizio dell'ageing

giornata divulgativa **9 novembre 2019**

Io sono la mia memoria: sentimenti, emozioni e storia nei nostri ricordi

**ATTI DEL CONVEGNO**



AREA TEMATICA  
**CRONICITÀ: ASPETTI CLINICI E SOCIALI**

*Relazioni*



**MEASURING BIOLOGICAL AGING:  
A FIRST STEP TOWARD THE DEVELOPMENT  
OF NEW INTERVENTIONS FOR HEALTHY AGING**

*Luigi Ferrucci*

Intramural Research Program of the National Institute on Aging  
Baltimore, MD - USA

Humans have been interested in understanding the nature and meaning of the aging process since the time that we have intelligible documentation. Aging was considered a mysterious but natural and irreversible process that implies a progressive decline of physical and cognitive function and a growing susceptibility to diseases, that eventually lead to death. Philosophers and medical doctors had plenty of recommendations on how to counteract the negative aspects of aging, but the idea that the aging process could be changed was only considered in the realm of fantasy literature and irrational thinking. This view of aging as an uncontrollable process has been reflected in the scientific methods since recent years. For example, it is widely recognized that aging is the most powerful risk factor for many chronic diseases, and to address this issue epidemiologists and clinicians in training have been thought for decades to “ignore aging adjusting for it” by multivariate methods so that the true effect of risk factor for diseases could be estimated. This view has changed over the last few years. Studies in animal models have shown that the life span can be modulated through genetic manipulation, behavioral interventions (e.g. dietary restriction), and drug treatment (rapamycin and others). The new Geroscience proposes that at the pathogenetic root of many chronic diseases are the same biological mechanism that drives the phenotype of aging and, therefore, there is no clear-cut distinction between aging and diseases. Differences in health between individuals can be considered as differences in the pace of aging, with some individuals aging biologically faster than others. According with this view, chronological and biological age are asynchronous and should not be considered interchangeable. Studying biological aging becomes one of the most important goals of medicine, because by modulating biological aging it would be possible not only to prevent single diseases, but rather prevent multiple diseases and at the same time expand the period of life free of major diseases and disability closer to the limit of the life-span. A stumbling block in this process is the lack of robust methods for measuring

“phenotypic aging”, the complex of aging manifestations in the human body, as well as “biological aging”, the overall change in hypothetical biological mechanisms that drive aging. Progress in this scientific field is occurring fast, although still characterized by difference of opinions and lack of a consensus about the reference gold-standard that should be used to build those metrics. However, the development of these measures is required if we want to start testing hypotheses about interventions that are supposed to slow down biological aging and improve the health of people over the lifespan.

## DALLA MEDICINA BASATA SULLE PROVE DI EFFICACIA A SPRINT-T

*Roberto Bernabei*

Università Cattolica del Sacro Cuore di Milano

La medicina basata sulle prove di efficacia o evidence-based medicine (EBM) ha costituito lo scheletro teorico della medicina moderna: un atto medico è giustificato se ha alle spalle una prova di efficacia dello stesso, derivata nella norma da un trial clinico randomizzato (RCT). E l'EBM ha goduto di buona salute, assolvendo ad un compito formidabile di stabilizzazione metodologica per la medicina moderna, fino all'esplosione demografica del popolo degli anziani. Demografia che ha condizionato l'epidemiologia che ha a sua volta prodotto una nuova tipologia di malato. Il malato "moderno" è un malato assolutamente originale e che sfugge alla EBM. La multimorbilità che lo caratterizza è antitetica alla pietra angolare della EBM, il trial clinico randomizzato. L'RCT infatti è centrato sulla capacità di esplorare un singolo atto/farmaco/procedura/tecnologia su una singola patologia. Preferibilmente su una popolazione altrimenti sana, possibilmente giovane adulta e di sesso maschile. L'esatto contrario del malato "moderno": preferibilmente donna, ultrasettantacinquenne, polipatologia munita...Il percorso nuovo che si inizia a tentare è quello di continuare con la metodologia dell'RCT ma arruolando non per patologia -strada inutile perchè scarsamente esistente visto che pochi anziani hanno il lusso della monopatia che l'RCT è in grado di studiare- ma per funzione. Le malattie negli anziani producono infatti un danno funzionale e partire da esso può reversibilmente andare a studiare e comprendere la multimorbilità. E' quanto ha fatto il LIFE, il trial sull'esercizio fisico e mortalità, e quanto ha fatto SPRINT-T. SPRINT-T ha arruolato in 16 centri EU 1519 anziani con un test di performance fisica, la SPPB, che individuava anziani con punteggio della stessa intermedio, tra 3 e 9, ad evitare effetto cielo ed effetto pavimento. Questa corte, con la caratteristica della sarcopenia a sostanziare biologicamente la fragilità fisica e disability-free, è stata sottoposta ad un intervento multicomponente basato sull'esercizio fisico, su una dieta corretta nell'assunzione di proteine e su un ausilio tecnologico. L'EMA ha riconosciuto questa popolazione di cui si riporteranno le caratteristiche e si discuterà sull'approccio metodologico originale del trial.

## MEDITERRANEAN DIET PROMOTES HEALTHY AGING

*Stefania Maggi*

Research Director, CNR Aging Branch, Neuroscience Institute, Padua (Italy)

Successful aging is the result of a lifetime's worth of interaction between a range of factors, some of which can be controlled and modified to ensure they trend in a favourable direction, and others that are beyond our control. Epidemiologists have long debated the limitations of dominant, causal model of disease, which emphasizes a linear and sequential view of causality, and focuses on investigating proximal, individual-level risk factors; this paradigm does not accord sufficient weight to the fact that social, environmental and biological factors jointly influence health in a lifelong approach. Therefore, an ecological approach to health issues, and ecological models of interventions, have become distinctive features of disease prevention and health promotion in public health. The health trajectory is determined earlier in life, and evidence suggests that age-related mortality and morbidity can be predicted in early life based on factors such as maternal diet and body composition (before and during pregnancy), low childhood weight, and adverse childhood experiences acting as antecedents of late-life disease. A life course perspective enables the identification of a high-risk phenotype and markers of risk at an early stage, supporting current efforts for primary prevention of Non Communicable Diseases (NCDs) by providing timely interventions in early life. NCDs and disability share common risk factors whose combined presence over the life course serves to initiate disease and/or disability in later life, namely poor diet, diabetes, physical inactivity, environmental pollution, etc. These exposures over the cumulative life course are contributing to an increasing burden of ill health around the world. Effective prevention strategies are therefore strongly advocated by government agencies and the World Health Organization. The shared-determinants approach is an important but neglected strategy for reducing the future burden of NCDs and disability at the population level, and immediate substantial investment in such prevention policies could be substantially cost-saving<sup>(1)</sup>.

Among the many lifestyle determinants of later health, and one of the major pillars of healthy aging, is diet. Among the oldest dietary patterns ever described is the Mediterranean diet. To be more accurate, the term

“Mediterranean diet” is actually an umbrella term that encompasses a wide range of diets common to several countries around the Mediterranean basin, which share certain common features but also present wide variety in the actual composition. The whole could more correctly be described as a dietary pattern (DP). The Mediterranean DP is rich in fruit, vegetables, legumes, whole grains, dietary fibre, olive oil and nuts, and low in processed foods and red meat, consumed in convivial social circumstances with friends and family, combined with regular exercise, and local environmental considerations, such as the seasonality of foods, use of locally produced goods, and biodiversity in line with local agricultural conditions<sup>(2)</sup>.

There is an abundance of literature attesting to the beneficial effects of a Mediterranean DP on various chronic, degenerative diseases, such as obesity, diabetes, cardiovascular disease, musculo-skeletal, mental and neurological disorders, sarcopenia and frailty<sup>(3)</sup>.

In a systematic literature review that included 46 studies of DPs and biomarkers of inflammation, Barbaresko et al. found convincing evidence that meat-based DPs tended to be positively associated with markers of inflammation, predominantly C-reactive protein but also IL-6 and fibrinogen, while DPs rich in fruit and vegetables showed an inverse relationship. They reported that this finding was particularly well supported by intervention studies investigating the Mediterranean diet, and this is in line with strong evidence that the Mediterranean DP is a powerful tool to counteract inflamm-aging and its consequences<sup>(4)</sup>. In view of its proven beneficial effects in primary prevention of chronic disease, the Mediterranean DP is recognized as the healthiest lifestyle by UNESCO and the Council of the European Union, which invites its member countries to promote healthy eating, and encourage the adoption of health-promoting diets, such as the Mediterranean diet<sup>(5)</sup>.

The Mediterranean DP is more than just a healthy diet with the power to prevent major NCDs at older ages at an individual level. It is propounded as the most environmentally sustainable diet. The term “sustainable diet” was first coined to describe a diet that was healthier for the environment as well as the consumer. Indeed, diet, health and environment are intricately linked, in a triumvirate known as the diet-health-environment trilemma<sup>(6)</sup>. A sustainable diet has a low environmental impact, promotes biodiversity, and optimizes human and natural resources with a view to preserving them for future generations. From a health perspective, the recent shifts toward “western dietary patterns” are at the root of substantial increases in the prevalence and incidence of diet-related diseases, particularly overweight and obesity, diabetes, and heart disease. Paradoxically, under-nutrition is

also a persistent problem, with over 9 million people under-nourished in Southern Mediterranean countries in 2001-2003<sup>(7)</sup>. From an environmental point of view, current dietary trends are harmful for the environment, with increases in greenhouse gas emissions, fertilizer use, pollution of freshwater and marine ecosystems and reduced air quality. The Mediterranean DP is considered to have a low environmental impact, and therefore be more sustainable, thanks to its emphasis on plant-based foods, consumption of locally produced goods, and preference for products in season, thus reducing the overall carbon footprint of the diet. The development of sustainable diet models at a population or global scale requires awareness among consumers, producers, and governments that agriculture, food, nutrition, health, culture and environment are strongly interdependent. Diets that follow the best evidence on healthy eating, namely low intake of meat and sugar, and high intake of fruit, vegetables and legumes, would meet sustainability criteria in most regions of the world, would substantially improve population health, and would also have a substantial impact on diet-related environmental pollution<sup>(8)</sup>.

Chronic exposure to air pollution, finally, is one of the environmental factors whose cumulative lifelong effect can lead to unsuccessful aging, chronic disease and frailty<sup>(9)</sup>. Frail elderly populations are particularly vulnerable, since frailty is characterized by a reduced capacity to respond to environmental stressors. Therefore, environmental pollution is particularly harmful for older individuals, who are more adversely affected than the general population at similarly air pollution concentrations<sup>(10)</sup>.

In conclusion, the probability of enjoying successful aging can be substantially enhanced by adopting good lifestyle behaviours throughout the life course, notably a Mediterranean DP has the potential to reduce the risk of major chronic degenerative diseases in later life. This is true not only at the individual level, but also at the population level. In addition, this type of DP, when based on the consumption of locally produced goods, respecting biodiversity and natural and human resources, is most environmentally sustainable, and will enable us to bequeath both good health and a healthy planet to future generations.

## REFERENCES

1. Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, et al. *The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing*. Lancet. 2016 May 21;387(10033):2145-2154.
2. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, et al. *Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating* The American Journal of Clinical Nutrition 1995, 61(6), 1402S–1406S.
3. Boccardi V, Calvani R, Limongi F, et al. *Consensus paper on the "executive summary of the international conference on Mediterranean diet and health: a lifelong approach" an Italian initiative supported by the Mediterranean Diet Foundation and the Menarini Foundation*. Nutrition. 2018 Jul - Aug;51-52:38-45.
4. Barbaresko J, Koch M, Schulze MB, Nothlings U. *Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review*. Nutr Rev. 2013;71:511-27.
5. Council of the European Union. *Council conclusions on nutrition and physical activity*. Employment, Social Policy, Health and Consumer Affairs Council meeting, Luxembourg, 20 June 2014. Available at: <https://www.consilium.europa.eu/media/28049/143285.pdf>. 2014.
6. Clark M, Hill J, Tilman D. *The Diet, Health, and Environment Trilemma*. Annual Review of Environment and Resources. 2018;43:109-34.
7. Dernini S, Berry EM. *Mediterranean Diet: From a Healthy Diet to a Sustainable Dietary Pattern*. Front Nutr. 2015;2:15.
8. Donini LM, Dernini S, Lairon D, et al. *A Consensus Proposal for Nutritional Indicators to Assess the Sustainability of a Healthy Diet: The Mediterranean Diet as a Case Study*. Front Nutr. 2016;3:37.
9. Cohen G, Gerber Y. *Air Pollution and Successful Aging: Recent Evidence and New Perspectives*. Curr Environ Health Rep. 2017;4:1-11.
10. Fougere B, Vellas B, Billet S, et al. *Air Pollution modifies the association between successful and pathological aging throughout the frailty condition*. Ageing Res Rev. 2015; 24:299-303.

**LA VALUTAZIONE DELL'ENGAGEMENT DEI CONSUMATORI  
NELLA PROMOZIONE DELLA SALUTE:  
IL SUPPORTO DEL PATIENT HEALTH ENGAGEMENT MODEL**

*Guendalina Graffigna*

Università Cattolica  
Direttore EngageMinds Hub Research Center

Il ventunesimo secolo, pur beneficiando dell'innovazione tecnologia e dei progressi delle scienze mediche, è tuttavia contraddistinto da nascenti sfide a cui la sanità – e i professionisti che vi operano - devono fare fronte. Il sopraggiungere di nuovi fattori di rischio ambientale, oltre che legati agli stili di vita della popolazione, parallelamente a profondi mutamenti demografici (si consideri, ad esempio, l'aumento della popolazione anziana) ed epidemiologici (si consideri, ad esempio, la prevalenza ed incidenza dei quadri di cronicità) hanno portato i sistemi sanitari contemporanei a dover fronteggiare scenari sempre più complessi caratterizzati dall'aumento della domanda assistenziale a fronte di una preoccupante scarsità delle risorse economiche e umane.

Alla luce di questo scenario, il concetto di *Engagement* (o coinvolgimento attivo) delle persone ha assunto crescente attenzione in sanità. Gli ultimi decenni, infatti, hanno visto un viraggio profondo dei modelli di cura verso una crescente e sempre maggiore valorizzazione del ruolo della persona, vista come soggetto attivo ed “esperto” all'interno del processo clinico-assistenziale. A fronte di questa valorizzazione del ruolo attivo del malato nel percorso di cura, diventa prioritario dotare i sistemi sanitari di strumenti scientificamente e clinicamente validati volti a stratificare i livelli di Engagement dei cittadini-pazienti e a personalizzare iniziative di supporto ed educazione sulla base (anche) di questo parametro clinico.

A partire da queste premesse, il presente contributo discuterà il valore scientifico ed applicativo del *People Health Engagement Model* (PHE Model) sviluppato da Graffigna et coll, (2013) al fine di diagnosticare e stadiare il percorso di *Engagement* del paziente nel suo percorso di cura. Questa valutazione permette di identificare le priorità psicologiche e motivazionali su cui intervenire per sostenere il coinvolgimento attivo e l'aderenza del paziente cronico. La portata applicativa e innovativa del

modello sarà descritta a partire da recenti evidenze scientifiche. Inoltre sarà discussa l'urgenza di dotare le organizzazioni sanitarie di strumenti rigorosi di monitoraggio e analisi dell'esperienza di malattia e di cura secondo la logica dei PREMs (Patient Reported Experiences Measurements).

**INVECCHIAMENTO IN SALUTE  
EVIDENZE DAL PROGRAMMA DI ASSISTENZA  
E DI INVECCHIAMENTO ATTIVO PRESSO  
LA FONDAZIONE FERRERO**

*Claudio Lucifora<sup>1</sup>, Camillo Marra<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Università Cattolica del Sacro Cuore

<sup>2</sup> Fondazione Policlinico Gemelli<sup>1</sup>

**Abstract**

L'aumento della longevità rappresenta una grande opportunità da esplorare, e pianificare, in campo medico, sociale, politico ed economico. Ad una società che invecchia sempre più rapidamente è fondamentale assicurare un'elevata qualità della vita per la fascia di popolazione più anziana, promuovendo sane abitudini, favorendo una partecipazione attiva alla vita sociale e facilitando l'accesso a programmi di prevenzione e assistenza sanitaria. Numerosi studi dimostrano come coorti di soggetti sottoposti a programmi tesi a modificare gli stili di vita si sono dimostrati efficaci nel contrastare lo sviluppo di decadimento cognitivo. Studi epidemiologici, svolti principalmente nel Nord Europa (studio FINGER, MIND-AD), hanno mostrato su ampie popolazioni di pazienti portatori di fattori di rischio modificabile per demenza e comprese tra i 60 e gli 80 anni che l'intervento sui stili di vita teso a modificare abitudini alimentari, esercizio fisico, attività cognitiva sociale, nonché la gestione dei fattori di rischio vascolare è in grado di migliorare le prestazioni in tutti i domini cognitivi e il benessere generale dell'individuo anziano. In questo contesto, la Fondazione Ferrero ha avviato, sin dagli anni '80, un ampio programma di servizi socio-sanitari raccogliendo la sfida dell'invecchiamento attivo ed in salute. Il programma della Fondazione è diretto principalmente agli "anziani Ferrero", cioè

---

<sup>1</sup> Al progetto di ricerca hanno collaborato Elena Villar e Paola Chioyenda. Gli autori ringraziano per la collaborazione nella somministrazione dei questionari Laura Rolfo e Fabio Timelli, alla definizione del campionamento Patrizio Pasqualetti e per la preparazione dei dati Elio Laudani, Andrea Saglietti e Daria Viganì. Siamo grati ad Ettore Bologna per l'importante ruolo di coordinamento svolto nell'organizzazione delle diverse fasi del Progetto e alla Fondazione Ferrero per il sostegno finanziario. Le opinioni espresse sono attribuibili esclusivamente agli autori.

dipendenti e pensionati con almeno 25 anni di attività in azienda, e si articola in diverse attività. Una prima serie di iniziative sono dirette alla promozione dell'attività fisica, attraverso la frequenza a corsi di formazione di varia natura, mirati a prevenire e combattere le patologie tipiche dell'invecchiamento. Una seconda linea di intervento, riguarda un servizio di monitoraggio sanitario che consente azioni di supporto (visite periodiche, prenotazione di esami e visite, accompagnamento, ecc.) per effettuare visite specialistiche presso istituti clinici e altre strutture sanitarie e riabilitative. Infine, la Fondazione si avvale dei propri frequentanti per l'erogazione di molteplici servizi di volontariato e incoraggia la partecipazione a varie iniziative di carattere sociale, culturale e scientifico. Il presente progetto di ricerca si propone di descrivere la platea dei beneficiari dei diversi programmi e valutarne gli effetti sugli stili di vita, le relazioni sociali e le condizioni di salute fisiche e mentali. La prima parte è diretta agli aspetti socio-sanitari, mentre la seconda parte analizza le implicazioni cognitive e funzionali dell'invecchiamento in ambito neurogeriatrico, distinguendo gli anziani Ferrero tra coloro che partecipano attivamente alle iniziative della Fondazione e coloro che non partecipano.

### ***Aspetti socio-sanitari***

L'analisi degli aspetti socio-sanitari è stata condotta per mezzo di uno studio di coorte selezionando un campione di anziani Ferrero suddivisi tra soggetti che prendono parte attivamente alle varie iniziative della Fondazione (gruppo dei frequentanti) e soggetti che invece, per motivi diversi, non partecipano (gruppo dei non-frequentanti). Nell'impossibilità di condurre una randomizzazione tra soggetti frequentanti e non-frequentanti, il campione è stato selezionato, *ex-ante*, tramite una stratificazione basata su una serie di caratteristiche demografiche esogene (genere, classi di età, mansione). Inoltre, per garantire la rappresentatività del campione rispetto alla popolazione complessiva di anziani Ferrero, sono stati calcolati dei pesi individuali effettuando una ponderazione *ex-post*. Ai soggetti del campione è stato somministrato un questionario strutturato con informazioni sullo status socio-demografico, gli stili di vita, le relazioni sociali, le condizioni di salute correnti e passate. Alla raccolta delle informazioni, vista la sensibilità delle stesse, è stata prestata particolare attenzione sia in merito alla riservatezza del dato raccolto con un consenso informato e trattato in forma anonima, sia attraverso la somministrazione del questionario con metodologia CAPI (*Computer Assisted Personal Interview*) da parte del personale infermieristico occupato presso la Fondazione stessa. Informazioni aggiuntive sui soggetti del campione sono state ottenute grazie ad una

convenzione stipulata tra la Fondazione Ferrero e l’Azienda Ospedaliera Locale CN2-Alba e Bra, che ha consentito di arricchire i dati raccolti con il questionario con ulteriori informazioni su prestazioni ambulatoriali, ricoveri ospedalieri, accessi al pronto soccorso e prescrizione di farmaci. L’analisi condotta di tipo osservazionale ha evidenziato come i soggetti frequentanti le iniziative della Fondazione, rispetto ai non-frequentanti, abbiano uno stile di vita più sano e attivo. Sono infatti più inclini a svolgere esercizio fisico, oltre a quello eventualmente svolto presso la Fondazione, e tendono a muoversi di più, ad esempio prediligendo spostamenti a piedi o in bicicletta, rispetto ad altri mezzi di trasporto. I soggetti frequentanti, inoltre, hanno una rete sociale più ampia, che va oltre il nucleo familiare e abbraccia amici ed ex-colleghi. Infine, i frequentanti sono meno inclini a soffrire di invalidità e limitazioni funzionali. Interessante notare come queste differenze siano più marcate per la fascia di età che va dai 75 agli 84 anni, un segnale di come partecipare alle attività proposte dalla Fondazione possa incidere sulla longevità. Queste associazioni sono state confermate da analisi statistiche più robuste che tengono conto di eventuali fattori di confondimento. Un altro risultato di rilievo riguarda la spesa sanitaria sostenuta per accessi in pronto soccorso e ricoveri ospedalieri, significativamente minore per i frequentanti rispetto ai non frequentanti. In conclusione, per quello che concerne gli aspetti socio-sanitari, lo studio mostra come programmi di invecchiamento attivo come quello proposto dalla Fondazione ai suoi “anziani Ferrero” possa favorire un invecchiamento più attivo e partecipe, promuovendo stili di vita più sani. Questo conferma i risultati di una consolidata letteratura che mostra come sane abitudini di vita e relazioni sociali di qualità siano fondamentali per raggiungere una traiettoria di invecchiamento più longeva e in salute (per recenti evidenze si veda, tra altri, McPhee et al., 2016; Yang et. al., 2016).

### ***Aspetti cognitivi e funzionali in ambito neurogeriatrico***

Particolare attenzione è stata posta all’effetto delle iniziative a cui partecipano i dipendenti ed ex dipendenti della fondazione Ferrero, conducendo un’analisi degli aspetti cognitivi funzionali per mezzo di uno studio di coorte su un campione di anziani Ferrero suddivisi tra soggetti che frequentano e soggetti che non partecipano. Lo studio è osservazionale non randomizzato per cui si è effettuata una classificazione dei soggetti secondo le caratteristiche demografiche e il tipo di attività svolta. I soggetti (130 frequentanti e 70 non frequentanti) sono stati esaminati nel periodo settembre 2018 fino ad Agosto 2019 e sono stati sottoposti a scale di valutazione cognitiva e funzionale comprendente lo *Short Portable Mental Status Questionnaire* (Pfeiffer) - composto da 10 items e in grado di valutare

orientamento temporale e personale del soggetto e le funzioni mnestiche di base -; la scala di *Exton Smith* - in grado di valutare prevalentemente la competenza motoria del soggetto e le funzioni di autonomia basale -; la scala *Activity Daily Living* (ADL) e di *Instrumental Activity Daily Living* (IADL) - tese a valutare essenzialmente le capacità di autonomia domestica ed extradomestica- ; la *Mini Nutritional Assessment* (MNA) e *Mini Nutritional Assessment* (short form) - tese a valutare il livello nutrizionale e la sensazione soggettiva di benessere del soggetto -; la *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS) - che permette di analizzare cumulativamente la comorbilità e singolarmente le singole patologie. Un sottocampione nell'ambito di questo campione di soggetti (53 frequentanti e 43 non frequentanti) è stato sottoposto anche ad una valutazione delle funzioni cognitive più approfondita attraverso la somministrazione della *Montreal Overall Cognitive Assessment* (MOCA).

Le prestazioni fornite dalla popolazione dei soggetti frequentati sono risultate migliori in tutti gli indici considerati (si veda la Tab. 5). In accordo con i dati di una età più anziana dei soggetti non frequentanti si è osservato per questo gruppo un indice di funzionalità alla IADL e di comorbilità alla CIRS significativamente più compromesso ( $p: 0.001$ ) anche se con un indice di severità solo tendenzialmente significativo ( $p < 0.02$ ) dopo Correzione Bonferroni significatività per confronti multipli. I punteggi alle valutazioni cognitive appaiono significativamente più bassi per i soggetti non frequentanti rispetto ai non frequentanti ( $p < .0001$ ). Anche nella sottopopolazione di soggetti frequentanti e non frequentanti comparabile comparata con metodica ex-post per età e comorbilità si è osservata una prestazione alla MOCA significativamente più bassa nella popolazione di soggetti non frequentanti ( $p < .005$ ). In particolare tra i soggetti non frequentanti i soggetti risultati affetti da lieve deterioramento cognitivo sono stati il 19% mentre tra i frequentanti il 5%. Il punteggio cumulativo dell'MPI risulta chiaramente più compromesso nei non frequentanti per il verosimile maggiore peso delle variabili cognitive più che di quelle motorie nella generazione dell'indice prognostico osservato.

### **Conclusioni**

I dati dello studio mostrano che l'intervento sugli stili di vita promosso dalla Fondazione Ferrero è in grado di migliorare sensibilmente gli aspetti funzionali, cognitivi e motori dei soggetti che si sottopongono al programma di interventi proposti indipendentemente dall'età e dalla presenza di patologie concomitanti.

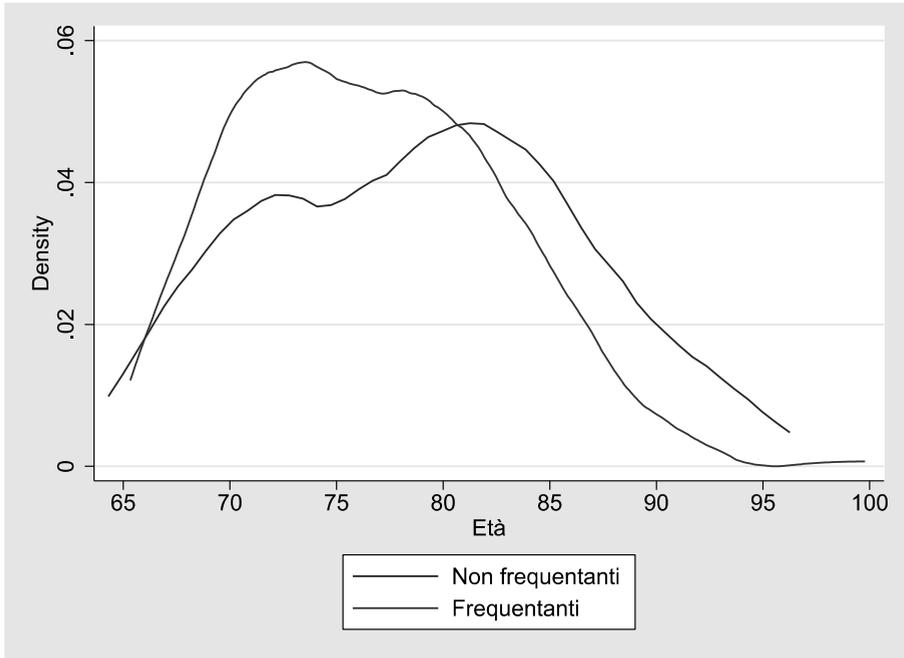
## Appendice statistica

	<i>Questionari</i>		<i>Pensionati Ferrero</i>	
	<b>FF</b>	<b>Non FF</b>	<b>FF</b>	<b>Non FF</b>
<i>Età media</i>	<b>75</b>	<b>76</b>	<b>74</b>	<b>74</b>
<i>over 70</i>	<b>80%</b>	<b>77%</b>	<b>67%</b>	<b>63%</b>
<i>over 75</i>	<b>45%</b>	<b>54%</b>	<b>45%</b>	<b>47%</b>
<i>over 80</i>	<b>21%</b>	<b>28%</b>	<b>26%</b>	<b>30%</b>
<i>over 85</i>	<b>6%</b>	<b>11%</b>	<b>10%</b>	<b>14%</b>
<i>Donne</i>	<b>47%</b>	<b>52%</b>	<b>51%</b>	<b>40%</b>
<i>Osservazioni</i>	<b>269</b>	<b>87</b>	<b>709</b>	<b>1161</b>

Tabella 1. Caratteristiche del campione, frequentanti (FF) e non frequentanti (Non FF).

	<i>Ambulatoriale</i>	<i>Ricoveri</i>	<i>Pronto Soccorso</i>	<i>Farmaci</i>
<i>N. soggetti</i>	341	228	271	341
<i>N. osservazioni</i>	64985	635	10114	79222
<i>Anni</i>	2000-2018	2000-2018	2000-2018	2000-2017

Tabella 2. Informazioni tratte dagli archivi Asl CN2.



*Figura 1. Distribuzione per età, frequentanti e non frequentanti.*

	<i>Non Frequentanti</i>	<i>Frequentanti</i>
<i>Nessun titolo</i>	6%	4%
<i>Licenza elementare</i>	50%	42%
<i>Licenza media inferiore</i>	33%	40%
<i>Licenza media superiore</i>	10%	14%
<i>Laurea</i>	1%	3%
<i>Coniugato/a</i>	69%	75%
<i>Divorziato/a</i>	2%	4%
<i>Celibe/Nubile</i>	9%	3%
<i>Vedovo/a</i>	20%	18%
<i>Figli</i>	81%	87%
<i>Nipoti</i>	60%	64%
<i>Anni in pensione</i>	21.3	20.9
<i>Operaio</i>	65%	63%
<i>Impiegato</i>	24%	26%
<i>Quadro</i>	2%	4%
<i>Funzionario</i>	3%	1%
<i>Dirigente</i>	5%	5%

<i>Osservazioni</i>	83	267
---------------------	----	-----

*Nota:* medie calcolate con l'utilizzo di pesi per il riporto alla popolazione anziani Ferrero. Non sono riscontrate differenze statisticamente significative.

*Tabella 3. Principali caratteristiche demografiche e occupazionali, non frequentanti e frequentanti.*

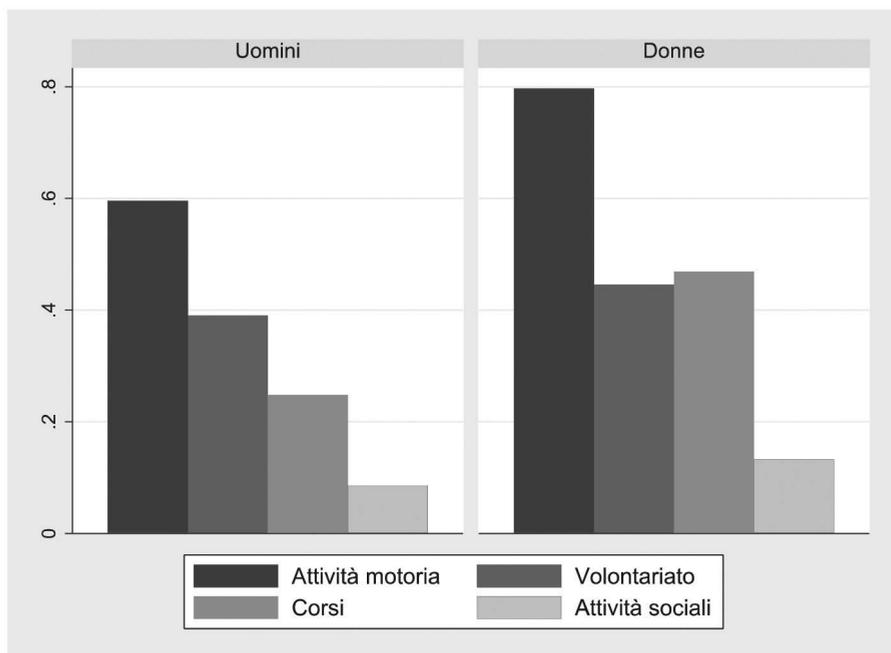


Figura 2. Attività frequentate, uomini e donne frequentanti.

---

<i>Cattive condizioni di salute</i>	33%
<i>Cura famiglia</i>	22%
<i>Lontananza</i>	13%
<i>Disinteresse</i>	16%
<i>Altro</i>	12%

---

Tabella 4. Motivazioni per la mancata frequenza.

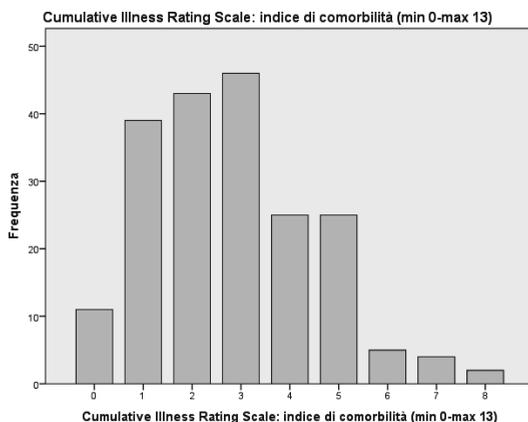


Figura 3. Grado generale di comorbidità della popolazione esaminata.

	Non Frequentanti			Frequentanti			t	df	p-value
	N	Mean	SD	N	Mean	SD			
CIRS-CI Indice di Comorbidità	68	3.4	1.8	118	2.6	1.5	3.385	184.0	<b>0.001</b>
CIRS-SI Indice di Severità	68	1.7	0.4	118	1.6	0.3	2.545	184.0	<b>0.012</b>
Punteggio Totale MPI	68	0.3	0.2	118	0.2	0.1	4.575	184.0	<b>0.000</b>
Short Portable Mental Status Questionnaire	67	2.3	2.7	118	0.9	1.8	4.293	183.0	<b>0.000</b>
Scala di Exton Smith	68	17.1	3.7	118	19.5	1.4	-6.027	184.0	<b>0.000</b>
ADL	68	5.4	1.4	118	5.9	0.3	-4.042	184.0	<b>0.000</b>
IADL	68	6.4	2.3	118	7.6	1.0	-4.932	184.0	<b>0.000</b>
Mini Nutritional Assessment	68	12.0	2.5	118	13.1	1.1	-3.802	184.0	<b>0.000</b>
MOCA Total score	43	20.5	7.8	53	25.8	3.5	-4.398	94.0	<b>0.000</b>

Tabella 5. Comportamento alle scale funzionali e cognitive.

## BIBLIOGRAFIA

1. Baltes, P., Freund, A., and Li, S. *The Psychological Science of Human Ageing*, in: *The Cambridge Handbook of Age and Ageing*, pages 47–71. Cambridge University Press, Cambridge, 2005.
2. Beard, J. et al. *The World Report on Ageing and Health: A Policy Framework for Healthy Ageing*. *The Lancet*, 387(10033):2145–2154, 2016.
3. Bordone, V. and Rosina, A. *Percezioni di Invecchiamento e Stili di Vita*, in: *Invecchiamento Attivo, Mercato del Lavoro e Benessere*. Il Mulino, 2018.
4. Cappellari, L., Lucifora, C., and Rosina, A. *Invecchiamento Attivo, Mercato del Lavoro e Benessere*. Il Mulino, 2018.
5. Carstensen, L. *The Influence of a Sense of Time on Human Development*. *Science*, 312(5782): 1913–1915, 2006.
6. Chang, P., Wray, L., and Lin, Y. *Social Relationships, Leisure Activity and Health in Older Adults*. *Health Psychology: Official Journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, 33(6):516–523, 2014.
7. Chapman, I. *Obesity in Old Age*. *Frontiers in Hormone Research*, 36:97–106, 2008.
8. Comi, S., Cottini, E., and Lucifora, C. *Relazioni Sociali e Invecchiamento*, in: *Invecchiamento Attivo, Mercato del Lavoro e Benessere*. Il Mulino, 2018.
9. Elia, M. *Guidelines for Detection and Management of Malnutrition*. BAPEN, Maidenhead UK, 2000.
10. European Commission. *The 2018 Ageing Report. Economic and Budgetary Projections for the 28 EU Member States (2016-2070)*. European Economy, Institutional Paper 079, 2018.
11. Fischer, C. *To Dwell Among Friends. Personal Networks in Town and City*. University of Chicago Press, Chicago, 1982.
12. Fuchs, J., Scheidt-Nave, C., Hinrichs, T., Mergenthaler, A., Stein, J., Riedel-Heller, S. G., and Grill, E. *Indicators for Healthy Ageing — A Debate*. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10(12):6630–6644, 2013.
13. Fusco, S. and Pani, G. *Brain Response to Calorie Restriction*. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 70(17):3157–3170, 2013.
14. Jankovic, N. et al. *Adherence to a Healthy Diet According to the World Health Organization Guidelines and All-Cause Mortality in Elderly Adults from Europe and the United States*. *American Journal of Epidemiology*, 180(10):978–988, 2014.
15. Johnson DK, Storandt M, Morris JC, et al. *Longitudinal study of the transition from healthy aging to Alzheimer disease*. *Arch Neurol*. 66:1254–1259, 2009.
16. Johnson, D.R. 2008. *Using Weights in the Analysis of Survey Data*. Lecture Notes, Population Research Institute, The Pennsylvania State University.
17. Kant, A. et al. *Dietary Diversity and Subsequent Mortality in the First National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study*. *American Journal of Clinical Nutrition*, 57(3):434–440, 1993.
18. Khaw, K. *Healthy Ageing*. *British Medical Journal*, 315:1090–1096, 1997.
19. Kirkwood, T. *A Systematic Look at an Old Problem*. *Nature*, 451:644–647, 2008.
20. Landi, F., Marzetti, E., and Martone, A. *Exercise as a Remedy for Sarcopenia*. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 17(1):25–31, 2014.

21. Larson, E.B. *The Body-Mind Connection in Aging and Dementia*. J Am Geriatr Soc. 61(7):1210-1211, 2013.
22. Lifepath. *Healthy ageing for all. From social inequalities to health inequalities. A global challenge*, Fact sheet 1.2, June 2017.
23. Maino, F. and Ferrera, M. *Terzo Rapporto sul Secondo Welfare in Italia 2017. Technical report*, Percorsi di Secondo Welfare e Centro Einaudi, 2017.
24. McPhee, J., French, D., Jackson, D., Nazroo, J., Pendleton, N., and Degens, H. *Physical Activity in Older Age: Perspectives for Healthy Ageing and Frailty*. Biogerontology, 17:567–580, 2016.
25. Ministry of Health. *Food and Nutrition Guidelines for Healthy Older People: a Background Paper*. Technical report, Ministry of Health, Wellington, 2013.
26. Office of National Statistics. *Population Trends*. Technical report, Office of National Statistics, 2004.
27. Peel, N., Bartlett, H., and McClure, R. *Healthy Ageing: how it is Defined and Measured?* Australasian Journal on Ageing, 23(3):115–119, 2004.
28. Read, S. et al. *Socio-economic position and subjective health and well-being among older people in Europe: a systematic narrative review*. Aging and Mental Health, 20(5):529-542, 2016.
29. Riva, G., Ajmone Marsan, P., and Grassi, C., editors. *Active Ageing and Healthy Living. A Human Centered Approach in Research and Innovation as Source of Quality of Life*. IOS Press, 2014.
30. Rosenbaum, P.R. and Rubin, D.B. *The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies for Causal Effects*. Biometrika, 70(1):41-55, 1983.
31. Solon, G., Haider S.J., and Wooldridge, J.M. 2015. *What are We Weighting For?* Journal of Human Resources, University of Wisconsin Press, vol. 50(2), pages 301-316.
32. Steves, C., Spector, T., and Jackson, S. *Ageing, Genes, Environment and Epigenetics: what Twin Studies Tell Us Now, and in the Future*. Age Ageing, 41(5):581–586, 2012.
33. Umberson, D. and Montez, J. *Social Relationships and Health: a Flashpoint for Health Policy*. Journal of Health and Social Behavior, 51:S54–S66, 2010.
34. Vasto, S., Scapagnini, G., Bulati, M., Candore, G., Castiglia, L., Colonna-Romano, G., Lio, D., Nuzzo, D., Pellicano, M., Rizzo, C., Ferrara, N., and Caruso, C. *Biomarkes of Aging*. Frontiers in Bioscience, 2:392–402, 2010.
35. Yang, Y.C., Boen, C. Gerken, K. et al. *Social Relationships and Psychological Determinants of Longevity across the Human Life Span*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 113(3):578-583.
36. Waite, L. and Gallagher, M. *The Case for Marriage: why Married People are Happier, Healthier and Better off Financially*. Doubleday, New York, 2000.
37. World Health Organization. *Keep Fit for Life. Meeting the Nutritional Needs of Older Persons*. Technical report, World Health Organization, 1998.
38. World Health Organization. *Global Recommendations on Physical Activity for Health*. Technical report, World Health Organization, 2010.
39. World Health Organization. *World Report on Ageing and Health*. WHO Library Cataloguing- in-Publication Data, 2015.

AREA TEMATICA  
**CRONICITÀ: ASPETTI CLINICI E SOCIALI**

*Abstracts*



## COMPARING THE PROGNOSTIC VALUE OF GERIATRIC HEALTH INDICATORS: A POPULATION-BASED STUDY

*Alberto Zucchelli<sup>1,2</sup>, Davide L Vetrano<sup>1,3</sup>, Giulia Grande<sup>1</sup>,  
Amaia Calderón-Larrañaga<sup>1</sup>, Laura Fratiglioni<sup>1</sup>,  
Alessandra Marengoni<sup>1,2</sup>, Debora Rizzuto<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Aging Research Center – Karolinska Institutet, Stockholm (SWE)

<sup>2</sup> Università degli Studi di Brescia, Brescia

<sup>3</sup> Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

### **Background**

The identification of individuals at increased risk of poor health-related outcomes is a priority. Geriatric research has proposed several indicators shown to be associated with these outcomes, but a head-to-head comparison of their predictive accuracy is still lacking. We therefore aimed to compare the accuracy of five geriatric health indicators in predicting different outcomes among older persons: frailty index (FI), frailty phenotype (FP), walking speed (WS), multimorbidity, and a summary score including clinical diagnoses, functioning and disability (the Health Assessment Tool; HAT).

### **Methods**

Data were retrieved from the Swedish National Study on Aging and Care in Kungsholmen; an ongoing longitudinal study including 3363 people aged 60+. To inspect the accuracy of geriatric health indicators, we employed areas under the Receiver-Operating-Characteristic curve (AUC) for the prediction of 3-year and 5-year mortality, 1-year and 3-year unplanned hospitalizations (1+), and contacts with health-care providers in the six months before and after baseline evaluation (2+).

*Results:* FI, WS, and HAT showed the best accuracy in the prediction of mortality [AUC(95%CI) for 3-year mortality: 0.84 (0.82-0.86), 0.85 (0.83-0.87), 0.87 (0.85-0.88) and AUC(95%CI) for 5-year mortality: 0.84 (0.82-0.86), 0.85 (0.83-0.86), 0.86 (0.85-0.88); respectively]. Unplanned hospitalizations were better predicted by the FI [AUC(95%CI): 1-year 0.73 (0.71-0.76); 3-year 0.72 (0.70-0.73)] and HAT [AUC(95%CI): 1-year 0.73 (0.71-0.75); 3-year 0.71 (0.69-0.73)]. The most accurate predictor of multiple contacts with health-care providers was multimorbidity [AUC(95%CI): 0.67 (0.65-0.68)]. Predictions were generally less accurate among younger individuals (< 78 years old).

**Conclusion**

Specific geriatric health indicators predict clinical outcomes with different accuracy. Comprehensive indicators (HAT, FI, WS) perform better in predicting mortality and hospitalization. Multimorbidity exhibits the best accuracy in the prediction of multiple contact with providers.

## REGISTRO DEGLI ANZIANI FRAGILI VALIDAZIONE DI UN SISTEMA AUTOMATICO DI IDENTIFICAZIONE DI PAZIENTI FRAGILI

A. Gianti<sup>1</sup>, A. Saglietti<sup>2</sup>, E. Laudani<sup>1</sup>, L. Gola<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Struttura Complessa Distretto Sanitario 2 ASLCN2

<sup>2</sup> MMG ASLCN2

<sup>3</sup> Struttura Complessa Programmazione, Acquisti e Bilancio ASLCN2

### **Stato dell'arte**

L'incremento a livello mondiale della prevalenza delle malattie croniche (Non-Communicable Chronical Diseases- NCCD) richiede una rimodulazione dell'interpretazione epidemiologica e dell'organizzazione dell'offerta sanitaria pubblica.

È giunto il momento di ripensare sia la definizione di malattia cronica nell'anziano, sia l'organizzazione dei servizi sanitari pubblici che devono far fronte al cambiamento emergente.

Unitamente al concetto delle NCCD è comparso, da alcuni anni, il concetto di *fragilità*.

In letteratura essa è definita come uno stato di incremento della vulnerabilità di fronte ad un evento apparentemente minimo (infezione, assunzione di un nuovo farmaco, vaccinazione); la fragilità implica una *ridotta riserva di capacità compensativa*, che esita nel passaggio dalla condizione di indipendenza a quella di dipendenza.

### **Scopo**

Lo studio vuole descrivere la necessità e l'efficacia/limite di un sistema di censimento della popolazione anziana fragile mediante un algoritmo di sistema. Si suggerisce anche come tale sistema possa essere reso più efficace nell'individuare i casi.

### **Materiali e metodi**

La validazione del registro degli anziani fragili, ricavato dall'algoritmo del sistema automatico (SA), è stata condotta su base campionaria, utilizzando come standard di riferimento l'archivio degli assistiti di un Medico di Medicina Generale (MMG) dell'ASLCN2.

L'individuazione dei fragili è avvenuta tramite la scala di fragilità (SF) introdotta dal Canadian Study of Health and Ageing.

La popolazione di riferimento dell'ASL CN2  $\geq 65$  anni è di 40.105 unità (archivio demografico Regione Piemonte).

Il campione del MMG rappresentativo della popolazione oggetto di studio è costituito da 405 soggetti  $\geq 65$  anni.

Sensibilità, Specificità, Valori Predittivi sono calcolati con i relativi intervalli di confidenza al 95%.

La fragilità è acquisita per valori  $SF \geq 4$ .

Il SA di segnalazione degli anziani fragili ad oggi esistente in Regione Piemonte è basato sull'elaborazione di dati provenienti dai flussi informativi correnti: schede di dimissione ospedaliera (SDO), farmaceutica convenzionata, esenzioni per invalidità.

I criteri di definizione operativi della fragilità sono:

SDO: anziani residenti che hanno avuto almeno un ricovero, in qualunque regime, nell'arco di 12 mesi per 15 specifiche patologie croniche codificate (ICD IX).

### **Farmaci**

Anziani con poliprescrizioni (prescrizioni di farmaci  $\geq 5$  categorie farmaceutiche- ATC- in 12 mesi).

### **Invalidità civile**

Anziani recanti esenzioni attive di invalidità (C01, C02, C03).

Il registro delle persone fragili del SA è reso fruibile ai servizi distrettuali dell'ASL CN2 su piattaforma informatizzata regionale SISTEMA SANITA' PIEMONTE.

### **Risultati**

Posto il cut-off della  $SF \geq 4$ , la prevalenza di fragilità osservata nel campione, stando alla valutazione del MMG, è del 22,2% (IC 95% 18,3%-26,7%).

La prevalenza di fragilità stimata nella popolazione dal SA è pari al 11,2% con un intervallo di confidenza al 95% oscillante tra 10,9% e 11,5%.

Si evince che i due sistemi di rilevazione differiscono in maniera statisticamente significativa. La prevalenza di fragilità valutata sul campione concorda con quella del SA secondo la seguente evidenza: sensibilità 16,7% (IC 95% 13,2%-20,7%), specificità 97,8% (IC 95% 95,7%- 98,9%), valore predittivo positivo 68,2% (IC 95% 63,4%-72,6%), valore predittivo negativo 80,4%(IC 95% 76,1%-84,1%).

## **Conclusioni**

L'utilizzo del SA per l'individuazione della fragilità, non è sufficientemente sensibile, poiché non include molti fragili osservati.

È idealizzabile un flusso informativo basato sulle schede informative sanitarie (SSI) del MMG, previa una precisa definizione di caso.

Il ruolo del MMG è cruciale per la gestione della cronicità/fragilità, modulando l'assistenza più idonea al soggetto con un approccio clinico *olistico*, incentrato sulla polipatologia e sugli aspetti sociali, entrambi ricompresi nella fragilità.

Il sistema sanitario potrebbe supportare i MMG tramite l'aggiornamento di un registro condiviso dei casi e la possibilità di attivare le tipologie più adeguate di assistenza territoriale.

La costruzione di un sistema che abbinati i dati oggi presenti nei sistemi informativi delle ASL ai dati delle schede informative sanitarie (SSI) dei MMG è probabilmente il miglior modo per garantire una base alla pianificazione degli interventi sanitari (anche se la medicina non sempre può essere pianificata *categorizzando* gli individui).

L'intervento del MMG è gestionale: sanitario e sociale. Si intende in questi termini la cosiddetta *medicina pro-attiva* o *di iniziativa*, contrapposta alla medicina tradizionale *reattiva*. La brevità di questo lavoro non può sciogliere esaustivamente questi nodi, ma pone l'accento sulla necessità di formulare un metodo validato ed efficace che si ponga alla base dell'implementazione dei progetti di cura e follow-up nel campo della cronicità.

## **LA PREVENZIONE DELLE LESIONI DA PRESSIONE: L'EMPOWERMENT DEL CAREGIVER**

*C. Moncalvo, C. Nasri Ghali, M. Galleazzi*

Città della Salute e della Scienza di Torino – Molinette, Torino

### **Introduzione**

L'invecchiamento è un processo evolucionistico che trasforma un soggetto sano in un soggetto fragile, ma non necessariamente in uno malato. Questo processo viene spesso considerato come se fosse una malattia, confondendone il significato con le conseguenze dovute ai cambiamenti che avvengono nelle cellule e nei tessuti con l'avanzare dell'età, responsabili di un aumento del rischio di malattia e di morte. Tra le persone ultrasettantacinquenni, l'85,2% soffre di patologie cronic-degenerative. Comorbidità e multimorbilità possono portare ad un aumento della disabilità, della fragilità e ad un decremento della qualità di vita che a loro volta causano l'aumento dell'ospedalizzazione per acuzie con conseguente degenze in riabilitazione e soprattutto in lungodegenza.

Le lesioni da pressione sono conseguenza dell'immobilizzazione causata da stati di disabilità. La prevenzione è di estrema importanza, così come l'educazione terapeutica e lo sviluppo dell'empowerment dei caregivers.

La prevenzione delle LDD parte da una valutazione del rischio. È compito degli operatori sanitari stabilire una valutazione ben strutturata al fine di identificare le persone a rischio di sviluppare LDD tramite strumenti validi ed affidabili per la popolazione considerata. La prevenzione delle malattie comprende misure finalizzate a prevenirne l'insorgenza, come ad esempio la riduzione dei fattori di rischio. Lo strumento fondamentale per attuare un'efficacia prevenzione delle malattie è l'educazione sanitaria.

La figura del caregiver è una figura assistenziale sempre più presente. Spesso non ci si rende conto che il benessere di questo è di fondamentale importanza poiché strettamente legato a quello dell'assistito. L'infermiere, con le proprie abilità e competenze, è la figura dell'équipe più vicina al paziente e al suo caregiver e, proprio per questo, che deve essere consapevole che è un fondamentale anello di congiunzione con le altre figure professionali con le quali collabora.

### **Obiettivo**

L'obiettivo è quello di indagare, attraverso uno studio osservazionale, la presenza di LDD negli anziani al momento dell'ospedalizzazione. Come fine ultimo ci si pone quello di supportare, in previsione della dimissione, l'empowerment del caregiver per consapevolizzarlo della problematica e addestrarlo ad una prevenzione domiciliare.

### **Materiali e metodi**

Lo studio è stato condotto nel reparto di Geriatria attraverso una prima fase di ricerca bibliografica, una seconda di raccolta dati e una terza di creazione di un opuscolo informativo per i caregivers. Lo studio è stato condotto analizzando il piano trattamento lesioni da decubito del presidio Molinette nel periodo dal 1° novembre 2018 al 31 dicembre 2018.

Sono state esaminate 72 schede di pazienti che presentavano lesioni da pressione (LDP) all'ingresso, di queste n°6 sono risultate prive di informazioni importanti, per questo scartate, quindi sono state analizzate 66 schede totali. Per quanto riguarda la scala di Braden e di Brass è stata condotta un'indagine di prevalenza in due diverse date. Durante le rilevazioni erano presenti nel reparto di Geriatria rispettivamente 25 e 22 pazienti.

### **Risultati e discussione**

L'età media dei pazienti considerati è di 85,92 anni. Il 32,9% e il 39,6% dei pazienti ricoverati, rispettivamente a novembre e dicembre 2018, sia entrato con la presenza di una o più lesioni da pressione. Le sedi principali sono sacro, talloni e malleoli (83%). La prevalenza ottenuta nelle due date indagate è fondamentale per delineare il danno indotto dal rischio di sviluppare questa patologia. Il 54% dei pazienti, nella prima data, e il 37%, nella seconda, al momento dell'ingresso in reparto presentavano un punteggio inferiore a 16, che secondo la scala di Braden corrisponde a un grave rischio di compromissione dell'integrità cutanea.

Risulta fondamentale l'applicazione di adeguati interventi di prevenzione per le LDP, ossia igiene e cura della cute, alimentazione e idratazione, mobilizzazione e riposizionamento, così come l'inclusione del caregiver nella prevenzione.

### **Conclusione**

Lo studio conferma l'alta prevalenza del problema nei soggetti ricoverati e la necessità di informare, responsabilizzare e supportare l'empowerment dei caregivers, tramite l'utilizzo di uno strumento cartaceo (brochure) che lo guidi in questo percorso.

## LA FATIGUE NEL RICOVERO OSPEDALIERO DEL PAZIENTE ANZIANO: UNO STUDIO OSSERVAZIONALE

*C. Moncalvo, C. Moino, M. Galleazzi*

Città della Salute e della Scienza, Molinette, Torino

### **Introduzione**

La Fatigue, definita come mancanza o perdita di forza muscolare con facile affaticabilità e insufficiente reazione agli stimoli, è una delle caratteristiche del paziente geriatrico. Può presentarsi nella forma acuta, quando vi è una ripresa di energie dopo un periodo di riposo, e nella forma cronica, quando le energie non vengono recuperate neanche dopo un'adeguata terapia di supporto e riposo. L'infermiere svolge un ruolo chiave nella diagnosi, valutazione ed educazione, attraverso interventi mirati all'empowerment.

### **Obiettivo**

Lo studio vuole confrontare il grado di fatigue nel paziente anziano al momento del ricovero, in acuzie, e alla dimissione.

### **Materiali e metodi**

Sono stati reclutati 75 pazienti, ricoverati nel periodo tra marzo e aprile 2018 nel reparto di Geriatria – Città della Salute di Torino. Il campione finale comprendeva 54 pazienti; 21 esclusi perché confusi, tracheostomizzati o soporosi.

I dati raccolti prendevano in considerazione l'eventuale presenza di malattia oncologica, i punteggi derivanti dalle Short Portable Mental Status Questionnaire (S.P.M.S.Q.), e quelli emersi dalla scala FACIT-fatigue, somministrata tramite intervista.

### **Risultati**

Il valore di fatigue all'ingresso è risultato superiore a quello rilevato alle dimissioni. La riduzione media del campione totale è di 7,28 punti, mentre nei pazienti oncologici è di soli due punti. Nei pazienti con grave deficit cognitivo (S.P.M.S.Q. < 7) abbiamo evidenziato un aumento del grado di fatigue rispetto all'ingresso.

**Conclusione**

Il ricovero incide positivamente sul grado di fatigue percepito dai pazienti. La formazione e sensibilizzazione è fondamentale per consapevolizzare gli infermieri circa il ruolo svolto nella presa in carico del paziente anziano. Questi dati risultano, quindi, punto di riferimento per gli infermieri che possono direzionare il proprio operato al miglioramento della qualità di vita del paziente geriatrico.

## **LA PREVENZIONE DELL'OSTEOPOROSI: INDAGINE SUI FATTORI DI RISCHIO DEL PAZIENTE ANZIANO OSPEDALIZZATO**

*C. Moncalvo, M. Damico, M. Galleazzi*

Città della Salute e della Scienza di Torino, Molinette, Torino

### **Introduzione**

L'osteoporosi è una malattia degenerativa dello scheletro caratterizzata da una bassa densità minerale ossea e da un deterioramento della microarchitettura del tessuto stesso. L'Organizzazione Mondiale della Sanità l'ha definita come una malattia sociale. Nella popolazione anziana si evidenziano numeri elevati circa l'incidenza di fratture da fragilità, responsabili di un aumento della mortalità nell'anno successivo la caduta, e di un importante impatto socio-economico per via della permanente invalidità. La prevenzione dell'osteoporosi è essenziale per il mantenimento dell'indipendenza e di una buona qualità di vita della popolazione anziana.

### **Obiettivo**

Lo studio indaga i fattori di rischio per l'insorgenza di osteoporosi in un campione di pazienti geriatrici ospedalizzati, al fine di valutarne la prevalenza.

### **Materiali e Metodi**

Nel periodo compreso tra Giugno e Luglio 2018, nel reparto di Geriatria e Malattie Metaboliche dell'Osso, è stata condotta una ricerca osservazionale. Il campione è rappresentato da 65 pazienti, di entrambi i sessi, con un'età media di 82,28 anni, ricoverati nel lasso di tempo sopra indicato. I soggetti inclusi nello studio sono stati quelli che, al momento del ricovero in reparto, avevano tra gli esami bioumorali il dosaggio del calcio. I dati analizzati prendevano in considerazione i fattori di rischio associati ad osteoporosi evidenziati nelle Linee guida del 2016 della Società Italiana dell'Osteoporosi del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS).

### **Risultati e discussione**

La prevalenza di soggetti di sesso femminile, più a rischio di sviluppare osteoporosi per caratteristiche intrinseche, è del 44%, rischio che aumenta per le pazienti incorse in una menopausa precoce. Il 13% dei soggetti ha subito almeno una frattura in passato e, se non adeguatamente supportati ed educati, rischiano

di incorrere in nuove fratture. Vi è una prevalenza elevata di altri fattori di rischio: ha riportato una circonferenza brachiale inferiore ai 22 cm è stata rilevata nel 67% dei pazienti ed è indicatore di uno stato di malnutrizione. Problematica estremamente diffusa negli anziani ed indice di prognosi negativo per numerose comorbidità legate all'invecchiamento. Il 46% dei soggetti ha presentato valori di calcemia inferiori ai valori soglia, tra questi sono inclusi anche tre dei pazienti con osteoporosi conclamata, che al momento del ricovero non presentavano in terapia domiciliare alcuna supplementazione di calcio. Il 67% dei soggetti considerati ha riferito una ridotta attività fisica. I pazienti geriatrici sono pluripatologici e con politerapie. Questo aumenta la probabilità che tra le malattie da cui sono affetti e tra i farmaci che assumono ci siano elementi che favoriscano l'insorgenza dell'osteoporosi: il 56% dei soggetti esaminati è affetto da almeno una malattia che potrebbe portare ad insorgenza di osteoporosi secondaria. Il 64% della popolazione analizzata assume almeno un farmaco osteopenizzante. La classe farmacologica più diffusa è quella degli anticoagulanti (eparina e warfarin) seguita da quella dei diuretici dell'ansa. Questi farmaci sono assunti rispettivamente dal 26% e dal 22% dei pazienti. I farmaci anticoagulanti, in particolare, danneggiano l'osso in quanto riducono l'attività dell'osteocalcina, mentre i diuretici dell'ansa hanno effetto calciurico.

### **Conclusioni**

Gli ambiti della promozione e dell'educazione alla salute e della prevenzione rientrano appieno nelle competenze infermieristiche. Nel caso specifico dell'osteoporosi risulta fondamentale cercare di evitare o ritardare l'insorgenza della malattia che potrebbe avere esiti altamente invalidanti come fratture con una possibile disabilità permanente residua o addirittura eventi che potrebbero portare ad una morte prematura. In Italia sono presenti alcuni corsi di formazione, tra cui "Guardian Angel", mirati alla formazione di infermieri competenti che possano quindi fornire suggerimenti pratici a pazienti già affetti da osteoporosi al fine di migliorare la gestione della terapia e di promuovere stili di vita sani e corretti. Nel 2013 è arrivato in Italia dall'Inghilterra il progetto "Bone care nurse" che ha lo scopo di formare professionisti con conoscenze approfondite e aggiornate sulle malattie metaboliche dell'osso. Gli infermieri che prendono parte a questo corso saranno poi in grado di mettere in atto sia interventi di prevenzione primaria, rivolti quindi alla popolazione generale sana, sia interventi di prevenzione secondaria e terziaria mirati a supportare le persone già affette da osteoporosi nella gestione della propria malattia. Il ruolo dell'infermiere assume quindi un'importanza anche al fine di migliorare la qualità di vita dei pazienti coinvolgendoli nel percorso di cura.

## L'INFERMIERE E IL TRIAGE DEL PATRIMONIO VENOSO DEL PAZIENTE ANZIANO RICOVERATO

*Cristina Moncalvo, Mariana Mocanu, Manuela Galleazzi*

Città della Salute e della Scienza di Torino, Molinette, Torino

### **Introduzione**

La valutazione del patrimonio venoso non è un'abitudine che risiede nella pratica infermieristica. La popolazione anziana è caratterizzata da patologie croniche, comorbidità e polifarmacoterapia, che portano all'ospedalizzazione nelle fasi di acuzie. Questo fa sì che il patrimonio vascolare dell'anziano sia spesso depauperato e deteriorato. È fondamentale una tempestiva valutazione per la scelta corretta del dispositivo da posizionare, agendo in un'ottica di "salvaguardia del patrimonio venoso".

### **Obiettivo**

Questo studio indaga la valutazione infermieristica del patrimonio venoso del paziente anziano, attraverso un triage effettuato al momento del ricovero.

### **Materiali e metodi**

Lo studio è stato condotto presso il reparto di Geriatria e Malattie Metaboliche dell'Osso, del presidio ospedaliero Molinette di Torino. Il triage del patrimonio venoso è avvenuto attraverso la compilazione di una scheda che lo valuta attraverso codici colore: rosso se insufficiente, giallo se compromesso, e verde se adeguato; durata della terapia, caratteristiche del farmaco infuso e le necessità del paziente. La scheda è stata compilata al momento del ricovero a tutti i pazienti tra novembre e dicembre 2018 (83 in totale).

### **Risultati**

Il 47% dei pazienti presenta un patrimonio venoso insufficiente (codice rosso); il 26% presenta un patrimonio compromesso e per il 27% risulta adeguato. La terapia venosa somministrata risulta essere principalmente non lesiva per il letto vascolare (69,34%) e somministrata per brevi periodi (67% inferiore a una settimana).

**Conclusioni**

Dai dati raccolti risulta che la scelta ottimale per il paziente anziano è rappresentata dai devices periferici ad inserzione ecoguidata (mini Midline e Midline), che garantiscono maggior stabilità e minor invasività, con la riduzione di eventuali complicanze dovute a multiple venipunture per il posizionamento dei dispositivi tradizionali. La valutazione precoce garantisce il posizionamento del dispositivo più idoneo, l'accesso alle cure in tempi brevi e una riduzione del disagio del paziente.

## **SOCIODEMOGRAPHIC AND HEALTH-RELATED PREDICTORS FOR FUNCTIONAL DECLINE AFTER AN INJURIOUS FALL: A POPULATION-BASED COHORT STUDY**

*Anna-Karin Welmer, Stina Ek, Debora Rizzuto,  
Amaia Calderon Larrañaga, Weili Xu*

Aging Research Center (ARC), Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Karolinska Institutet and Stockholm University, Stockholm, Sweden

### **Background and aims**

A proper understanding of the long-term functional consequences of an injurious fall can guide care planning, rehabilitation, and resource allocation. In this study, we aimed to investigate whether sociodemographic and health-related factors may predict the long-term functional decline after an injurious fall in terms of disability.

### **Methods**

We used data from the Swedish National Study on Aging and Care in Kungsholmen, including 1426 community dwellers aged  $\geq 60$  years. Functional status over 12 years of follow-up was assessed using number of dependencies in basic and instrumental activities of daily living. Sociodemographic and health-related factors including sex, cohabitation status, physical activity and self-rated health were assessed at baseline. Injurious falls over three years since baseline were defined as falls requiring inpatient or outpatient specialist care. Data were analyzed using linear-mixed effects models.

### **Results**

During the follow-up, the fastest increase in the annual number of disabilities was observed in those fallers living alone ( $\beta$  coefficient=0.408;  $p<0.001$ ), physically inactive ( $\beta$  coefficient=0.587;  $p<0.001$ ), and with poor self-rated health ( $\beta$  coefficient=0.514;  $p<0.001$ ). The negative impact of these factors was even more accentuated among fallers compared to non-fallers.

### **Conclusions**

Living alone, being physically inactive and having a poor self-rated health magnify the negative effect of an injurious fall on functional status. These

results contribute to a better understanding of the development of disability after an injurious fall, and can guide future health care strategies in particularly vulnerable individuals.

**ALIMENTAZIONE E FARMACI: PRINCIPALI INTERAZIONI  
E PROGETTO PER UNA VALUTAZIONE DI CONTESTO  
IN UN CAMPIONE DI SOGGETTI ISTITUZIONALIZZATI  
IN FRIULI VENEZIA GIULIA**

*Maria Parpinel<sup>1</sup>, Alessandro Cavarape<sup>2</sup>, Federica Fiori<sup>1</sup>,  
Francesca Primossi<sup>2</sup>, Francesca Valent<sup>3</sup>, Massimo Baraldo<sup>4</sup>*

<sup>1</sup> Dipartimento di Area Medica-Università degli Studi di Udine

<sup>2</sup> Clinica Medica, Dipartimento di Area Medica-Università degli Studi di Udine

<sup>3</sup> SOC Istituto di Igiene ed Epidemiologia Clinica, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

<sup>4</sup> Istituto di Farmacologia Clinica, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

**Stato dell'arte**

Invecchiare non è sinonimo di debolezza e malattia ma un privilegio fisiologico, purchè si tenga presente la necessità di considerarne sia i cambiamenti fisiologici sia la presenza di patologie croniche. Alla luce della necessità di affrontare tale processo nella sua complessità, presso l'Università di Udine è da poco nato il Gruppo interdisciplinare aperto denominato "Active Ageing UNIUD", cui partecipano 62 docenti di 8 diversi Dipartimenti organizzati su quattro cluster tematici: Benessere e Prevenzione; Infrastrutture e Tecnologie; Welfare; Ricerca Traslazionale, Diagnostica, Clinica e Assistenza.

Nell'ambito del cluster Benessere e Prevenzione di particolare rilievo è lo studio della relazione tra alimentazione e farmaci. La presenza di patologie croniche nell'anziano è in grado di instaurare diversi gradi di disabilità condizionanti la necessità di terapie farmacologiche protratte nel tempo. In Italia, tra gli utilizzatori di farmaci di età  $\geq 65$  anni, il 21,6% assume da 10 a più sostanze diverse al giorno (AIFA, 2018) ed in Friuli Venezia Giulia uno studio di prevalenza compiuto nel 2014 ha stimato che il 13.5% dei pazienti di età  $\geq 65$  anni segue una terapia con almeno 10 farmaci al giorno (Arnoldo, 2016). Si definisce politerapia l'assunzione di 5 o più farmaci al giorno e con iper-politerapia l'assunzione di 10 o più farmaci al giorno. È noto altresì che il fabbisogno nutrizionale dell'anziano risulta spesso alterato e/o modificato dagli effetti diretti ed indiretti della patologia stessa (LARN, 2014) e che l'interazione tra farmaci ed alimenti può essere particolarmente grave in quanto i componenti alimentari condividono con i principi attivi presenti nei

farmaci le vie di assorbimento, distribuzione, metabolizzazione ed eliminazione (Boullata, 2012; Briguglio, 2018; Genser, 2008).

Scopo di questo lavoro è presentare lo stato dell'arte degli studi sull'interazione farmaco-alimento ed un protocollo per la stima della prevalenza delle terapie farmacologiche e delle abitudini alimentari di un campione della popolazione anziana istituzionalizzata residente in Friuli Venezia Giulia.

### **Approccio metodologico**

La valutazione degli studi sull'interazione farmaco-alimento è stata compiuta attraverso la revisione della letteratura scientifica utilizzando il database SCOPUS ([www.scopus.com](http://www.scopus.com)).

Il protocollo per l'indagine, prevista per l'inizio del 2020, prevede di contattare le case di riposo della regione Friuli Venezia Giulia e di prendere in esame un campione di soggetti lì ricoverati. Verranno raccolti in forma anonima ed aggregata i dati relativi alle patologie ed alle relative terapie nonché i menu serviti dalle strutture. La stima della polifarmacoterapia nella popolazione generale si baserà sull'analisi di database amministrativi sanitari quali quelli relativi alle prescrizioni farmaceutiche. La valutazione dell'adeguatezza nutrizionale della dieta verrà condotta analizzando le caratteristiche del servizio di ristorazione degli istituti partecipanti ed operando una valutazione diretta attraverso la somministrazione di tre recall delle 24 ore nell'arco di una settimana ad un campione di 300 soggetti selezionati in modo casuale tra gli ospiti delle strutture coinvolte. L'analisi di adeguatezza nutrizionale verrà condotta utilizzando un database italiano ([www.bda-ieo.it](http://www.bda-ieo.it)) ed i LARN (LARN, 2014).

### **Principali risultati**

Allo stato attuale l'interazione farmaco-alimento è stata studiata solo singolarmente e quasi sempre su modelli in vitro o animali (Egashira, 2012). Ad esempio gli inibitori della calcineurina (Tacrolimus, ciclosporina) sono metabolizzati dal sistema CYP3A4 epatico che è inibito da alcuni componenti il succo di pompelmo, e questo porta ad avere il livello di sostanza circolante alterato anche significativamente tanto da doverne evitare l'assunzione contemporanea, soprattutto se presente disfunzione renale ed epatica (Masuko, 2013). Le erbe aromatiche e le spezie, utilizzate nelle preparazioni alimentari o nelle tisane, possono portare ad aumentare l'attività degli anticoagulanti (Leite, 2016).

**Conclusioni**

I risultati dell'applicazione del protocollo di studio consentiranno di fotografare la situazione attuale nella regione Friuli Venezia Giulia ed uniti a quelli della revisione sistematica della letteratura permetteranno di integrare le linee guida per la ristorazione dell'anziano ed a definirne di specifiche per i *caregivers*. Questi ultimi infatti spesso non sono adeguatamente formati in quanto si tratta di familiari o amici privi delle necessarie conoscenze in ambito farmacologico e nutrizionale ma devono tener conto degli alimenti maggiormente a rischio di interazione con i farmaci per poter affrontare la problematica in sinergia con il personale medico/infermieristico con un buon margine di autonomia.

## **PALESTRA DI VITA DEL CONSORZIO SOCIO-ASSISTENZIALE DEL CUNEESE - CUNEO**

*Pietro Piumetti*

Psicologo psicoterapeuta del Consorzio Socio-Assistenziale del Cuneese, Cuneo (CSAC), docente di psicologia gerontologica all'Istituto Universitario Salesiano di Torino

### **Stato dell'arte**

La Palestra di Vita (PdV) è un metodo polivalente bio-psico-socio-educativo che integrando l'animazione e l'assistenza psicologica mette al centro la relazione per promuovere il benessere delle persone e migliorare la qualità della vita. Per la PdV sono importanti: la stretta di mano, il sorriso, la gestualità amichevole, la gentilezza, l'ascolto, l'interesse, la considerazione, la fiducia, il rispetto, la gratificazione e l'umanità del rapporto. La PdV è un'attività di gruppo, ideata nel 1995 dal sottoscritto, per aiutare inizialmente gli ospiti delle Case di Riposo a mantenere la voglia di vivere, negli anni è stata estesa anche alle persone malate di demenza e successivamente alle persone fragili del territorio diventando un metodo di lavoro. Attualmente sono una cinquantina le PdV, in particolare nella provincia di Cuneo. Viene realizzata nelle strutture del CSAC e del territorio, viene anche realizzata nei gruppi di auto mutuo aiuto (AMA) del CSAC: Gruppo AMA per caregiver e malati di Parkinson; Gruppo AMA per caregiver di malati di Demenza; Cafè Alzheimer per caregiver e malati di Demenza; Gruppo AMA per caregiver di malati di SLA; Gruppo AMA per caregiver di disabili diurni.

### **Approccio metodologico**

La PdV è strutturata in diversi momenti, con una durata variabile da 60 a 90 minuti a cadenza settimanale. Si declina in: accoglienza, canto, almanacco, allenamento mentale, educazione alla salute (dove esperti quali: il medico, il fisioterapista, lo psicologo, ecc. danno consigli per la pratica di uno stile di vita sano), auto e mutuo aiuto (dove i partecipanti si scambiano consigli per vivere bene e/o cercano risposte al disagio esistenziale), incontri con il territorio (dove i responsabili di associazioni e/o enti illustrano le loro attività per stimolare interessi), giornale vivente (dove viene socializzata la storia di vita dei partecipanti). I vari momenti sono intervallati da esercizi di rilassamento (yoga della risata, mindfulness, stretching, training autogeno). La finalità è di migliorare la qualità della vita; gli obiettivi sono: la pratica di uno stile di vita sano, il pensare positivo ("Nell'ottimismo c'è magia, nel

pessimismo non c'è niente" Abraham - Hicks), l'attivazione delle risorse. A PdV si aiuta a pensare positivo ("Nella vita il negativo è gratis, il positivo va pensato e costruito" filosofo D. Bernazza), si curano la rete e il setting e si usa la terapia dell'elogio. La PdV viene condotta da un conduttore formato che ha frequentato il Master executive in psicologia della salute con il metodo PdV e con la collaborazione di operatori volontari sensibilizzati. La PdV prende spunto in particolare dal Prof. Vladimir Hudolin per l'approccio ecologico sociale verde e i gruppi di auto e mutuo aiuto; dal Prof. Marcello Cesa – Bianchi per l'importanza della creatività e resilienza; dal prof. Giuseppe Andreis per l'importanza dell'inconscio e della relazione etica; dalle neuroscienze per l'importanza del movimento mentale, fisico e la vita sociale soddisfacente nella rigenerazione cerebrale.

### **Principali risultati**

Nel 2011 il Senato Accademico dell'Università Pontificia Salesiana ha approvato il Corso di perfezionamento in psicologia dell'invecchiamento con il metodo PdV, diretto dal sottoscritto c/o la IUSTO di Torino, attualmente trasformato in Master Executive in psicologia della salute con il metodo PdV realizzato in partnership con il CSAC. Attualmente i conduttori formati sono un'ottantina. Nei testi realizzati dal sottoscritto: "Vivere è un'arte: manuale di psicologia dell'invecchiamento" Edito da Effatà, 2014 (con la presentazione del Prof. Marcello Cesa - Bianchi) e "Vivere bene si può: 50 ricette psicologiche pronte per l'uso" Edito da Effatà, 2016 è riportato il metodo PdV". Sono poi state realizzate alcune tesi di laurea e diversi articoli, anche per la rivista "Psicologia Contemporanea". Il CSAC cura la supervisione dei conduttori della PdV e ha istituito un albo dei conduttori ("A" per gli psicologi e "B" per animatori).

### **Conclusioni**

Da risultati si è osservato che la PdV aiuta a ritrovare un'identità e un ruolo per far ripartire la vita, dandogli un senso anche in presenza di malattie croniche di conseguenza migliora il tono dell'umore, contiene il declino cognitivo e favorisce la socializzazione. La PdV aiuta le persone a mettere in parola i desideri, responsabilizza alla pratica di uno stile di vita sano, valorizza l'empowerment e matura un'etica della responsabilità e la capacità di fare legame sociale con le altre persone. I partecipanti, insieme ai loro familiari, imparano a risolvere i problemi esistenziali insieme scambiandosi chiavi di lettura e strategie. Partecipando alla PdV le persone si divertono, si allenano mentalmente e fisicamente, imparano a rilassarsi, si scambiano consigli per vivere consapevolmente nel qui e ora e si informano sulla salute.

**PREVALENZA E CARATTERISTICHE CLINICHE DI PAZIENTI  
ANZIANI RICOVERATI NEL REPARTO DI PSICHIATRIA  
DELL'ASL CN2.  
STUDIO OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO DI 10 ANNI.**

*Azzurra Martini, Enrico Pessina, Francesca Barbaro,  
Enrico Daneluzzo, Franca Rinaldi*

Dipartimento di Salute Mentale ASL CN2, Cuneo

**Introduzione**

È dato comune che l'aspettativa di vita della popolazione generale si sia allungata con un conseguente aumento nella prevalenza di patologie croniche che sempre di più gravano sui servizi sanitari. La psichiatria coinvolta in questo fenomeno con un incremento nelle richieste di valutazione ed interventi terapeutici sia per la gestione delle anomalie comportamentali insorte nell'ambito di disturbi cognitivi, sia nel trattamento dei disturbi dell'umore ad esordio tardivo, sia nel follow-up dei pazienti affetti da disturbi psichiatrici giunti nella terza fase della vita. Relativamente pochi dati si hanno tuttavia in letteratura circa il ricovero in ambito psichiatrico dei pazienti anziani, sia per quanto riguarda l'entità del fenomeno, sia per le caratteristiche socio demografiche e cliniche di tali soggetti. Scopo di questo studio è stato quello di analizzare i dati riguardanti i ricoveri di pazienti sopra i 65 anni avvenuti nel Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura (SPDC) dell'ospedale di Alba in un periodo di dieci anni.

**Materiali e metodi**

Lo studio è stato condotto retrospettivamente recuperando i dati riguardanti i ricoveri effettuati presso l'SPDC di Alba dal 01/01/2009 al 31/12/2018. Sono stati considerati i dati riguardanti l'età, il genere, la durata del ricovero, la diagnosi alla dimissione e le eventuali comorbidità mediche presenti. Il campione è stato quindi suddiviso in base all'età all'ingresso in reparto (<65 e ≥65 anni). I dati raccolti sono stati quindi confrontati statisticamente mediante il test  $\chi^2$  per le variabili categoriali e test t di Student per le variabili continue. I calcoli sono stati effettuati mediante l'uso del programma SPSS.

## Risultati

Nel periodo considerato il numero totale di ricoveri effettuato è risultato di 2474, di questi 360 (14,6%) hanno interessato pazienti di età  $\geq 65$  anni (aa). Nell'ambito di questo sottogruppo l'età media era di 72,8 aa (DS 5,9) con un massimo a 94 aa. Nel campione  $< 65$  aa il genere più rappresentato è il maschile (56,5%) a fronte di una prevalenza del sesso femminile nel campione *over 65* (59,4%) ( $p < 0,001$ ). La durata media di ricovero è risultata maggiore nel campione  $\geq 65$  aa: 15,4 giorni (DS 9,5) vs 13,2 giorni (DS 12,3) ( $p = 0,001$ ). Per quanto riguarda le diagnosi, nel gruppo di pazienti  $\geq 65$  aa i primi 3 disturbi più rappresentati sono risultati essere quelli dell'umore (43,5%), quelli cognitivi (31,3%) e quelli psicotici non affettivi (15,3%) al confronto, nel gruppo  $< 65$  aa ritroviamo tra i disturbi più frequenti quelli dell'umore (25,8%), quelli psicotici non affettivi (25,1%) quelli di personalità (24,9%) seguiti dalle altre diagnosi. La differenza nella distribuzione delle diagnosi è risultata statisticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Nel campione  $\geq 65$  aa il 16,3% presentava una diagnosi di tipo medico a confronto dell'8,4% nel campione dei pazienti  $< 65$  aa ( $p < 0,001$ ).

## Conclusioni

Nel campione preso in esame la prevalenza di pazienti di età uguale o superiore ai 65 anni al momento del ricovero in psichiatria è risultata di poco inferiore al 15% rappresentando quindi una porzione non trascurabile dell'utenza del reparto; tali pazienti tendono inoltre ad avere ricoveri di maggiore durata. Il dato acquisisce un'importanza maggiore considerando i maggiori rischi di morbilità e mortalità cui sono esposti i pazienti anziani nel corso di un ricovero ospedaliero tanto più se si considera che un terzo di questi pazienti è risultato essere ricoverato per disturbi cognitivi e più del 15% è affetto da un disturbo medico.

## BIBLIOGRAFIA

1. *Predictors of psychiatric re-hospitalization in older adults with severe mental illness.* Yu C, Sylvestre JD, Segal M et al. International Journal of Geriatric Psychiatry 2015 30: 1114 – 1119.
2. *Hospital outcomes of older people with cognitive impairment: an integrative review.* Fogg C, Griffiths P, Meredith P et al. International Journal of Geriatric Psychiatry 2018 33: 1177 – 1197.

## NON PHARMACOLOGICAL TERTIARY PREVENTION INTERVENTIONS FOR DIABETES MELLITUS – A COCHRANE SYSTEMATIC OVERVIEW

*A Sarro<sup>1</sup>, A Barale<sup>2</sup>, D. Alessi<sup>2</sup>, F. Faggiano<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Scuola di Specializzazione in Igiene, Università del Piemonte Orientale, Novara

<sup>2</sup> Servizio Osservatorio Epidemiologico, ASL VC, Piemonte, Vercelli

<sup>3</sup> Dipartimento Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale; Servizio Osservatorio Epidemiologico, ASL VC, Piemonte, Vercelli

### **Background**

The global burden of non-communicable diseases (NCDs) is fast growing because of the ageing of general population. NCDs account for over 70% of all deaths, killing 41 million people each year. Among these disorders, diabetes is one of the most common in terms of incidence and prevalence. With particular reference to the Italian situation, it's estimated that approximately 3 million 200 thousand people in our country suffer from type 2 diabetes (T2D), 5.3% of the total population (16.5% among people aged 65 and over). The goal of the tertiary prevention is to reduce risk of complications, access to health services and mortality, improving the quality of life of people diagnosed with T2D. While the efficacy, security profile and metabolic effects of the pharmacological management of T2D are well-known, there is a limited scientific evidence on the efficacy and safety of non-pharmacological tertiary prevention.

### **Objective**

The aim of this study of Cochrane systematic reviews (SR) is to provide an overview of the most practiced non-pharmacological forms of tertiary prevention in people with T2D, summarize the impact of these interventions on health benefits, and discuss mechanisms by which these approaches might lead to improve health outcomes.

### **Data sources**

A systematic search was performed on Cochrane Library. Data were analysed from July to August 23, 2019.

**Study selection**

We included Cochrane SR of experimental human studies that report on impact of different types of tertiary prevention on health outcomes.

**Data extraction and synthesis**

Selection of SR, data extraction and quality assessment were undertaken in duplicate. Review quality was assessed using the AMSTAR tool.

**Main results**

After screening of 169 articles, 5 SR were selected for full text review and were included in this study. All the reviews were rated as high quality (AMSTAR class 4).

**Dietary, exercise and behavioural strategies (3 SR)**

3 Cochrane SR of randomised controlled trials were conducted in order to assess the effects of different types of non-pharmacological interventions (dietary advice, exercise and behavioural strategies) for adults with T2D. One SR reported low quality evidence of an overall benefit for weight loss interventions on health outcomes. The 22 included experimental studies revealed that aforementioned strategies produced small non-significant between-group modifications in weight. The other identified Cochrane SR assessed the effects of different types of dietary advice for adults with T2D. The thirty-six publications, comprising 18 trials totalling 1467 subjects, showed that there are no high quality data on the efficacy of the dietary treatment of type 2 diabetes; however, the adoption of exercise seems to improve glycated haemoglobin (HbA1c). The third selected SR, conducted to analyse the effects of physical activity in T2D, demonstrate that exercise might improve glycaemic and lipid profile (plasma triglycerides), but not plasma cholesterol, even without weight loss.

**Interventions for improving adherence to treatment recommendations (1 SR)**

We identified only one Cochrane SR conducted to assess the effects of interventions for improving adherence to treatment recommendations (nurse led interventions, home aids, diabetes education, pharmacy led interventions) in people with T2D in primary care, outpatient settings, community and hospital settings). The 21 studies reported low quality evidence of improvements of these strategies on health outcomes including HbA1c. No data on mortality, morbidity and quality of life were found in the included studies.

**Ayurvedic treatments (1 SR)**

One review reported on the effects of Ayurvedic treatments for diabetes mellitus. There is insufficient evidence to recommend the use of these treatments in the clinical practice.

**Conclusions**

For people with T2D, exercise might be the only non-pharmacological form of tertiary prevention associated with improvements in glycaemic and lipid profile (plasma triglycerides). The evidence on dietary advice and Ayurvedic treatments was inconclusive. There was also no significant evidence of benefits with interventions conducted for improving adherence to treatment recommendations. The inconclusive evidence of the results of our overview can be explained or by the failure in interventions in changing dietary behaviours or in the quality of the selected SR's studies (length of follow up, adherence to treatments, small sample size). The low number of identified studies on non-pharmacological tertiary prevention can be clearly interpreted as an indication of a minor attention on the theme. Further longitudinal studies that shift emphasis on this prevention are warranted.

## **SOCIAL ENGAGEMENT IN LATE LIFE MAY ATTENUATE THE BURDEN OF DEPRESSIVE SYMPTOMS DUE TO FINANCIAL STRAIN IN CHILDHOOD**

*Federico Triolo<sup>1,2</sup>, Linnea Sjöberg<sup>1</sup>, Davide L. Vetrano<sup>1,3</sup>,  
Alexander Darin-Mattsson<sup>1</sup>, Marco Bertolotti<sup>2</sup>,  
Laura Fratiglioni<sup>1,4</sup>, Serhiy Dekhtyar<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Aging Research Center, Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Karolinska Institutet and Stockholm University, Stockholm, Sweden

<sup>2</sup> Division of Geriatric Medicine, Department of Biomedical, Metabolic and Neural Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy

<sup>3</sup> Centro Medicina dell'Invecchiamento, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS, and Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italy

<sup>4</sup> Stockholm Gerontology Research Center, Stockholm, Sweden

### **Background**

Depressive syndrome in old age is a common and heterogeneous condition that affects up to 10% of the aging population, constituting a major health and societal challenge. Among environmental factors associated with its development, socioeconomic disadvantage in mid- and late-life has been identified as an important contributor. It remains poorly understood, however, if experiencing financial strain in childhood is associated with depression in old age independently of several lifelong contributors to depression. Furthermore, a fulfilling socially-integrated late-life may provide resources to counteract prior disadvantage in life, and therefore contribute to better mental health in old age.

In this study we aimed to investigate the association between childhood financial strain and depressive symptoms in old age after accounting for multiple sociodemographic, clinical, and lifestyle factors across the lifespan. We further explored whether social engagement in late-life mitigated this association. This study contributes to the literature and clinical practice by potentially revealing preventive intervention targets, especially in at-risk subpopulations.

### **Methods**

This study examined data from the Swedish National study of Aging and Care in Kungsholmen (SNAC-K), an on-going population-based cohort in Stockholm, Sweden started in 2001. We included 2884 community-dwelling

individuals aged  $\geq 60$  without baseline dementia, schizophrenia, developmental disorders. Participants underwent a comprehensive assessment every three or six years comprising a clinical and neuropsychological evaluations (mean follow-up: 9.3 years, SD: 3.1, for individuals with repeated measures).

Presence of childhood financial strain was ascertained during baseline interviews. Repeated measures of depressive symptoms were assessed with the Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale. A social engagement index was obtained by combining baseline questionnaires capturing social network and participation in mental, physical and social leisure activities. Linear, logistic and mixed-effect regression models estimated baseline and longitudinal associations accounting for several covariates. Effect modification of social engagement was assessed by interaction analysis and using indicator variables denoting combinations of social engagement and childhood financial strain.

## **Results**

Experience of childhood financial strain was associated with a higher baseline level of depressive symptoms ( $\beta = 0.37$ , 95%CI 0.10 - 0.65;  $p < 0.05$ ), but not with symptom change over time. Results were preserved after adjusting for age, sex, education, mid-life socioeconomic status, multimorbidity and personality traits (neuroticism and extraversion). Relative to those with no financial strain and with active social engagement, depressive burden was increased in those without financial strain but with inactive social engagement ( $\beta = 0.43$ , 95%CI: 0.15 - 0.71;  $p < 0.05$ ), and in those with both financial strain and inactive engagement ( $\beta = 0.99$ ; 95%CI: 0.59 - 1.40,  $p < 0.05$ ). Individuals with financial strain and active social engagement exhibited similar burden of symptoms as those without financial strain and with rich social engagement ( $\beta = 0.22$ ; 95%CI: -0.15 - 0.59,  $p > 0.05$ ).

## **Conclusions**

Early-life financial strain may be of lasting importance for old-age depressive symptoms. Active social engagement in late-life may mitigate this association. Encouraging social engagement in late life may be a simple and effective intervention strategy to promote mental health in an aging population.

**RUOLO DELLA PARTECIPAZIONE CULTURALE  
NEL BENESSERE SOGGETTIVO INDIVIDUALE  
DELL'ANZIANO IN ITALIA:  
UNO STUDIO ESPLORATIVO**

*Enzo Grossi<sup>1</sup>, Annamaria Ravagnan<sup>2</sup>, Federica Viganò<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Fondazione Bracco

<sup>2</sup> ICOM Italia, Comitato Proviviri

<sup>3</sup> Libera Università di Bolzano

**Stato dell'arte**

L'impatto benefico delle arti e della cultura sulla salute fisica, mentale e psicologica ha attirato una crescente attenzione scientifica negli ultimi anni. Recenti studi realizzati utilizzando avanzate tecniche di visualizzazione dell'attività cerebrale hanno dimostrato come l'arte stimoli nel nostro cervello alcune aree cerebrali coinvolte nella sensazione di ricompensa e benessere che si accompagnano ad una inibizione del rilascio di cortisolo dalla ghiandola surrenale. Il cortisolo è l'ormone dello stress e la sua cronica increzione è responsabile di una serie di conseguenze negative sull'assetto neuronale, in particolare dei neuroni dell'ippocampo, struttura che è la prima ad ammalarsi nella malattia di Alzheimer. Questi risultati suggeriscono come il piacere estetico, il sollievo dallo stress ed il benessere psicologico siano strettamente interconnessi dal punto di vista neurobiologico, e indicano l'arte e la partecipazione culturale come toccasana contro l'ansia e la depressione. Esistono pochi studi tuttavia che riguardano la popolazione anziana.

**Approccio metodologico**

Nel 2018, è stato dato il via a un'inedita indagine che ha interessato 1500 cittadini selezionati da Doxa per essere rappresentativi della popolazione italiana, gettando le basi per una piccola rivoluzione concettuale sul ruolo della cultura nei confronti del benessere psicologico.

Uno degli obiettivi dell'iniziativa, unica nel suo genere in Italia e in Europa, è quello di fornire un quadro interpretativo della relazione tra consumo culturale e benessere, e di evidenziare l'incidenza della cultura (e del consumo culturale) rispetto ai processi di sviluppo dell'individuo (inteso come capitale umano e sociale).

L'indagine ha preso in considerazione le principali caratteristiche socio-demografiche quali genere, età, istruzione, reddito, malattie, occupazione e stato civile, che sono elencati come principali determinanti del benessere nella letteratura sul benessere soggettivo su un campione di residenti che vivono sia in aree urbane che rurali in Italia. L'indagine è stata condotta con l'assistenza di Doxa, società italiana di sondaggi, attraverso interviste telefoniche, secondo il sistema CATI (Computer-Aided Telephone Interview). L'indagine è stata modellata sul PGWBI (Psychological General Well-Being Index), uno strumento specifico per misurare il benessere soggettivo individuale, utilizzato per la valutazione dell'impatto dei diversi determinanti soggettivi del benessere. Lo scopo di questo contributo è quello di concentrare l'attenzione sui 279 cittadini ultrasettantenni (126 maschi; 152 femmine) facenti parte di questo campione rappresentativo. I soggetti sono stati sottoposti ad un questionario standard per il benessere psicologico [la forma breve italiana dell'Indice Psicologico Generale di Benessere (PGWBI)], ed un questionario relativo alla frequenza di partecipazione a 15 diversi tipi di attività culturali durante l'anno precedente.

### **Principali risultati**

L'analisi univariata ha messo in evidenza tra i fattori significativamente correlati negativamente al benessere psicologico il ruolo predominante della comorbidità ( $R = -0.29$ ) seguita da genere femminile ( $R = -0.155$ ) e alla vedovanza ( $R = -0.11$ ). la classifica dei fattori significativamente correlati in maniera positiva al benessere psicologico ha visto al primo posto le mostre di pittura ( $R = 0.17$ ) seguite dall'indice generale di partecipazione culturale ( $R = 0.16$ ) e dal genere maschile ( $R = 0.159$ ), teatro ( $R = 0.148$ ), cinema ( $R = 0.131$ ) e attività fisica ( $R = 0.128$ ).

Attraverso una analisi multivariata effettuata con un particolare tipo di rete neurale, sviluppata al Centro Ricerche Semeion, in grado di tracciare legami sfumati e deboli che sfuggirebbero ad analisi statistiche tradizionali, abbiamo potuto mettere in evidenza la gerarchia naturale delle relazioni complesse tra i fattori in studio attraverso una mappa semantica. La mappa ha messo in evidenza come lo stato di distress è strettamente connesso con: presenza di più di due malattie concomitanti, vivere nel Mezzogiorno d'Italia, vivere in aree rurali e mega-urbane, essere femmina e basso livello di accesso culturale. Il benessere psicologico, d'altra parte, risulta strettamente connesso con: non essere single, essere maschio, elevato accesso culturale e scarsa comorbidità. Le mostre di pittura sorprendentemente coordinano tutte le altre forme di partecipazione culturale

(quali cinema, teatro, concerti musicali, opera lirica, lettura di romanzi, spettacoli sportivi, discoteca).

### **Conclusioni**

I dati di questa indagine di popolazione indicano il ruolo predominante giocato dalla partecipazione culturale nel determinismo del benessere psicologico degli anziani e in particolare il ruolo giocato dalle mostre di pittura. Di conseguenza, la facilitazione alla fruizione delle arti e della cultura, al fine di migliorare le condizioni di salute e il benessere individuale rappresenta uno dei contributi sociali più importanti per garantire un invecchiamento di successo.

## SCHERZI DELLA MEMORIA: VIVERE NELLA COMUNITA'

*Francesca Bonorino<sup>1</sup>, Marco Pastorini<sup>2</sup>, Donatella Poggio<sup>1</sup>, Danila Cerato<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> A.S.C.A. Acqui Terme

<sup>2</sup> Casa di cura Habilita - Villa Igea Acqui Terme

### **Stato dell'arte**

L'A.S.C.A.-Ente Gestore delle Funzioni Socio-assistenziali promuove progetti innovativi finalizzati a creare un sistema integrato e sviluppare la partecipazione attiva del territorio alla progettazione dei servizi in risposta ai bisogni emergenti. Per l'area Anziani questo lavoro di Comunità ha creato il progetto "SCHERZI DELLA MEMORIA": una molteplicità di azioni in grado di avere ricadute positive sul benessere psico-sociale dell'anziano affetto da decadimento cognitivo, sui familiari e sui caregiver. Questo ha originato un Alzheimer Caffè, luogo di aggregazione in grado di stimolare i pazienti sulle abilità e capacità residuali, con il supporto di volontari e operatori, e dare ai caregiver informazioni sui vari aspetti della malattia.

### **Approccio metodologico**

Ai fini progettuali ci si è avvalsi di un approccio improntato al welfare di comunità che, mappando le risorse territoriali, valorizzi le realtà virtuose presenti convergendole in un sistema unitario che ricompona bisogni/risorse. Il sistema è stato identificato da un brand depositato TUTTI X UNA COMUNITA' CHE CRESCE.

L'approccio ai beneficiari è di tipo grupale. Strumenti utilizzati: gruppi psicoeducazionali laboratori di stimolazione cognitiva focus group azioni rivolte alla rete.

Le azioni si dividono in:

#### ***- Per i caregiver***

##### **Gruppi psicoeducazionali**

Professionisti diversi che danno contributi informativi/formativi ai caregiver di pazienti affetti da Alzheimer. Seguono approfondimenti sui vissuti emotivi legati al processo di cura e gestione del paziente condotti da un professionista che aiuta i partecipanti nella lettura emotiva dell'esperienza.

### **Focus group**

Approfondiscono tematiche di rilievo permettendo ai caregiver di passare dalla posizione passiva di fruizione di un servizio ad una attiva di interlocuzione. Espressione di ciò è stata anche la produzione di un video di promozione/sensibilizzazione sul tema caregiving e demenza oltre alla coprogettazione di un corso di cucina specifico per persone con demenza.

### **- Per i pazienti**

#### **Laboratori di stimolazione cognitiva**

Incontri tenuti da uno psicologo con pazienti affetti da demenza finalizzati al mantenimento di abilità residue. E' stato attivato un Alzheimer caffè con riferimento al modello proposto da Bare Miesen, con gli obiettivi di garantire un ascolto non giudicante e stimolare la socializzazione informale.

### **- Per la rete**

Il welfare di comunità attivato propone azioni di “manutenzione” delle reti finalizzate alla maggiore efficacia delle stesse. Attraverso reti sussidiarie e di prossimità si propongono percorsi coordinati e condivisi sostenuti dalla Comunità che ridistribuiscono la responsabilità non volendo sostituire servizi istituzionali ma testare soluzioni innovative coprogettate.

Attraverso il lavoro di rete si intende migliorare la risposta territoriale anche con proposte formative rivolte a: volontari dell'Alzheimer caffè, medici di base e personale sanitario, operatori e volontari delle organizzazioni territoriali attivamente impegnate in relazione alla tematica trattata.

### **Principali risultati**

Ultimi due anni:

Nuclei familiari aderenti al progetto: 38

Percorsi psicoterapici brevi individuali per caregiver: 18

### **Gruppi attivati**

*Primo gruppo caregiver:* 20 incontri quindicinali di un'ora e mezza con professionisti diversi e successivo approfondimento su condivisione di esperienze/vissuti emotivi condotta da uno psicoterapeuta.

*Secondo gruppo caregiver avanzato con conduttore:* 18 incontri caratterizzati da un focus sui vissuti emotivi/elaborazione di elementi stress correlati all'attività di caregiving e ai cambiamenti legati alla perdita graduale della relazione con l'assistito.

*Gruppo di lavoro per produzione video:* 5 incontri di Focus Group e 2 di registrazione video con psicoterapeuta e tecnico di settore.

*Corso di cucina:* 5 incontri esperienziali di 2 ore per i familiari a cui collaborano un cuoco professionista e la dietista dell'ASL AL.

*Alzheimer caffè:* 16 incontri da aprile 2018 partecipanti 45 persone tra pazienti e familiari.

*Incontri di formazione coordinamento volontari Alzheimer caffè:* 14 incontri di un'ora e mezza per 13 volontari condotti da una psicoterapeuta.

*Laboratori di stimolazione cognitiva:* 38 incontri di un'ora e mezza coordinati da uno psicoterapeuta svolti in collaborazione con la casa di Cura Habilita-Villa Igea.

*Iniziative di promozione alla salute e costruzione di reti di prossimità:* formazione e incontri di rete per i medici di base con crediti ECM. Organizzazione incontro formativo/informativo aperto alla popolazione.

### **Conclusioni**

Con la costruzione di reti territoriali significative e l'identificazione di equipe di comunità multiprofessionali si intercettano precocemente i bisogni di anziani e famiglie compensando le necessità di inclusione sociale per coloro che vivono situazioni di decadimento cognitivo.

**CONTRASTARE LE MALATTIE CRONICHE  
CON L'ESERCIZIO FISICO:  
LA PRIMA PALESTRA SALUTE DELLA REGIONE PIEMONTE**

*Anna Mulasso<sup>1</sup>, Paolo Riccardo Brustio<sup>1</sup>, Simone Cuomo<sup>2</sup>,  
Samuel D'Emanuele<sup>2</sup>, Alberto Rainoldi<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> SUIISM - Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino

<sup>2</sup> SUIISM, Università di Torino

**Stato dell'arte**

Evidenze scientifiche (Warburton et al., 2006; Chodzko-Zajko et al., 2009) hanno dimostrato sia i benefici dell'esercizio fisico (EF) sulla funzionalità fisica e mentale, con conseguente riduzione dell'insorgenza di patologie croniche, sia l'implicazione di uno stile di vita sedentario nello sviluppo delle malattie croniche. Tali patologie rappresentano una vera e propria emergenza sanitaria: il 38% degli italiani e quasi il 41% dei piemontesi presenta una o più malattie croniche (ISTAT, 2015). In Piemonte il 20% della popolazione vive in una condizione di comorbidità e il 45% assume regolarmente farmaci (ISTAT, 2015). Tra i piemontesi, solo il 44% delle persone con una o più malattie croniche dichiara una buona percezione di salute (ISTAT, 2015). Alla luce di questi dati e sulla base di una proposta di legge regionale (n. 231 presentata il 15 dicembre 2016), l'Università di Torino, in collaborazione con Gruppo Arco s.c.s. e con il contributo di Fondazione CRT e SUIISM Centro Servizi, ha realizzato la prima Palestra Salute (PS) della Regione Piemonte. La PS rappresenta l'ambiente in cui le persone con patologie croniche sensibili all'esercizio fisico e in fase di stabilità clinica possono effettuare EF adattato "prescritto" dal medico curante come se si trattasse di un farmaco e "somministrato" all'interno della PS da Laureati in Scienze Motorie specializzati in Attività Fisica Adattata. Il presente contributo intende presentare la metodologia di lavoro adottata all'interno della PS e descrivere gli effetti di un programma di EF sulle persone con malattie croniche.

**Approccio metodologico**

Hanno partecipato allo studio 48 persone (età media  $70 \pm 9$  anni, 81% di genere femminile) con malattie croniche a carico del sistema muscolo-

scheletrico (artrosi, artrite, osteoporosi, ecc...). Il programma di EF ha avuto una durata di 16 settimane con una frequenza bisettimanale, 60-70 minuti a seduta, condotto in piccoli gruppi e adattato sulla base della patologia cronica e del livello di funzionalità individuale. Le aree stimolate con l'EF sono state le seguenti: cardiorespiratoria, neuromuscolare, *core stability* ed equilibrio. All'inizio e al termine del programma di EF sono stati somministrati test e questionari validati per indagare la funzionalità motoria e psicosociale dei partecipanti, oltre ad un test eseguito al *Touch Wall* (TW). Il TW, oggetto di un brevetto dell'Università di Torino, è un sistema che attraverso un'interfaccia *multi-touch* permette la valutazione quantitativa della salute secondo un approccio bio-psico-sociale. La persona esegue le prove al TW in completa autonomia, interagendo in modo *user-friendly* e intuitivo con l'interfaccia e seguendo man mano le indicazioni che compaiono. I dati sono stati analizzati con il software SPSS, versione 25, utilizzando una statistica parametrica.

### **Principali risultati**

Il 96% dei partecipanti allo studio ha portato a termine il programma di EF con un'aderenza superiore al 75%; il restante 4% (n=2) rappresenta il tasso di *drop-out* per cause non connesse alla partecipazione allo studio (motivi personali e/o di salute). Al termine del programma di EF è stato riscontrato un incremento significativo della funzionalità motoria, in particolare un miglioramento della forza degli arti inferiori, della capacità di equilibrio (statico e dinamico), della velocità di deambulazione e della capacità di gestire compiti in *dual-task*. I questionari hanno inoltre evidenziato una riduzione significativa della prevalenza di *frailty* (35% delle persone che in baseline risultavano fragili sono transitate, al termine del programma, ad una condizione di robustezza), con ricadute positive sull'autonomia nello svolgimento delle attività di vita quotidiana e sulle componenti fisica e mentale dell'*health related quality of life*.

### **Conclusioni**

Oltre ad essere risultato fattibile realizzare un programma di EF adattato nelle persone con malattie croniche esercizio-sensibili, l'EF si è confermato strumento chiave per contrastare gli effetti negativi che possono derivare dalla condizione di cronicità. L'EF può innescare un circolo virtuoso che porta la persona ad acquisire maggiore consapevolezza sull'importanza di adottare uno stile di vita attivo, con impatto positivo nel medio-lungo periodo sulla salute individuale.

## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Chodzko-Zajko, W., Schwingel, A., Park, C.H. (2009). *Successful aging: the role of physical activity*. American Journal of Lifestyle Medicine, 3(1), 20-28.
2. ISTAT (2015). *Quaderno 4, Sanità e Salute*, disponibile online ([www.istat.it/it/files/2015/12/C04.pdf](http://www.istat.it/it/files/2015/12/C04.pdf)), consultato il 12/04/2017.
3. Warburton, D.E., Nicol, C.W., Bredin, S.S. (2006). *Health benefits of physical activity: the evidence*. Canadian Medical Association Journal, 174(6), 801-809.

**TWELVE-YEAR CLINICAL TRAJECTORIES  
OF MULTIMORBIDITY IN OLDER ADULTS:  
A POPULATION-BASED STUDY**

*Davide L Vetrano<sup>\*1,2</sup>, Albert Roso-Llorach<sup>\*3,4</sup>, Sergio Fernández<sup>3,4</sup>,  
Marina Guisado-Clavero<sup>3,4</sup>, Concepción Violán<sup>3,4</sup>, Graziano Onder<sup>2</sup>,  
Laura Fratiglioni<sup>1,5</sup>, Amaia Calderón-Larrañaga<sup>\*\*1</sup>,  
Alessandra Marengoni<sup>\*\*1,6</sup>*

\* First shared authorship

\*\* Last shared authorship

<sup>1</sup> Aging Research Center, Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Karolinska Institutet and Stockholm University, Stockholm, Sweden

<sup>2</sup> Centro Medicina dell’Invecchiamento, Fondazione Policlinico Universitario “A. Gemelli” IRCCS, and Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy

<sup>3</sup> Fundació Institut Universitari per a la recerca a l’Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Barcelona, Spain

<sup>4</sup> Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), Spain.

<sup>5</sup> Stockholm Gerontology Research Center, Stockholm, Sweden

<sup>6</sup> Department of Clinical and Experimental Sciences, University of Brescia, Brescia, Italy

### **State of the art**

Multimorbidity – the co-occurrence of multiple diseases – is frequent and associated to poor prognosis in older adults. However, the scarce knowledge of its development over time hampers the effectiveness of clinical interventions. We aimed to identify multimorbidity clusters, trace their evolution in a cohort of older adults, and detect the clinical trajectories and mortality of single individuals as they move among clusters over a 12-year follow-up.

### **Methodological approach**

Longitudinal population-based study including individuals living both in the community and nursing home. We included participants to the Swedish National Study on Aging and Care in Kungsholmen (SNAC-K)  $\geq 60$  years with at least two chronic diseases (N=2931). Diseases were ascertained via clinical examinations by physicians and supported by neuropsychological assessment, lab tests, and medical records. A fuzzy c-means cluster algorithm was used to group participants by disease patterns at baseline, 6 years, and 12 years. A disease characterized a cluster when its

observed/expected ratio was  $\geq 2$  or the exclusivity was  $\geq 25\%$ . Migration from one cluster to another was tracked over time, and the association between the clusters and mortality was tested in logistic regression models.

### **Main results**

At baseline 52% of participants could be classified into five clinically meaningful clusters: *psychiatric and respiratory diseases* (5%), *heart diseases* (9%), *respiratory and musculoskeletal diseases* (16%), *cognitive and sensory impairment* (10%), and *eye diseases and cancer* (11%). The remaining 48% of participants were part of an *unspecific* cluster (i.e., none of the diseases considered were overrepresented), which greatly fueled other clusters at follow-ups. Persons in this group were the youngest and healthiest and presented a high prevalence of cardiovascular risk factors. During both first and second follow-up periods, the main shifts among clusters involved participants in the *unspecific* cluster, who moved primarily to clusters characterized by cardiovascular, eye, respiratory and musculoskeletal diseases. Multimorbidity clusters that included cardiovascular and neuropsychiatric diseases (three at baseline and three at six years) presented a higher mortality risk (odds ratios ranging from 1.58–6.00;  $p < 0.05$  for all) than the group of participants that were not part of any clusters. Clusters characterized by cardiovascular and neuropsychiatric diseases included 25% of the study population at baseline and 28% of participants at six years, and they accounted for 51% of deaths at six years and 57% of deaths at twelve years.

### **Conclusions**

The multimorbidity clusters and clinical trajectories of older adults with multimorbidity show great dynamism and complexity yet can be tracked over time. Shared risk factors, diseases resulting from other clinical conditions, and functional complications underlie most of the observations.

## **EFFETTO DI UN PROGRAMMA MULTIFUNZIONALE DI ATTIVITÀ MOTORIA IN UN GRUPPO DI ANZIANI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE**

*Fabio Carlevaro<sup>1</sup>, Francesca Magno<sup>1,2</sup>, Daniele Magistro<sup>3</sup>,  
Martina Simon<sup>1</sup>, Raffaella Marmo<sup>4</sup>, Giovanni Musella<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> Polo Universitario Asti Studi Superiori (Uni-Astiss), Asti

<sup>2</sup> University of Torino, IT, SUISM – Corso di Laurea in Scienze delle attività motorie e sportive – sede di Asti

<sup>3</sup> Department of Sport Science, School of Science and Technology, Nottingham Trent University, UK

<sup>4</sup> ASL AT, Asti

L'Artrite Reumatoide (AR) è una malattia autoimmune infiammatoria cronica, che danneggia progressivamente il sistema muscolo scheletrico ed una delle principali cause di disabilità negli anziani. Molti anziani con AR soffrono anche di perdita muscolare accelerata o cachessia, che contribuisce alla perdita della funzionalità fisica e motoria, e riduce la qualità della vita. Inoltre, negli anziani affetti da AR, l'inattività fisica può contribuire al decondizionamento, a una compromissione delle funzionalità, a una riduzione della salute mentale e a un aumentato del rischio di obesità. L'attività motoria svolge un ruolo centrale nella gestione della AR in quanto è essenziale mantenere la forza e la resistenza muscolare, il range di movimento e la capacità di svolgere attività nella vita quotidiana. Ricerche precedenti hanno mostrato che gli anziani affetti da AR che non si sono impegnati in una regolare attività motoria avevano più alte probabilità di subire un declino funzionale rispetto a quelli che erano regolarmente attivi. Inoltre, gli adulti inattivi hanno costi sociali e sanitari più elevati rispetto a quelli che sono regolarmente attivi.

Il Progetto “La salute é... movimento” nasce da questi presupposti grazie alla collaborazione tra il Polo Universitario Asti Studi Superiori Uni-ASTISS, il corso di Laurea in Scienze delle attività motorie e sportive – sede di Asti, l’A.S.L. AT, i Medici di medicina generale del territorio e i comuni della Provincia di Asti aderenti all’iniziativa.

In un primo step si è strutturata un’attività preliminare allo scopo di valutare l’efficacia dell’intervento per poi estenderlo su larga scala; questo primo lavoro

di ricerca ha lo scopo di studiare gli effetti di un programma multifunzionale nei termini di resistenza, forza e mobilità in un campione di anziani affetti da AR, 99 anziani sono stati reclutati per la ricerca: 57 anziani affetti da AR (età media =  $68 \pm 7$ ; 49 donne e 8 uomini) hanno partecipato al gruppo sperimentale, 42 (età media =  $67 \pm 6,5$ ; 27 donne e 15 uomini) al gruppo di controllo. L'intervento consisteva in un programma multifunzionale che includeva esercizi di equilibrio, attività di rafforzamento degli arti inferiori e superiori ed esercizi di mobilità articolare due volte a settimana per 4 mesi. Sono stati raccolti al pretest e al posttest i dati relativi a: 6 Minute Walking Test, 30-Second Chair Stand Test, Timed Up & Go Test, Back Scratch Flexibility Test, Chair Sit and Reach Test, Arm curl test, hand grip Test e One Leg test. I risultati dimostrano che l'intervento ha prodotto un effetto positivo sul funzionamento motorio dei partecipanti. I dati sono stati elaborati per mezzo del software statistico SPSS 20.0 attraverso l'ANOVA a misure ripetute e si è evidenziata una differenza statisticamente significativa tra le medie dei due gruppi sui due tempi (T0 e T1). Il gruppo sperimentale ha dimostrato un miglioramento tra il pretest (T0) e ed il posttest (T1), in confronto al gruppo di controllo, rispetto: alla forza degli arti inferiori ( $p < .008$ ), superiori (arto sinistro  $p < .041$  e arto destro  $p < .016$ ) e della mano (sinistra  $p < .001$  e destra  $p < .010$ ); all'equilibrio (arto sinistro  $p < .0001$  e arto destro  $p < .0001$ ); alla mobilità degli arti superiori (arto sinistro  $p < .027$ ; arto destro  $p < .033$ ); e alla flessibilità del tendine del ginocchio (sinistro  $p < .009$  e destro  $p < .014$ ). Non sono state invece rilevate differenze significative per quanto riguarda la resistenza aerobica e la mobilità. I risultati sottolineano che un mirato intervento multifunzionale può migliorare il funzionamento motorio in anziani affetti da AR e che un programma di attività motoria può offrire a questa popolazione l'opportunità di partecipare, con risultati positivi, a percorsi finalizzati alla prevenzione della salute.

A seguito di questo intervento preliminare il Progetto è stato ampliato, coinvolgendo a oggi per l'anno 2018/19: la Città di Asti e i Comuni di Villafranca d'Asti, Nizza Monferrato, Canelli, San Damiano d'Asti, Refrancore e Viarigi con un totale di 296 persone e di 575 ore di attività motoria erogate; il DoRS – Centro Regionale di Documentazione per la Promozione della Salute della Regione Piemonte - nell'aprile 2019 lo ha inserito tra i progetti significativi nell'ambito della prevenzione ed ha ottenuto il riconoscimento di “buona pratica”.

AREA TEMATICA  
**MICROBIOTA INTESTINALE E SALUTE**

*Relazioni*



## MICROBIOTA INTESTINALE NEL PAZIENTE SANO E MALATO

*Antonio Gasbarrini, Gianenrico Rizzatti*

Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS – Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Il microbiota intestinale è costituito da diversi microorganismi, non solo batteri, ma anche miceti, parassiti, virus e batteriofagi. Si stima che l'intestino umano sia colonizzato da oltre 100 miliardi di microbi, quasi 10 volte il numero di cellule che costituiscono l'organismo umano. Tuttavia, predominano nell'intestino 4 phyla maggiori: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, e *Proteobacteria*. Il termine microbioma indica invece il contenuto genico dei microorganismi che abitano il tratto gastrointestinale. Grazie allo sviluppo di tecniche di metagenomica è stato possibile stimare il microbioma in oltre 3 milioni di geni, circa 150 volte il numero di quelli dell'uomo. Appare chiaro che questo corredo genetico va a costituire un vero e proprio secondo genoma per l'ospite e ne rappresenta la componente variabile in quanto risente e si modifica in risposta a numerosi fattori esterni favorendo i processi di adattamento. Per eubiosi si intende la condizione di normalità del microbiota intestinale nei casi in cui vi è una variazione nel numero, nella diversità e nella variabilità dei batteri si instaura una condizione di "disbiosi" che frequentemente si associa a diverse condizioni patologiche sia intestinali che extraintestinali. La colonizzazione intestinale da parte del microbiota è un evento precoce che probabilmente ha già inizio nelle fasi iniziali della gestazione. In particolare, i primi 5 anni di vita del neonato rappresentano un momento fondamentale per l'instaurarsi di un microbiota sano. In questi anni il microbiota è particolarmente sensibile e fattori esterni possono determinare modificazioni permanenti nella composizione del microbiota con possibili ricadute sulla salute dell'ospite anche a lungo termine. Negli anni successivi il microbiota intestinale tende a stabilizzarsi e assume una composizione più simile quella che si ritrova nell'adulto.

Come già accennato sono numerosi i fattori in grado di influenzare la composizione del microbiota, tra cui i più importanti sono la dieta, il tipo di parto e l'allattamento al seno e l'assunzione di farmaci, in particolare gli antibiotici. In letteratura virtualmente qualsiasi patologia è stata associata ad un microbiota disbiotico.

Per esempio la sindrome dell'intestino irritabile (IBS) è una condizione estremamente frequente di cui la fisiopatologia non è completamente nota ma in cui il microbiota sembra giocare un ruolo importante. Infatti, esiste una connessione bidirezionale o "asse" tra l'intestino e il cervello per cui influenze esterne come lo stress possono poi avere ripercussioni sull'intestino e viceversa, probabilmente mediate proprio da modificazioni nel microbiota intestinale. Infatti, i soggetti affetti da IBS presentano un microbiota intestinale differente dai soggetti sani con incremento di alcune specie patogene e la riduzione di altre benefiche.

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD), colite ulcerosa e malattia di Crohn, sono caratterizzate da un'inflammatione persistente del tratto intestinale che determina danno e progressiva perdita di funzione del viscere. Anche in questo caso la patogenesi non è stata del tutto chiarita ma verosimilmente si tratta di patologie ad eziologia multifattoriale con un'interazione tra genetica e fattori ambientali. Alla base viene riconosciuta un'alterazione del sistema immunitario con una attivazione incontrollata dei suoi componenti che sottendono l'inflammatione cronica. In questo contesto è stato riconosciuto un ruolo del microbiota intestinale che è stato dimostrato essere fondamentale per il corretto sviluppo del sistema immunitario. A livello intestinale è presente una vasta interazione di tipo bidirezionale tra microorganismi e sistema immunitario dell'ospite il cui equilibrio è fondamentale per una corretta omeostasi. Anche nelle IBD sono state ritrovate delle "firme microbiche" nei pazienti affetti rispetto ai soggetti sani che oltre a dare nuove informazioni sui meccanismi patogenetici di base potrebbero essere utili come strumenti diagnostici. Allo stesso modo specifiche composizioni batteriche si sono dimostrate essere utili nel predire la risposta alla terapia.

Numerosi studi sul microbiota sono stati condotti anche in campo oncologico. Anche in questo ambito le possibilità vanno dalla diagnosi precoce, alla ottimizzazione e personalizzazione della terapia e allo sviluppo di nuove strategie terapeutiche. Paradigmatico è il caso del cancro dello stomaco in cui il principale fattore eziologico è rappresentato proprio da un microorganismo della flora gastrica, l'*Helicobacter pylori* (Hp). L'Hp determina una gastrite cronica nel 100% dei pazienti infetti tuttavia solo una minoranza sviluppa poi nel tempo il tumore dello stomaco. Appare quindi chiaro che altri fattori oltre alla infezione da Hp giochino un ruolo nella progressione tumorale gastrica attraverso i diversi stadi della cascata di Correa fino alla displasia e all'adenocarcinoma. Anche in questo contesto numerosi studi si sono concentrati sul microbiota sia gastrico che intestinale. In diversi lavori è stato possibile correlare specifiche composizioni del

microbiota allo stato istologico dello stomaco come la gastrite atrofica, la metaplasia intestinale fino alla displasia e al cancro. In particolare, nei pazienti con cancro gastrico è presente un incremento nel numero di specie appartenenti ai generi *Clostridium* e *Fusobacterium* a confronto con i pazienti sani. Un aumento dei *Fusobacterium*, e in particolare del *Fusobacterium nucleatum* (Fn), è stato ritrovato anche nel tumore del colon retto. Associato ad altri marcatori microbici il Fn ha dimostrato essere un ottimo marcatore diagnostico non-invasivo per la diagnosi del cancro del colon retto. Più recentemente alcuni studi suggeriscono che il microbiota possa giocare un ruolo importante nella modulazione della risposta ai nuovi farmaci immunoterapici utilizzati in diversi tipi di tumore. Infatti i ricercatori hanno dimostrato in un modello murino che la somministrazione di antibiotici inducendo una disbiosi determina una riduzione dell'efficacia dell'immunoterapia. In accordo nei pazienti rispondenti all'immunoterapia vengono riscontrati livelli maggiori nell'abbondanza di *Akkermansia muciniphila* un commensale che sembra avere diverse proprietà benefiche per l'ospite mentre risulta spesso ridotto o assente in diverse condizioni patologiche. Infine, sempre in un modello murino, è stato dimostrato che perdita di risposta all'immunoterapico indotta dall'antibiotica veniva ripristinata dal trapianto di microbiota fecale da topi non esposti ad antibiotici evidenziando il ruolo centrale del microbiota.

In relazione a queste evidenze appare di grande interesse la possibilità di modulare il microbiota a scopo terapeutico e/o preventivo. Le modalità attraverso cui è possibile modulare il microbiota includono la dieta, la somministrazione di probiotici/prebiotici ed antibiotici e infine il trapianto di microbiota fecale (FMT). Proprio quest'ultimo ha subito un notevole sviluppo negli ultimi anni grazie alla straordinaria efficacia dimostrata nel trattamento delle forme ricorrenti di infezione da *Clostridium difficile* (CDI). La CDI rappresenta un esempio di disbiosi intestinale in quanto la sovracrescita del *Clostridium* si instaura in seguito a trattamenti antibiotici prolungati che riducono la presenza nell'intestino di specie batteriche benefiche e favoriscono la crescita e la virulenza dei patogeni. In accordo, il ripristino dell'eubiosi attraverso il FMT risolve l'infezione con tassi di efficacia oltre il 90%.

Sono attualmente in corso numerosi studi mirati a valutare l'efficacia del FMT in diverse condizioni sia intestinali, come le IBD, sia extraintestinali come la sindrome metabolica in modo da poter implementare il nostro armamentario terapeutico.

## BIBLIOGRAFIA

1. Backhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, et al. *Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life*. *Cell host & microbe*. 2015 May 13;17(5):690-703. PubMed PMID: 25974306.
2. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilic-Stojanovic M, Kump P, Satokari R, et al. *European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice*. *Gut*. 2017 Apr;66(4):569-80. PubMed PMID: 28087657. Pubmed Central PMCID: 5529972.
3. Collins SM, Surette M, Bercik P. *The interplay between the intestinal microbiota and the brain*. *Nature reviews Microbiology*. 2012 Nov;10(11):735-42. PubMed PMID: 23000955.
4. Costello SP, Soo W, Bryant RV, Jairath V, Hart AL, Andrews JM. *Systematic review with meta-analysis: faecal microbiota transplantation for the induction of remission for active ulcerative colitis*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2017 Aug;46(3):213-24. PubMed PMID: 28612983.
5. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, Alekseyenko AV, Leung JM, Cho I, et al. *Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences*. *Cell*. 2014 Aug 14;158(4):705-21. PubMed PMID: 25126780. Pubmed Central PMCID: 4134513.
6. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. *Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome*. *Nature*. 2014 Jan 23;505(7484):559-63. PubMed PMID: 24336217. Pubmed Central PMCID: 3957428.
7. Doherty MK, Ding T, Koumpouras C, Telesco SE, Monast C, Das A, et al. *Fecal Microbiota Signatures Are Associated with Response to Ustekinumab Therapy among Crohn's Disease Patients*. *mBio*. 2018 Mar 13;9(2). PubMed PMID: 29535202. Pubmed Central PMCID: 5850325.
8. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. *Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010 Jun 29;107(26):11971-5. PubMed PMID: 20566857. Pubmed Central PMCID: 2900693.
9. Drekonja D, Reich J, Gezahegn S, Greer N, Shaukat A, MacDonald R, et al. *Fecal Microbiota Transplantation for Clostridium difficile Infection: A Systematic Review*. *Annals of internal medicine*. 2015 May 05;162(9):630-8. PubMed PMID: 25938992.
10. Ellekilde M, Selfjord E, Larsen CS, Jaksevic M, Rune I, Tranberg B, et al. *Transfer of gut microbiota from lean and obese mice to antibiotic-treated mice*. *Scientific reports*. 2014 Aug 01;4:5922. PubMed PMID: 25082483. Pubmed Central PMCID: 4118149.
11. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpinetz TV, et al. *Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients*. *Science*. 2018 Jan 5;359(6371):97-103. PubMed PMID: 29097493. Pubmed Central PMCID: 5827966.
12. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. *Interactions between the microbiota and the immune system*. *Science*. 2012 Jun 8;336(6086):1268-73. PubMed PMID: 22674334. Pubmed Central PMCID: 4420145.
13. Ianiro G, Tilg H, Gasbarrini A. *Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: between good and evil*. *Gut*. 2016 Nov;65(11):1906-15. PubMed PMID: 27531828.

14. Jess T. *Microbiota, antibiotics, and obesity*. The New England Journal of Medicine. 2014 Dec 25;371(26):2526-8. PubMed PMID: 25539109.
15. Kelly D, Kotliar M, Woo V, Jagannathan S, Whitt J, Moncivaiz J, et al. *Microbiota-sensitive epigenetic signature predicts inflammation in Crohn's disease*. JCI insight. 2018 Sep 20;3(18). PubMed PMID: 30232290.
16. Khan MJ, Gerasimidis K, Edwards CA, Shaikh MG. *Role of Gut Microbiota in the Aetiology of Obesity: Proposed Mechanisms and Review of the Literature*. Journal of obesity. 2016;2016:7353642. PubMed PMID: 27703805. Pubmed Central PMCID: 5040794.
17. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. *Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease*. Nature. 2011 Jun 15;474(7351):307-17. PubMed PMID: 21677747. Pubmed Central PMCID: 3204665.
18. Knights D, Silverberg MS, Weersma RK, Gevers D, Dijkstra G, Huang H, et al. *Complex host genetics influence the microbiome in inflammatory bowel disease*. Genome medicine. 2014;6(12):107. PubMed PMID: 25587358. Pubmed Central PMCID: 4292994.
19. Lavelle A, Sokol H. *Gut microbiota: Beyond metagenomics, metatranscriptomics illuminates microbiome functionality in IBD*. Nature reviews Gastroenterology & hepatology. 2018 Apr;15(4):193-4. PubMed PMID: 29463904.
20. Liang Q, Chiu J, Chen Y, Huang Y, Higashimori A, Fang J, et al. *Fecal Bacteria Act as Novel Biomarkers for Noninvasive Diagnosis of Colorectal Cancer*. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. 2017 Apr 15;23(8):2061-70. PubMed PMID: 27697996.
21. Matson V, Fessler J, Bao R, Chongsuwat T, Zha Y, Alegre ML, et al. *The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients*. Science. 2018 Jan 5;359(6371):104-8. PubMed PMID: 29302014.
22. Petra AI, Panagiotidou S, Hatzigelaki E, Stewart JM, Conti P, Theoharides TC. *Gut-Microbiota-Brain Axis and Its Effect on Neuropsychiatric Disorders With Suspected Immune Dysregulation*. Clinical therapeutics. 2015 May 1;37(5):984-95. PubMed PMID: 26046241. Pubmed Central PMCID: 4458706
23. Qin N, Yang F, Li A, Prifti E, Chen Y, Shao L, et al. *Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis*. Nature. 2014 Sep 4;513(7516):59-64. PubMed PMID: 25079328.
24. Rajilic-Stojanovic M, Biagi E, Heilig HG, Kajander K, Kekkonen RA, Tims S, et al. *Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome*. Gastroenterology. 2011 Nov;141(5):1792-801. PubMed PMID: 21820992.
25. Ren Z, Li A, Jiang J, Zhou L, Yu Z, Lu H, et al. *Gut microbiome analysis as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for early hepatocellular carcinoma*. Gut. 2018 Jul 25. PubMed PMID: 30045880.
26. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. *Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis*. Nature reviews Gastroenterology & hepatology. 2009 May;6(5):306-14. PubMed PMID: 19404271. Pubmed Central PMCID: 3817714.
27. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillere R, et al. *Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors*. Science. 2018 Jan 5;359(6371):91-7. PubMed PMID: 29097494.

28. Roy S, Trinchieri G. *Microbiota: a key orchestrator of cancer therapy*. Nature Reviews Cancer. 2017 May;17(5):271-85. PubMed PMID: 28303904.
29. Sartor RB. *Microbial influences in inflammatory bowel diseases*. Gastroenterology. 2008 Feb;134(2):577-94. PubMed PMID: 18242222.
30. Shin NR, Whon TW, Bae JW. *Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota*. Trends in Biotechnology. 2015 Sep;33(9):496-503. PubMed PMID: 26210164.
31. Sitkin S, Pokrotnieks J. Clinical, *Potential of Anti-inflammatory Effects of Faecalibacterium prausnitzii and Butyrate in Inflammatory Bowel Disease*. Inflammatory Bowel Diseases. 2018 Aug 6. PubMed PMID: 30085080.
32. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermudez-Humaran LG, Gratadoux JJ, et al. *Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2008 Oct 28;105(43):16731-6. PubMed PMID: 18936492. Pubmed Central PMCID: 2575488.
33. Statovci D, Aguilera M, MacSharry J, Melgar S. *The Impact of Western Diet and Nutrients on the Microbiota and Immune Response at Mucosal Interfaces*. Frontiers in immunology. 2017;8:838. PubMed PMID: 28804483. Pubmed Central PMCID: 5532387.
34. Wroblewski LE, Peek RM, Jr., Coburn LA. *The Role of the Microbiome in Gastrointestinal Cancer*. Gastroenterology clinics of North America. 2016 Sep;45(3):543-56. PubMed PMID: 27546848. Pubmed Central PMCID: 4994977.

## DIET-MICROBIOTA-HEALTH INTERACTIONS IN THE ELDERLY

*Paul W. O'Toole*

School of Microbiology and APC Microbiome Ireland, Cork, Ireland  
Mail: pwotoole@ucc.ie

### **Background**

We have previously described distinct microbiota composition groups in older people corresponding to habitual diet. Correlations in the data between diet, microbiota and health status suggested a causative axis but direct evidence was required.

### **Objectives**

To investigate diet-microbiome interaction in murine models and in humans by dietary supplementation

### **Methods**

We colonized germ-free or conventional mice with high-diversity gut microbiota or low diversity microbiota from healthy or frail subjects, respectively. We supplemented the human diet with 5 prebiotic ingredients, up to 21 g per day for 6 months, or placebo. 100 subjects were enrolled from three strata; elderly community-dwelling subjects, those in long-term care facilities, and young healthy controls.

In the EU-funded NuAge project, we profiled the gut microbiota in 612 non-frail or pre-frail subjects across 5 European countries, before and after 12 months of a Mediterranean Diet.

### **Results**

Different microbiota types from older people could be established in mice and controlled by diet, but only modest changes in inflammatory parameters were noted corresponding to diet-microbiota shifts. The human prebiotic intervention had no global effect on microbiome diversity or composition, although some health-associated taxa were enriched. Mediterranean diet enriched gut taxa that were positively associated with several markers of lower frailty and improved cognitive function, and negatively associated with inflammatory markers. The responsive taxa occupy central positions in the gut microbiome network, whereas frailty-associated taxa are peripheral.

**Conclusions**

Although the microbiome of older people is shaped by habitual diet, it is difficult to radically re-model it based on prebiotic supplementation, perhaps because responsive microbes are no longer present. Longer term adjustment of the whole diet is more successful but is heavily dependent on compliance rates.

## INFLAMMAGING AT THE CROSS-ROAD BETWEEN BODY AND MIND

*Claudio Franceschi*

Alma Mater Studiorum University of Bologna, Italy  
Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod - National Research University (UNN), Russia

Human aging is characterized by a chronic, low-grade inflammation, a phenomenon that I suggested to term "INFLAMMAGING"<sup>(1)</sup>. Inflammaging is a highly significant risk factor for both morbidity and mortality in the elderly people, as most if not all age-related diseases (ARDs) and geriatric syndromes (GSs) share an inflammatory pathogenesis<sup>(2)</sup>.

I will illustrate the last development of this inflammatory theory of aging ("GARBAGING") which suggests that the most important/causal inflammatory stimuli fueling inflammaging are to be identified in the lifelong, persistent exposure to exogenous (non-self agents/pollutants), to the age-related dysregulation of the production of endogenous [self and quasi-self (gut microbiota, GM)] "molecular garbage"<sup>(3)</sup>. Such garbage is continuously/physiologically produced as a consequence of cell death (necroptosis; altered/misplaced molecules), metabolism<sup>4</sup> and GM function<sup>5</sup>, but also continuously neutralized by the remodeling and adaptive capability of the body (degradation of inflammatory molecules/molecular fragments; production of anti-inflammatory molecules) which quickly and efficiently down-regulate inflammatory responses in young subjects<sup>6</sup> but fail to do so in older bodies. Self, non-self and quasi-self garbage/stimuli are sensed by and converge on a limited number of DAMAGE SENSORS (PRRs Pattern-Recognition Receptors, including TLRs cGAS-STING, NOD, DAI, RIG-I, AIM2, RAGE, AHR) which are highly "promiscuous" being characterized by a high degree of "DEGENERACY" and are activated to mount an innate inflammatory response. Accordingly, aging and INFLAMMAGING can be conceptualized as AN EVOLUTIONARY-UNPREDICTED BYPRODUCT OF THE DEGENERACY OF PRRs. Inflammaging is accelerated by persistent infections, lifestyle habits such as nutrient excess (overweight/obesity and metaflammation), low socio-economic status, emotional stressors and environmental pollutants<sup>(4)</sup>.

The new perspective of GEROSCIENCE<sup>(7)</sup> suggests that aging is the most important risk factor for ARDs and GSs and that aging and ARDs/GSs share

the same basic molecular mechanisms, including inflammaging<sup>(2)</sup>. Accordingly, I will argue that:

- ARDs and GSs, including obesity and metabolic diseases can be conceptualized as manifestations of accelerated aging<sup>(8)</sup>, and clinically different ARDs/GSs are the result of peculiar combinations of alterations regarding the same, limited set of basic mechanisms shared with the aging process. Whether an individual will follow a trajectory of accelerated or decelerated aging will depend on his/her genetic background interacting lifelong with environmental and lifestyle factors (nutrition, physical and mental activity)<sup>(4)</sup>.

- According to this integrated view, aging and ARDs/GSs become part of A CONTINUUM<sup>(8)</sup> where precise boundaries do not exist, and the two extremes are represented by centenarians<sup>(9)</sup> and their offspring<sup>(10,11)</sup> who largely avoided or postponed most ARDs/GSs and are characterized by decelerated aging<sup>(11)</sup>, and patients who suffered one or more severe ARDs/GSs in their 60s, 70s, and 80s and show signs of accelerated aging, respectively.

- If ARDs and GSs are MANIFESTATIONS OF ACCELERATED AGING, it is urgent to identify markers capable of distinguishing between BIOLOGICAL AND CHRONOLOGICAL AGE in order to identify subjects at higher risk of developing ARDs and GSs. To this aim, I will propose the use of DNA methylation<sup>(12)</sup>, N-glycans<sup>(13)</sup> profiling, GM composition<sup>(5)</sup> and circulating cell-free DNA<sup>(14)</sup> to complement the available disease-specific markers<sup>(4)</sup>.

Within this scenario: 1. I will argue that human aging/inflammaging as well as human longevity, including their genetic<sup>(9,15-17)</sup> and metabolomics<sup>(18)</sup> basis, are highly context-dependent, dynamic processes/phenomena both historically and individually (“IMMUNOBIOGRAPHY”<sup>(19)</sup>, “liquid immune self”<sup>(20)</sup>), which necessitate a new integrated (nature/nurture) demographic<sup>(21)</sup>, ecological and evolutionary perspective<sup>(9,15)</sup> to be fully appreciated and investigated; I’ll devote particular attention to: i) centenarians as calorie restricted-like persons<sup>(22)</sup> characterized by a peculiar/mild inflammaging<sup>(23)</sup>; ii) GM-brain axis<sup>(5)</sup>; iii) Mediterranean diet<sup>(24)</sup> and food timing<sup>(22)</sup>, in turn related to the maintenance of circadian rhythms, including sleep; iv) inflammaging in between a digitalized/big data and a personalized approach<sup>(25)</sup>.

This work was supported by the grant of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation Agreement No. 075-15-2019-871

## REFERENCES

1. Franceschi C et al., Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2000 Jun;908:244-54
2. Franceschi C and Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014 Jun;69 Suppl 1:S4-9.
3. Franceschi C et al., Inflammaging and 'Garb-aging'. *Trends Endocrinol Metab.* 2017 Mar;28(3):199-212.
4. Franceschi C et al., Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Oct;14(10):576-590.
5. Biagi E, Franceschi C et al., Gut microbiota and extreme longevity. *Curr Biol.* 2016;26:1480–1485.
6. Franceschi C et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev.* 2007 Jan;128(1):92-105.
7. Kennedy BK...Brunet A, Campisi J...Franceschi C..., Sierra F. Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell* 2014;159:709–713.
8. Franceschi C et al., The continuum of aging and age-related diseases: common mechanisms but different rates. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:61.
9. Giuliani C..., Franceschi C, Garagnani P. Centenarians as extreme phenotypes: an ecological perspective to get insight into the relationship between the genetics of longevity and age-associated diseases. *Mech Ageing Dev.* 2017;165:195–201
10. Guerresi P... Franceschi C. Does the longevity of one or both parents influence the health status of their offspring? *Exp Gerontol.* 2013;48:395–400.
11. Horvath S...Franceschi C. Decreased epigenetic age of PBMCs from Italian semi-supercentenarians and their offspring. *Aging (Albany NY).* 2015;7:1159–1170.
12. Garagnani P...Franceschi C. Methylation of ELOVL2 gene as a new epigenetic marker of age. *Aging Cell* 2012;11:1132–1134
13. Dall'Olio F...Franceschi C. N-glycomic biomarkers of biological aging and longevity: a link with inflammaging. *Ageing Res Rev.* 2013 Mar;12(2):685-98.
14. Teo YV...Franceschi C, Neretti N. Cell-free DNA as a biomarker of aging. *Aging Cell* 2019 Feb;18(1):e12890.
15. Giuliani C, Garagnani P, Franceschi C. Genetics of Human Longevity Within an Eco-Evolutionary Nature-Nurture Framework, *Circulation Res.* 2018; 123:745–772.
16. Giuliani C... Franceschi C, Garagnani P. Impact of demography and population dynamics on the genetic architecture of human longevity. *Aging (Albany NY).* 2018 Aug 8;10(8):1947-1963.
17. Franceschi C, Garagnani P. Suggestions from geroscience for the genetics of age-related diseases. *PLoS Genet.* 2016;12:e1006399.
18. Collino S...Franceschi C, Rezzi S. Metabolic signatures of extreme longevity in northern Italian centenarians reveal a complex remodeling of lipids, amino acids, and gut microbiota metabolism. *PLoS One.* 2013;8:e56564
19. Franceschi C et al., Immunobiography and the heterogeneity of immune responses in the elderly: a focus on inflammaging and trained immunity. *Front Immunol.* 2017;8:982.

20. Grignolio A...Franceschi C, Tieri P. Towards a liquid self: how time, geography, and life experiences reshape the biological identity. *Front Immunol.* 2014;5:153
21. Yashin AI...Franceschi C. Genes, demography, and life span: the contribution of demographic data in genetic studies on aging and longevity. *Am J Hum Genet.* 1999;65:1178–1193
22. Franceschi C, Ostan R, Santoro A. Nutrition and inflammation: are centenarians similar to individuals on calorie-restricted like individuals? *Annu Rev Nutr.* 2018 Aug 21;38:329-356.
23. Storci G...Franceschi C, Bonafè M. Genomic stability, anti-inflammatory phenotype, and up-regulation of the RNaseH2 in cells from centenarians. *Cell Death Differ.* 2019 Jan 8
24. Martucci M...Franceschi C, Santoro A. Mediterranean diet and inflammaging within the hormesis paradigm. *Nutr Rev.* 2017 Jun 1;75(6):442-455.
25. Franceschi C, Zaikin A, Gordleeva S, Ivanchenko M et al. Inflammaging 2018: An update and a model. *Semin Immunol.* 2018 Dec;40:1-5.

## HOST MICRO BIOME INTERACTIONS IN HEALTH AND DISEASE

*Eran Elinav*

PhD Department of Immunology, Weizmann Institute of Science, Rehovot (Israele)

The mammalian intestine contains trillions of microbes, a community that is dominated by members of the domain Bacteria but also includes members of Archaea, Eukarya, and viruses. The vast repertoire of this microbiome functions in ways that benefit the host. The mucosal immune system co-evolves with the microbiota beginning at birth, acquiring the capacity to tolerate components of the community while maintaining the capacity to respond to invading pathogens. The gut microbiota is shaped and regulated by multiple factors including our genomic composition, the local intestinal niche and multiple environmental factors including our nutritional repertoire and bio-geographical location. Moreover, it has been recently highlighted that dysregulation of these genetic or environmental factors leads to aberrant host-microbiome interactions, ultimately predisposing to pathologies ranging from chronic inflammation, obesity, the metabolic syndrome and even cancer. We have identified various possible mechanisms participating in the reciprocal regulation between the host and the intestinal microbial ecosystem, and demonstrate that disruption of these factors, in mice and humans, lead to dysbiosis and susceptibility to common multi-factorial disease. Understanding the molecular basis of host-microbiome interactions may lead to development of new microbiome-targeting treatments.

## PROBIOTICS AND GUT MICROBIOTA IN ELDERLY FOCUSING ON COGNITIVE IMPAIRMENT

*Gaspar Pérez Martínez*

Departamento de Biotecnología, Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (Spanish National Research Council), Valencia, Spain

Life expectancy has greatly improved over the last century, but paradoxically this is generating unprecedented social and public health problems due to the increase of elderly population. Different forecasts suggest that 50% of today's young people will reach 90 years and, following present proportions, between 40-60% of them will suffer some sort of cognitive impairment (CI) or Alzheimer's Disease (AD). All studies indicate that age is the main risk factor for CI or AD and it duplicates every 10 years. CI and AD have inflammatory nature and, as consequence, the negative evolution of the cognitive condition will be tightly dependent upon inflammatory processes (inflammaging), pathogen infections and the composition of the gut microbiota.

### **Inflammation, infections and CI**

As age related diseases, CI and AD have inflammatory nature, and as consequence, infectious processes that bring along the secretion of inflammatory signals are related to the negative evolution of the cognitive condition. Interestingly, the anaerobic oral pathogen *Porphyromonas gingivalis* has been directly related to a variety of clinical and inflammatory processes, like rheumatoid arthritis, atherosclerosis and stroke risk, but it also participates in the development of the chronic pro-inflammatory state significantly associated to CI and sporadic AD in elderly. The reactivity of the immune system of older persons susceptible to AD indicate a connection with previous infections. The evolution towards mild cognitive impairment (MCI) and AD correlated with the presence of antibodies against oral pathogens like *Fusarium nucleatum* and *Prevotella intermedia*, and also the progression of CI and sporadic AD was shown to correlate with high antibody titers against viruses, Epstein-Barr Virus (EBV) and cytomegalovirus (CMV).

### **Gut microbiota in older persons**

Ageing brings along a deregulation of the immune response due to a life-long hyperstimulation of the immune system (immunosenescence). At advanced age, there is a lower production of new immunoglobulins (Ig) against pathogens, due to the reduction of total T and B cells, and naïve T cells (CD95<sup>-</sup>). There is also an accumulation of pro-inflammatory cytokines caused by the increase of effector T cells (CD8<sup>+</sup>), Natural Killer (NK) cells and a progressive activation of macrophages. The resulting constant low grade inflammatory signaling (inflammaging) in older people is directly related to age related diseases, from diabetes to cardiovascular or neurodegenerative diseases and arthritis. This inflammatory scenario sensitizes elderly to microbe associated molecular patterns (MAMPS), for example LPS from *Escherichia coli*. This would explain why changes in the microbiota composition are related with the progression of diseases and frailty in older people, although at present we cannot explain what occurs first. Certain bacterial groups, such as *Faecalibacterium*, lactobacilli and bifidobacteria can modulate the pro-inflammatory response, in fact, the presence of strains of the genus *Bifidobacterium* in the gut microbiota of elderly is negatively correlated with high levels of the pro-inflammatory cytokine TNF- $\alpha$  and with the interleukine 10 (IL-10). On the other hand, the increase of Enterobacteriaceae and other Gram negative bacteria is related to the reduction of short chain fatty acids (SCFA) in feces, lower secretion of mucins, greater stimulation of bacterial endotoxins, as well as reduced permeability of the intestinal barrier. These conditions exacerbate the immune response and reduce the tolerance to otherwise harmless commensal bacteria, which under those conditions are turned into a strong pro-inflammatory stimulus.

For more than 10 years it was considered that microbiota changed with age and older people had a higher proportion of Bacteroidetes vs. Firmicutes, and low presence of bifidobacteria. Recent studies could not find significant differences between microbiota in healthy adults and healthy elderly of more than 65 years, although in the older group, a clear relationship could be found between the health status, diet and age related decline, particularly parameters of frailty, co-morbidity, nutritional status, inflammatory markers and fecal water metabolites. Inflammatory markers (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 and the C reactive protein (CRP)) were found at significantly higher levels in institutionalized subjects than in community dwelling elderly.

### **Gut microbiota in CI and AD**

As concluded before, inflammatory processes are associated to age bound diseases and dementia, but it is also related to the composition of the gut microbiota. A reduced number of recent studies has tried to distinguish if there are bacterial groups specifically bound to cognitive faculties or to cognitive impairment. In AD patients positive for amyloid plaque imaging, pro-inflammatory cytokines IL-1 $\beta$ , NLRP3 and CXCL2 correlated with abundance of the inflammatory bacteria taxon *Escherichia/Shigella* and a negative correlation with the anti-inflammatory *Eubacterium rectal*. Further studies showed that AD patients had a reduced bacterial diversity and composition of the gut microbiota than healthy elderly. AD showed a reduction of Firmicutes and *Bifidobacterium*, and increased amounts of Bacteroidetes, such as *Blautia*, *Phascolarctobacterium*, and *Gemella*, organisms that also showed a positive correlation with AD specific biomarkers like A $\beta_{42}$ /A $\beta_{40}$  ratio in the cerebrospinal fluid. Similar bacterial profiles were found in fecal samples of AD in another study that also included other types of dementia. Higher proportions of Bacteriodes, Alistipes, Odoribacter and Barnesiella were associated to AD and decreased numbers of *Lachnospirillum*, while other types of dementia had low proportions of *Eubacterium*, *Lachnospirillum* and *Roseburia*, essentially, AD elders had low proportions of butyrate producing bacteria and higher numbers of bacteria producing a pro-inflammatory state. Further, in an unpublished work, we studied oral and fecal microbiota in volunteers over 60 years, to study differences due to Mild Cognitive Impairment (MCI). Different variables were analyzed that included Mini-Mental State Examination scores, APOE- $\epsilon$  genotype, serum immunological and biochemical parameters and life style habits. The MCI group showed high serum MPO and anti-EBV titre, and in the gut microbiota higher abundance of *Akkermansia muciniphila* and lower of butyrate and propionate producers, like *F. prausnitzii*. In oral microbiota, the family *Prevotella* was more abundant in MCI, with high proportions of the species *P. nigrescens*, and we found a significant correlation of *Prevotella melanogenica* with the concentration of CRP and MPO (inflammatory markers). Six from seven APOE- $\epsilon 4$  alleles detected were present in the MCI group and showed significant linkage to specific bacterial groups. In conclusion, older persons with MCI showed inflammatory profiles with a reduction of potentially beneficial bacteria and increased populations of pathogenic oral bacteria. Host genetics (APOE- $\epsilon$  alleles) could also condition bacterial populations. On the view of these results, it could be proposed that gut and oral bacterial communities could be the target for therapeutic interventions to shut down,

at least partially, the inflammatory cascade associated to age related diseases, like AD and other forms of cognitive impairment.

### **Last but not least: The Brain Microbiota**

Systemic inflammation can alter the permeability the blood brain barrier (BBB), allowing the passage of a variety of antigens, including whole bacteria, that accelerates the progression of CI and sporadic AD. In fact, in AD there is a permanent loss of BBB function. Bacterial antigens, like *Escherichia coli* lipopolysaccharides (LPS) and pili proteins, were early described associated to AD pathology. Later studies went further and proposed LPS as a causative agent of sporadic AD, as it colocalized with amyloid plaques and neurons in AD brains and induced NF- $\kappa$ B and myelin injury.

Furthermore, the implementation of refined molecular techniques allows the detection of bacteria such very low numbers that their presence could be asymptomatic and, strikingly, in areas of the organism that until now were considered sterile, like the brain. Different authors have described microorganisms, from fungi to a variety of bacterial groups, in samples of AD necropsies, but also in samples from healthy individuals, for this reason, some authors now refer to the “brain microbiota”. It is well known that inflammatory conditions affect the integrity of gut and mouth epithelia favoring bacterial translocation. Certainly, abnormal pro-inflammatory conditions before or after AD onset in elderly can trigger the permeability through digestive mucosae and weaken the BBB, creating a fairway for bacteria to access the Central Nervous System and the brain<sup>(4)</sup>. Back to earlier conclusions, monitoring and controlling gut and oral microbiota in elderly may help reducing inflammatory signals and prevent the migration of toxic bacteria that could aggravate CI and AD.



AREA TEMATICA  
**MICROBIOTA INTESTINALE E SALUTE**

*Abstracts*



## ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF PROBIOTICS IN PARKINSON'S DISEASE: *IN VITRO* RESULTS

Luca Magistrelli<sup>1,2</sup>, Angela Amoruso<sup>3</sup>, Anna Vera Milner<sup>1</sup>, Luca Mogna<sup>3</sup>,  
Roberto Cantello<sup>1</sup>, Marco Pane<sup>3</sup>, Cristoforo Comi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Movement Disorders Centre, Neurology Unit, Department of Translational Medicine, University of Piemonte Orientale, Novara

<sup>2</sup> PhD program in Clinical and Experimental Medicine and Medical Humanities, University of Insubria, Varese

<sup>3</sup> Biolab Research Srl, Research & Development, Novara

### Background

Parkinson's disease (PD) is characterized by loss of dopaminergic neurons and intraneuronal accumulation of alpha-synuclein, both in the basal ganglia and in peripheral sites, such as the gut. Recent findings demonstrate that PD patients display a pro-inflammatory peripheral immune phenotype. Inflammation has also been investigated as suitable therapeutic target in PD. In this context, the present *in vitro* study was focused on the direct effects of probiotic bacterial strains on inflammatory pathways in PD patients.

### Methods

We enrolled 40 PD patients and 40 matched controls. Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCs) were isolated and cultured with the following bacterial strains: *Lactobacilli* (*salivarius*, *plantarum*, *acidophilus*, *rhamnosus*) and *Bifidobacteria* (*breve* and *lactis*). The modulation of the *in vitro* release of the major pro- (Tumor Necrosis Factor-alpha and Interleukin-17A and 6) and anti-inflammatory (Interleukin-10 and 4) cytokines by PBMCs was investigated, as well as the production of free oxygen radicals (ROS).

### Results

All strains were able to inhibit the production of pro-inflammatory cytokines and ROS production in both patients and controls. The most striking results for cytokine production in patients were obtained with *L. salivarius* and *acidophilus*. LS01 (TNF-a: baseline 255.52±29.55 pg/ml, after stimulus 146.69± 28.67 pg/ml, p<0.001; IL-6 baseline 197.2±18.2 pg/ml, after stimulus 132.5 ± 4.2 pg/ml, p <0.001; IL17-A baseline 114.08±15.41 pg/ml, after stimulus 52.48±9.25 pg/ml, p<0.001; IL-4 baseline 102.00±16.4 pg/ml,

after stimulus  $149.6 \pm 34.7$  pg/ml,  $p < 0.001$ ; IL-10: baseline  $140.12 \pm 18.01$  pg/ml, after stimulus  $194.24 \pm 15.42$  pg/ml,  $p < 0.001$ ) and LA02 (TNF- $\alpha$ : baseline  $228.90 \pm 26.89$  pg/ml, after stimulus  $195.15 \pm 33.52$  pg/ml,  $p < 0.001$ ; IL-6 baseline  $180.2 \pm 92.5$  pg/ml, after stimulus  $92.5 \pm 5.9$  pg/ml,  $p < 0.001$ ; IL17-A baseline  $112.81 \pm 5.28$  pg/ml, after stimulus  $87.99 \pm 12.80$  pg/ml,  $p < 0.001$ ; IL-4 baseline  $26.3 \pm 2.5$  pg/ml, after stimulus  $45.6 \pm 4.9$  pg/ml,  $p < 0.05$ ; IL-10: baseline  $165.33 \pm 20.53$  pg/ml, after stimulus  $192.18 \pm 23.22$  pg/ml,  $p < 0.001$ ). Moreover, LA02 provided a robust anti-oxidant effect (by reducing the ROS production) which tends to decrease with disease duration.

### **Conclusions**

Probiotics exert promising results in modulating the release of cytokines towards an anti-inflammatory profile and in counteracting oxidative stress. Further data are mandatory to confirm the role of bacteriotherapy in PD

AREA TEMATICA  
**MEMORIA E DETERIORAMENTO COGNITIVO**

*Relazioni*



## THE IMPACT OF AGING IN DEMENTIA

*Patrizia Mecocci*

Institute of Gerontology and Geriatrics, Department of Medicine,  
University of Perugia

Alzheimer's Disease (AD) represents the most common form of dementia among older age subjects, and despite decades of studies, the underlying mechanisms remain unresolved. It has been passed over 115 years when Alois Alzheimer first described the pathology and symptoms of a young subject with dementia whose brain contained characteristic and histopathologic features called "neuritic plaques" and "neurofibrillary tangles." Then, the definition of AD has changed over years, and now we are quite convinced that while early-onset AD is commonly related to genetic mutations, late-onset AD is more likely due to a gradual accumulation of age-related modifications. Considering that the onset of cognitive deficits generally occurs within the 6th decade of life and severity increases along with time, advancing age represents the major known risk factor for AD. In this context, "normal brain aging" and AD may represent different pathways of successful or failed capability to adapt to brain structures and cerebral functions. Cellular senescence and age-related changes (ARCs) affecting the brain may be considered as biologic manifestations of increasing entropy, a measure of disorder. The late-onset AD may be regarded as the final effect of reduced energy production, due to exhausted mitochondria, and an increased entropy in the brain. This unique trajectory enables a bioenergetics-centered strategy targeting disease-stage specific profile of brain metabolism for disease prevention and treatment.

## **BIOLOGICAL CORRELATES OF COGNITIVE AGEING: EVIDENCE FROM THE LOTHIAN BIRTH COHORTS**

*Stuart J. Ritchie*

King's College London

### **Abstract**

On one day in 1932, and again in 1947, every 11-year-old child in Scotland sat an IQ test at school. The data on these tests lay undiscovered for many decades, before the participants were re-contacted in the late 1990s and early 2000s to form the Lothian Birth Cohorts of 1921 and 1936, two longitudinal studies of ageing based in Edinburgh, Scotland. In following up the two cohorts, we have collected a large number of biological factors using techniques such as brain imaging and genotyping, which have allowed us to investigate the biological correlates of cognitive ageing. In this talk, I will describe three types of study from the cohorts.

First, I will describe a study that compared structural brain measures between the two cohorts (Ritchie et al., 2018). We matched the participants on childhood IQ and a set of other early-life covariates, and then compared brain MRI data from age 73 in one study to that from age 92 in the other. We described the brain differences across the cohorts, mapped out the specific brain regions that showed the strongest relations with age, and found that two MRI measures—white matter hyperintensity volume and total cortical surface area—mediated 25% of the relation between cohort (that is, age) and general cognitive ability.

Second, I will describe a set of studies that looked at changes in the brain over time and how these were correlated with changes in cognitive ability. In one such study, we examined changes in white matter integrity—estimated as a latent general factor of fractional anisotropy from across multiple white matter tracts in the brain—and found that, between the ages of 73 and 76, they declined alongside fluid intelligence (Ritchie et al., 2015a). Similarly, another study found that changes in brain volumes—grey matter, white matter, and white matter hyperintensity volumes—declined alongside cognitive abilities, with the most substantial coupled changes between change in white matter hyperintensity volume and cognitive processing speed (Ritchie et al., 2015b).

Finally, I will discuss analyses of polygenic risk scores as predictors of cognitive decline (Ritchie et al., 2019). We distilled information from several different large-scale genome-wide association studies and built polygenic risk scores in the Lothian Birth Cohort to attempt to predict cognitive changes between age 70 and age 79. The polygenic scores were created for phenotypes that have been suggested as risk or protective factors for cognitive ageing. Cognitive abilities within older age were indexed using a latent general factor estimated from thirteen cognitive tests taken at four waves, each three years apart. Several polygenic scores were associated with the level of cognitive ability at age-70 baseline, and the polygenic score for education was associated with cognitive change from childhood to age 70. No polygenic scores were statistically significantly associated with variation in cognitive change between ages 70 and 79, and effect sizes were small. However, *APOE* e4 status made a significant prediction of the rate of cognitive decline from age 70 to 79. The results suggest that the predictive validity for cognitive ageing of polygenic scores derived from genome-wide association study summary statistics is not yet on a par with *APOE* e4, a better-established predictor.

Overall, the results provide a perspective from high-quality, narrow-age-range, longitudinal cohorts on the biological correlates of cognitive ageing, and point the direction for future analyses that address some of the important gaps in our understanding of this important ageing process.

## REFERENCES

1. Ritchie, S. J., Bastin, M. E., Tucker-Drob, E. M., Maniega, S. M., Engelhardt, L. E., Cox, S. R., ... & Taylor, A. M. (2015a). *Coupled changes in brain white matter microstructure and fluid intelligence in later life*. *Journal of Neuroscience*, 35(22), 8672-8682.
2. Ritchie, S. J., Dickie, D. A., Cox, S. R., Valdes Hernandez, M. D. C., Corley, J., Royle, N. A., ... & Taylor, A. M. (2015b). *Brain volumetric changes and cognitive ageing during the eighth decade of life*. *Human brain mapping*, 36(12), 4910-4925.
3. Ritchie, S. J., Dickie, D. A., Cox, S. R., Hernández, M. D. C. V., Sibbett, R., Pattie, A., ... & Maniega, S. M. (2018). *Brain structural differences between 73-and 92-year olds matched for childhood intelligence, social background, and intracranial volume*. *Neurobiology of aging*, 62, 146-158.
4. Ritchie, S. J., Hill, W. D., Marioni, R. E., Davies, G., Hagenaars, S. P., Harris, S. E., ... & Redmond, P. (2019). *Polygenic predictors of age-related decline in cognitive ability*. *Molecular psychiatry*, doi: 10.1038/s41380-019-0372-x.

**DIAGNOSI PRECOCE DELLE FORME  
“PRODROMICHE” DI DEMENZA:  
L’ESPERIENZA ITALIANA ATTRAVERSO  
IL PROGETTO INTERCEPTOR**

*Paolo M. Rossini*

Università Cattolica del Sacro Cuore, Istituto di Neurologia.  
Area di neuroscienze, Fondazione Policlinico A. Gemelli-IRCCS, Roma

Si stima che nella popolazione italiana residente al 2016 i pazienti con mild cognitive impairment (MCI) siano circa 735.000. Tale condizione progredisce verso un quadro francamente evidente e progressivo di demenza in circa la metà dei casi e la velocità di progressione verso la malattia non è uniforme. Un intervento di contrasto effettuato a questo stadio sugli stili di vita e sui fattori di rischio è in grado di ridurre la percentuale di nuovi casi ogni anno e di rallentare la progressione del processo di neurodegenerazione. Attualmente, nei trials clinici su farmaci disease modifying per Alzheimer i pazienti reclutati vengono variamente definiti come “AD lieve-moderati, AD ‘early’, forme prodromiche (MCI + marcatori positivi per progressione), forme pre-sintomatiche in soggetti con mutazioni patogenetiche per forme famigliari di demenza”.

INTERCEPTOR è un progetto strategico promosso da AIFA con il sostegno del Ministero della Salute che ha l’obiettivo di identificare un modello organizzativo con metodi oggettivi per la diagnosi precoce di MCI prodromico anche in vista dell’eventuale erogazione gratuita di eventuali farmaci per MCI prodromici ad AD.

Interceptor è uno studio di coorte multicentrico su un gruppo di pazienti con MCI che soddisfino i criteri “core” per Mild Cognitive Impairment (MCI) come definiti dai criteri del National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. In 20 centri distribuiti sul territorio nazionale, verranno reclutati 500 soggetti che soddisfino i criteri “core” per MCI. Sono esclusi soggetti con storia di malattia cerebrovascolare; pregresso trauma cranico con perdita di coscienza; alcolismo; patologie internistiche associate a deficit cognitivo, farmaci interferenti.

Lo studio ha durata complessiva 54 mesi. Entro 60 giorni dal reclutamento verrà eseguita in ogni Paziente una batteria di marcatori “standard”: 1) Test Neuropsicologici. 2) MRI con volumetria ippocampale. 3) PET-FDG. 4)

Prelievo liquor per metaboliti Beta amiloide e Tau. 5) Estrazione DNA e tipizzazione ApoE. 6) EEG per lo studio della connettività cerebrale. Seguirà un follow-up neuropsicologico con visite ogni 6 mesi.

Si valuterà come Endpoint primario la conversione a tre anni a demenza di Alzheimer. Inoltre si valuterà il biomarcatore o – più probabilmente – l'insieme di biomarcatori in grado di prevedere con la migliore accuratezza tale progressione. Endpoints secondari sono la valutazione del rapporto costi/benefici del biomarcatore o dell'insieme di biomarcatori in termini di previsione di progressione e di loro sostenibilità finanziaria, disponibilità sul territorio nazionale e non-invasività per i pazienti.

Il progetto è iniziato a luglio 2018, il reclutamento è partito nella primavera del 2019 ed a tutt'oggi ha già reclutato circa 200 soggetti.

## BODY AND MIND CONNECTION DISTURBI COGNITIVI NELLA MALATTIA DI PARKINSON

*Leonardo Lopiano*

Direttore S.C. Neurologia 2U, Dipartimento di Neuroscienze “Rita Levi Montalcini”,  
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino

### **Abstract**

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder traditionally defined as a pure motor disease, characterized by bradykinesia, resting tremor, rigidity. However, compelling evidence demonstrated that different non-motor symptoms could be associated to PD (Obeso et al., 2017). Among them, cognitive deficits may appear at every stage of PD and they impact patient and caregivers' quality of life. Two diagnostic entities characterized by different cognitive and functional severity are now recognized: dementia associated to PD (PDD; Emre et al., 2007) and MCI associated to PD (PD-MCI; Litvan et al., 2011). According to the Movement Disorder Society (MDS) diagnostic criteria (Emre, 2007), PDD develops insidiously and includes demonstrable impairment in more than one cognitive domain and significantly affects patients' activities of daily living. The primary clinical features of PDD are a prominent dysexecutive syndrome with deficits in attention, executive function, processing speed, and impaired visuospatial function. Impairments in working memory and episodic memory are also common in PDD, although language (e.g., object naming) appears to be relatively spared. Longitudinal studies reveal that dementia can affect up to 80% of patients with long-term PD (Hely et al., 2008). Cross-sectional studies assess estimates of PDD at 30 to 40% (Aarsland et al., 2010). Risk factors for the development of PDD are: higher age, family history of PDD, lower education, lower socioeconomic status, disease severity and duration, motor subtype with postural instability and gait difficulty, presence of REM sleep behavioral disorder, changes in speech rhythmicity and prosody and autonomic symptoms (Emre et al., 2007; Rektorova et al., 2016; Aarsland et al., 2017). Instead, PD-MCI, a potential prodrome of PDD, is characterized by the presence of mild cognitive deficits that do not necessarily interfere with social or occupational functioning. In a review of PD-MCI literature, the reported prevalence was 19 to 38% (mean: 27%) (Aarsland et al., 2010).

Referring to neuropathology, the main neuropathological correlates of PDD are Lewy bodies, typically found in cortical and limbic brain regions. Several studies suggest that the degree of Lewy body pathology in PD (especially in frontal and cingulate gyri) correlates with the severity of cognitive impairment in the absence of Alzheimer's Disease (AD) pathology (Halliday et al., 2014). The pathology of PD-MCI is less clear due to fewer studies available. Two postmortem series of PD-MCI, each with eight cases of whom four had amnesic MCI, reported evidence of brainstem Lewy body pathology in all, but varying degrees of neocortical Lewy body pathology, AD pathology, and vascular changes (Adler et al., 2010; Jellinger et al., 2010).

During the last years, a considerable interest in biomarkers (genetic, biofluid and neuroimaging) that could aid to identify patients at risk to develop PD-MCI or PDD has been shown (Delgado-Alvarado et al., 2016; Kalia, 2018). Symptomatic treatment with acetylcholinesterase inhibitors and memantine has already been extensively reviewed, and recommendations for their use in PDD have been published (Seppi et al., 2011; Ferreira et al., 2013). Some meta-analyses (Rolinski et al., 2012; Wang et al., 2014) summarize that the efficacy of cholinesterase inhibitors in PDD is evidence-based; particularly rivastigmine and donepezil (Emre et al., 2004; Dubois et al., 2012) have a positive impact on global assessment, cognitive functions, behavioral disturbances, and activities of daily living. Memantine (Emre et al., 2010; Aarsland et al., 2009) was well tolerated and slightly improved the global impression of change in one study (Aarsland et al., 2009); however, cognitive functions were not apparently enhanced.

Finally, non-pharmacological interventions may be beneficial in distinct patient subgroups, including exercise, cognitive training, noninvasive brain stimulation methods, and other techniques to enhance angiogenesis, synaptic plasticity, and neurogenesis (Biundo et al., 2015; Leung et al., 2015; Reynolds et al., 2015; Biundo et al., 2017; Rektorová et al., 2017).

In conclusion, an accurate detection of cognitive impairment is crucial to favor a centered-patient approach and to identify the most appropriate treatment, also in the advanced stages of PD.

## REFERENCES

1. Aarsland D, Ballard C, Walker Z, Bostrom F, Alves G, Kossakowski K, Leroi I, Pozo-Rodriguez F, Minthon L, Londos E. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial, *Lancet Neurology* 2009;8(7)
2. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology* 2010;75(12):1062–1069
3. Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2010;289(1-2):18–22
4. Aarsland D, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Ffytche DH, Weintraub D, Ballard C, Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2017;13(4):217–231
5. Adler CH, Caviness JN, Sabbagh MN, et al. Heterogeneous neuropathological findings in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Acta Neuropathol* 2010;120(6):827–828
6. Biundo R, Weis L, Fiorenzato E, Gentile G, Giglio M, Schifano R, Campo MC, Marcon V, Martinez-Martin P, Bisiacchi P, Antonini A. Double-blind randomized trial of tDCS versus sham in Parkinson patients with mild cognitive impairment receiving cognitive training. *Brain Stimul* 2015;8(6):1223–1225
7. Biundo R, Weis L, Fiorenzato E, Antonini A. Cognitive rehabilitation in Parkinson's disease: is it feasible? *Arch Clin Neuropsychol* 2017;32(7):840–860
8. Delgado-Alvarado M, Gago B, Navalpotro-Gomez I, Jiménez-Urbieta H, Rodriguez-Oroz MC. Biomarkers for dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2016;31(6):861-81
9. Dubois B, Tolosa E, Katzenschlager R, Emre M, Lees AJ, Schumann G, Pourcher E, Gray J, Thomas G, Swartz J, Hsu T, Moline ML. Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study, *Mov Disord* 2012;27(10):1230–1238
10. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, Durif F, Kulisevsky J, van Laar T, Lees A, Poewe W, Robillard A, Rosa MM, Wolters E, Quarg P, Tekin S, Lane R. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351(24):2509–2518
11. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, Destée A, Tolosa E, Kutzelnigg A, Ceballos-Baumann A, Zdravkovic C, Bladström A. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9(10):969–977
12. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, Dietrichs E, Fabbrini G, Friedman A, Kanovsky P, Kostic V, Nieuwboer A, Odin P, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Schüpbach M, Tolosa E, Trenkwalder C, Schapira A, Berardelli A, Oertel WH. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013;20(1):5–15
13. Halliday GM, Leverenz JB, Schneider JS, Adler CH. The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014;29(5):634–650

14. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008;23(6): 837–844
15. Kalia LV. Biomarkers for cognitive dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2018;46 Suppl 1:S19-S23
16. Jellinger KA. Neuropathology in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Acta Neuropathol* 2010;120(6):829–830
17. Leung H, Walton CC, Hallock H, Lewis SJ, Valenzuela M, Lampit A. Cognitive training in Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2015;85(21):1843–1851
18. Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG, Poewe W, Lang AE, Weintraub D, Burn D, Halliday GM, Bezard E, Przedborski S, Lehericy S, Brooks DJ, Rothwell JC, Hallett M, DeLong MR, Marras C, Tanner CM, Ross GW, Langston JW, Klein C, Bonifati V, Jankovic J, Lozano AM, Deuschl G, Bergman H, Tolosa E, Rodriguez-Violante M, Fahn S, Postuma RB, Berg D, Marek K, Standaert DG, Surmeier DJ, Olanow CW, Kordower JH, Calabresi P, Schapira AHV, Stoessl AJ. Past, present, and future of Parkinson's disease: a special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Mov Disord* 2017;32:1264–1310
19. Rektorova I, Mekyska J, Janousova E, Kostalova M, Eliasova I, Mrackova M, Berankova D, Necasova T, Smekal Z, Marecek R. Speech prosody impairment predicts cognitive decline in Parkinson's disease. *Park Relat Disord* 2016;29:90–95
20. Rektorova I, Anderkova L. Noninvasive brain stimulation and implications for nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol* 2017;134:1091-1110
21. Reynolds GO, Otto MW, Ellis TD, Cronin-Golomb A. The therapeutic potential of exercise to improve mood, cognition, and sleep in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;31(1):23–38
22. Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;14(3)
23. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, Hametner EM, Poewe W, Rascol O, Goetz CG, Sampaio C. The movement disorder society evidence-based medicine review update: treatments for the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*;2011:26 S42–S80
24. Wang HF, Yu JT, Tang SW, Jiang T, Tan CC, Meng XF, Wang C, Tan MS, Tan L. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;86(2):135–143

## DEPRESSION AND ALZHEIMER'S DISEASE: AN UPDATE

*Innocenzo Rainero*

Professore Ordinario di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze "Rita Levi Montalcini", A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino

Several studies have indicated that there is a complex relationship between Alzheimer's disease (AD) and major depressive disorder. At present, depressive disorders, particularly in patients with early-onset depression, are considered risk factors for AD. A recent meta-analysis showed that depressed individuals, in comparison with general population, have a two-fold increased risk of developing AD. In addition, depression may be a prodrome of AD and is highly prevalent in patients with dementia due to AD.

From a clinical perspective, there is no clear consensus as to what criteria should be used to diagnose depression in AD. Generally AD patients fulfill all the DSM-5 criteria for major depressive disorder but are frequently comorbid for anxiety and apathy.

The neurobiological basis of the comorbidity between depression and AD have been scarcely investigated. White matter alterations, amyloid beta deposition and impairment of the glymphatic system have been suggested as potential pathogenetic mechanisms but additional studies are needed.

Serotonin-selective antidepressant drugs significantly improve depressive symptoms in patients with AD as well as daily activities. However, despite the importance of depression in people with AD, few randomized-controlled studies (RCTs) are available on efficacy of antidepressants, limiting clear conclusions of their potential role. Further high quality RCTs are needed.



AREA TEMATICA  
**MEMORIA E DETERIORAMENTO COGNITIVO**

*Abstracts*

## SENIOR - SYSTEM OF NUDGE THEORY BASED ICT APPLICATIONS FOR OLDER CITIZENS

*Gianluca Castelnuovo<sup>1,2</sup>, Giada Pietrabissa<sup>1,2</sup>, Emanuele Maria Giusti<sup>1,2</sup>,  
Roberto Cattivelli<sup>1,2</sup>, Italo Zoppis<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Department of Psychology, Catholic University of Milan, Italy

<sup>2</sup> Istituto Auxologico Italiano IRCCS, Psychology Research Laboratory, Ospedale San Giuseppe, Verbania, Italy

<sup>3</sup> DiSCo, University of Milano Bicocca, Milan, Italy

Il Progetto SENIOR - SystEm of Nudge theory based ICT applications for OldeR citizens – si propone di fornire un agile strumento di monitoraggio delle condizioni psicologiche (cognitive, comportamentali ed emotive), biofisiologiche (quantità di movimento, qualità del sonno, principali parametri vitali) e sociali (interazioni con altri soggetti anziani, i caregivers, gli operatori socio-sanitari) dei soggetti anziani con lieve deterioramento cognitivo (MCI–Mild Cognitive Impairment), condizione di interesse clinico spesso antecedente a condizioni di deterioramento ulteriore che può sfociare in demenza anche di Alzheimer. Il progetto prevede di sviluppare e testare alcune tecnologie non invasive e solitamente accettate dalla popolazione anziana (come orologi avanzati – smartwatches - semplicemente indossabili al polso, integrati con un sistema indossabile di biosensori) tali da monitorare e intervenire sull’anziano (con piccoli suggerimenti – nudges) negli spazi e tempi opportuni.

L’obiettivo di SENIOR non è quello di evitare il declino cognitivo e l’isolamento sociale spesso connessi a una situazione di MCI, ma di rallentare l’aggravamento di tali condizioni tramite l’invio di mirati suggerimenti per il miglioramento dello stile di vita degli anziani coinvolti nel progetto (ad esempio per favorire attività fisica, dieta corretta, una buona stimolazione cognitiva, condizioni di socializzazione fra pari, con caregivers o altre figure). L’obiettivo è fornire una tecnologia smartwatch e wearable, dopo averla sviluppata e testata, capace di fornire un attento e completo monitoraggio della situazione dell’anziano, con ottimi vantaggi sia per la variabile TEMPO (il monitoraggio sarà continuo, anche di notte, per assicurare al soggetto di essere sempre sotto controllo, mai lasciato solo), sia

per la variabile SPAZIO (SENIOR si avvarrà di tecnologie mobili capaci di registrare e inviare dati in ogni luogo evitando così all'anziano limitazioni negli spostamenti).

Grazie alla strategica collaborazione con uno dei Dipartimenti di Informatica (UNIMIB) più avanzati sul tema tecnologie indossabili, mhealth, big data e machine learning, l'IRCCS Istituto Auxologico Italiano potrà sviluppare il sistema tecnologico SENIOR e testarlo con una metodologia scientifica (trial clinico controllato e randomizzato) su 200 soggetti anziani con MCI reclutati sia nelle varie sedi cliniche dell'IRCCS stesso (Lombardia e Piemonte), sia nella rete delle strutture dell'AUSER, associazione strategica per interfacciarsi con gli anziani nel territorio lombardo e piemontese. Inoltre la presenza dell'Università Cattolica permetterà sia l'attenzione agli aspetti psicologici e di ergonomia nello sviluppo delle tecnologie, sia la preparazione dei suggerimenti specifici da inviare ai soggetti anziani, sia la competente raccolta dati tramite questionari-scale specifiche con la relativa e approfondita analisi in collaborazione con UNIMIB.

I risultati del Progetto SENIOR sono molteplici. Si prevede, dopo una fase di sviluppo e validazione su un campione consistente di soggetti, di giungere ad una versione, utilizzabile anche in altri centri, del sistema SENIOR di monitoraggio e invio messaggi tramite smartwatch e sensori.

**NEUROPSYCHOLOGICAL EFFECTS  
OF A COMPUTERIZED COGNITIVE TRAINING IN PATIENTS  
AFFECTED BY EARLY STAGE ALZHEIMER'S DISEASE:  
ARE THEY STABLE OVER TIME?**

*Marco Cavallo<sup>1</sup>, Harriet Johnston<sup>2</sup>, Chiara Angilletta<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Associate Professor in Clinical Psychology, eCampus University, Novedrate, Como; Assisted Health Residence "Ville Roddolo", Moncalieri, Torino

<sup>2</sup> The University of Calgary, Werklund School of Education, Canada

<sup>3</sup> EMDR psychotherapist; Assisted Health Residence "Ville Roddolo", Moncalieri, Torino

### **Background**

Alzheimer's disease (AD) is one of the most common neurodegenerative diseases, affecting around 9,000,000 persons in Europe and almost 50,000,000 persons worldwide. AD typically presents with significant neuropsychological deficits, mainly in the realm of memory, attention, concentration, and executive functions. Computerized cognitive training can be a promising rehabilitation tool in this clinical domain. However, it is not clear whether its effects can last beyond the end of treatment. During the 2017 Meeting at the Ferrero Foundation, we presented the preliminary results of an our randomized controlled clinical trial, showing training's positive effects at a cognitive level in patients affected by AD (Cavallo et al., 2016). In our new study (Cavallo & Angilletta, 2019) that are presenting here, we investigated the *stability of effects* of previous computerized cognitive training, with the main aim to clarify whether its effects can last after the end of the intervention.

### **Method**

Eighty early-stage AD patients were randomized in two groups: 40 patients in the experimental group used a structured rehabilitative software three times a week for 12 consecutive weeks aimed at training memory, attention, executive function and language skills; whereas 40 patients in the control group underwent a standard cognitive stimulation not specifically designed for rehabilitation purposes. Training effects were investigate at the end of the intervention and at two follow-ups, scheduled six and 12 months after the end of the cognitive training, respectively.

## Results

A Repeated Measures GLM showed a significant interaction effect for the following neuropsychological tests in favour of the experimental group: the 'digit span forward' ( $F_{(3, 70)} = 2.841, p = .03, d = .43$ ) and 'backward' ( $F_{(3, 70)} = 3.258, p = .02, d = .48$ ) and the 'two-syllable words test' ( $F_{(3, 70)} = 3.874, p = .004, d = .54$ ), as measures of short-term memory and working memory; the 'RBMT story immediate' ( $F_{(3, 70)} = 2.981, p = .03, d = .45$ ) and the 'RBMT story delayed' ( $F_{(3, 70)} = 3.541, p = .003, d = .47$ ), as measures of ecologically-oriented memory; the 'Token test' ( $F_{(3, 70)} = 4.879, p = .001, d = .57$ ), as a measure of language comprehension; and the 'Brixton test' ( $F_{(3, 70)} = 7.245, p < .001, d = .64$ ), as an executive functions measure. However, after 12 months, groups' performance on these cognitive tasks tended not to be significantly different from one another.

## Conclusions

Patients in the experimental group showed a significant improvement in various neuropsychological domains due to the training, but these effects tended to decrease after 12 months, virtually reaching controls' performance. Suggestions for further research and clinical applications are provided.

## PRIMARY PREVENTION OF ALZHEIMER DISEASE IN THE CITY OF VOLTERRA (TUSCANY, ITALY)

*Ettore Bergamini<sup>1,2</sup>, Gabriella Cavallini<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> University Campus Biomedico, Roma, Italy

<sup>2</sup> Volterra Ricerche Onlus Foundation, Volterra, Italy

<sup>3</sup> Interdepartmental Research Centre on Biology and Pathology of Aging, University of Pisa, Italy

Alzheimer Disease (AD) is an irreversible and progressive cerebropathy, the cause of one of the most common types of dementia affecting the elderly. AD inflicts a terrible toll on patients, their families and society in general. If present trends continue, the development of caring cost for the expected increase in the number of AD patients will bankrupt public healthcare systems<sup>(1)</sup>. Current treatments for AD offer temporary symptomatic relief, but do not affect the underlying disease process<sup>(2)</sup>. It causes death after years of disability, progressive loss of memory, inability to perform normal daily activities, and, finally, dementia. Human, social, and health costs of this incurable disease are immense.

Pathology is characterized by the accumulation of two main protein aggregates, senile plaques and neurofibrillary tangles, leading to a progressive, extensive neurodegeneration and neuronal death, and when it manifests clinically, it is already incurable. It is highly desirable indeed an effective primary prevention to postpone the appearance of the debilitating manifestations beyond time of death. Age is the strongest risk factor for late-onset, sporadic AD, with age-specific prevalence doubling every 5 years after the age of 65 years. A family history positive for AD is an additional primary risk factor. Prevalence of AD increases with increasing age, rate of progression being higher in subjects with mild cognitive impairment (MCI). Preventive treatment should be causative and started on healthy individuals at a higher risk of AD.

With regard to cause(s), the proposed mechanisms of AD include: an age-related alteration of free radical metabolism in membranes, leading to a higher yield in the toxic A $\beta$ 1-42 peptide and an overwhelming impact on the weaker repair mechanisms of the aging cells. Hence, any protocol of causative counteraction should include an intervention on aging with a daily assumption of antioxidants, a reinforcement of the antioxidant machinery in membranes by the timed assumption of polyunsaturated fatty acids, and an

enhancement of cell repair function (at the proteasome and autophagy level by an intermittent feeding regimen and physical exercise plus the assumption of antilipolytic agents during time of fasting)<sup>(3)</sup>. The well-known beneficial effects of diet and physical activity on the endogenous production of protective nerve growth factors should be magnified by an enriched environment<sup>(4)</sup>.

In the city of Volterra (Tuscany, Italy) a dynamic antiaging nutritional and physical intervention protocol including enriched living conditions is in progress that may be useful to prevent the appearance of aging-associated AD by exploiting recent advancements in biogerontological knowledge. Treatment is granted for free to the citizens of Volterra at a higher risk of AD (relatives of AD patients and persons with mild cognitive impairment, likely to progress to clinically probable AD at a considerably accelerated rate compared with healthy age-matched individuals).

Participants are taught how to counteract and retard the AD disease. Treatment was designed to delay biological aging and empower adult brain plasticity in order to retard the progress of brain aging and all associated diseases. It includes the DANI (Dynamic Antiaging Nutritional Intervention) protocol, [i.e. a daily assumption of antioxidants (red wine polyphenols enriched with resveratrol), a reinforcement of membrane antioxidant defenses by i) timed assumption of polyunsaturated fatty acids, and ii) an enhancement of cell repair function at the molecular and subcellular level by the PISA treatment (Pharmacological Intensification of Suppression of Aging) an intermittent feeding regimen and iii) physical exercise], whose efficiency is empowered by the pharmacological intensification of autophagy by the administration of an antilipolytic drug (Acipimox) taken at a very low dosage while fasting. The beneficial effects on neurodegeneration of this antiaging intervention are magnified by teaching how to create and live an enriched environment<sup>(4)</sup>.

The 5-year relative AD-free rate in the admitted individuals as compared with the expected rate in MCI patients will be used to assess benefit.

## REFERENCES

1. Cimler R, Maresova P, Kuhnova J, Kuca K (2019) *Predictions of Alzheimer's disease treatment and care costs in European countries*. PLoS One 14:e0210958. doi: 10.1371/journal.pone.0210958
2. Essayan-Perez S, Zhou B, Nabet AM, Wernig M, Huang YA (2019) *Modeling Alzheimer's disease with human iPS cells: advancements, lessons, and applications*. Neurobiol Dis 130:104503. doi: 10.1016/j.nbd.2019.104503
3. Bergamini E, Cavallini G (2019) *Primary Prevention of Alzheimer's Disease (AD)* doi: 10.5772/intechopen.85418
4. Sale A, Berardi N, Maffei L (2014) *Environment and brain plasticity: towards an endogenous pharmacotherapy*. Physiol Rev 94:189-234. doi: 10.1152/physrev.00036.2012

## LIFELONG EXPOSURE TO COGNITIVE ENHANCING ACTIVITIES MITIGATES THE RISK OF DEMENTIA IN DIABETES AND HELPS PRESERVE BRAIN INTEGRITY

*Anna Marseglia<sup>1,2</sup>, Alexander Darin-Mattsson<sup>1</sup>, Serhiy Dekhtyar<sup>1</sup>, Grégoria Kalpouzou<sup>1</sup>, Giulia Grande<sup>1</sup>, Laura Fratiglioni<sup>1,3</sup>, Weili Xu<sup>1,4</sup>*

<sup>1</sup> Aging Research Center, Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Karolinska Institutet and Stockholm University, Sweden.

<sup>2</sup> Center for Alzheimer Research, Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Karolinska Institutet, Sweden

<sup>3</sup> Stockholm Gerontology Research Center, Stockholm, Sweden

<sup>4</sup> Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tianjin Medical University, China

### **Background and aim**

Diabetes is a major risk factor for dementia and brain injury. Lifelong exposure to cognitive-enhancing activities (simplified, cognitive reserve) could buffer these risks, but studies are lacking. We investigated whether cognitive reserve compensates the risk of diabetes-related dementia, preserving brain integrity.

### **Methods**

A cohort of 2515 dementia-free older adults from the population-based Swedish National study on Aging and Care-Kungsholmen (SNAC-K) was extensively examined for nearly 15 years (median=11.4 [interquartile range, 6.11–11.7] years). Dementia was diagnosed according to DSM-IV criteria, and diabetes through medical history, medication use, medical records, or glycated haemoglobin. Using structural equation modelling, cognitive reserve was operationalized by years of education, substantive work complexity, late-life leisure activities and social network. A subset of 407 participants underwent brain MRI examination. Cox regression and linear regression models were used in data analysis.

### **Results**

During follow-up, 362 participants developed dementia. People with diabetes (n=236) had a 50% greater risk of dementia than those without. Moderate and high cognitive reserve were associated with decreased dementia risk. The multi-adjusted hazard ratio (HR) for dementia in

participants with diabetes plus low cognitive reserve was 2.19 (95%CI 1.34–3.57). However, in participants with diabetes plus moderate-to-high cognitive reserve, the risk of dementia was no longer statistically significant (HR=1.52, 95%CI 0.89–2.57). In the brain, participants with diabetes plus low cognitive reserve had the smallest brain volumes. Nonetheless, those with diabetes plus moderate-to-high cognitive reserve had similar brain volumes to that of diabetes-free people.

### **Conclusions**

Lifelong higher cognitive reserve appears to counteract the detrimental effect of diabetes on the brain and this, in turn, may alter the risk of developing dementia.

## SENESCENZA E MEMORIA

*Germana Pareti*

Dipartimento di Filosofia e Scienze dell'Educazione, Università degli Studi di Torino – Istituto di Bioimmagini e Fisiologia Molecolare CNR, Segrate, Milano

Fin dalla prima metà del Novecento il processo della senescenza con i concomitanti effetti sulla memoria e sul deterioramento cognitivo furono oggetto di interesse da parte di Giuseppe Levi e della sua allieva Rita Levi-Montalcini. Ancor prima della sua avventura americana, Rita aveva svolto ricerche nell'ambito del Centro nazionale di studi sull'accrescimento e la senescenza del CNR diretto da Levi. Già avanti negli anni, ne *L'asso nella manica a brandelli*, un saggio divulgativo del 1998, spiegò come affrontare i problemi legati alla vecchiaia. Se per Levi l'invecchiamento era un fatto biologico, naturale conclusione del processo di crescita, per Rita la manica malandata, cui alludeva il titolo, era il corpo acciaccato degli anziani, i quali certamente vanno incontro alla perdita di talune funzioni, ma dispongono di un asso formidabile, rappresentato dalla *plasticità neuronale*, che per mezzo delle sinapsi, delle ramificazioni corticali e dell'uso di una circuiteria alternativa, consente loro di compensare la perdita di una percentuale di neuroni cerebrali. Rita stessa era il modello vivente della battaglia contro un modo "riduttivo" di intendere la vecchiaia, come spiegò in una suggestiva intervista a "La Repubblica" del 2009: il cervello non ha rughe – osservava – convinta di avere, da centenaria, più possibilità di intuito e pensiero che non a vent'anni. Anzi, a differenza di altri organi, se continua a lavorare, il cervello può solo migliorare, contando sulla capacità di trovare percorsi alternativi, e a meno di non ammalarsi di malattie come l'Alzheimer.

In riferimento al contributo di Rita Levi-Montalcini sul tema, lungo la scia della scoperta del "fattore di crescita neuronale" (NGF), i ricercatori oggi continuano a investigare il ruolo che i fattori neurotrofici svolgono nel processo di invecchiamento per contrastare il deficit di memoria conseguente alla malattia di Alzheimer (AD), ad alterazioni corticali o ippocampali, a lesioni e danni cerebrali. Sebbene vi siano evidenze non definitive sul ruolo dell'NGF su pazienti affetti da AD, svariati studi hanno messo in rilievo il miglioramento delle funzioni cognitive a seguito della somministrazione di questo fattore per 12 mesi con abbassamento del livello di beta-amiloide nel fluido cerebrospinale.

Come un cerchio che si chiude, quest'anno il premio intitolato alla Levi-Montalcini è stato assegnato a Massimiliano Di Filippo, un giovane ricercatore che fa parte di un gruppo di studio sul deterioramento cognitivo che si manifesta in presenza della sclerosi multipla. Difatti le lesioni infiammatorie, in particolare nell'area ippocampale, hanno pesanti ricadute sulle funzioni cognitive con deficit di apprendimento e di memoria visuo-spaziale e verbale. Le alterazioni cognitive si manifesterebbero conseguentemente all'interferenza del sistema immunitario sull'attività neuronale, con effetti sull'efficienza e plasticità della trasmissione sinaptica. Lungo un'altra recente direttrice di ricerca, improntata al progetto di elaborare il connettoma umano delle connessioni corticali, accanto all'impostazione tradizionale, secondo la quale – per quanto possano mutare le sinapsi – una volta stabilite, le connessioni neuronali non variano, sta prendendo piede l'idea che il connettoma si possa ricablare, e che a questo *rewiring* della circuiteria contribuiscano l'apprendimento e l'esperienza sensibile. Per quanto non siano ancora del tutto chiari i meccanismi alla base di questo processo, pare accertato il ruolo del ricablaggio ai fini dell'apprendimento e del consolidamento della memoria. E questi effetti sono particolarmente evidenti in presenza di neurogenesi, un altro processo che è di fondamentale rilevanza nello studio delle malattie neuropsichiatriche e neurodegenerative.

Nel loro insieme le questioni attinenti alla plasticità neuronale (e ai suoi difetti) si riverberano con grandi implicazioni sulla conoscenza del cervello e dei cambiamenti che in esso si verificano nel corso dell'invecchiamento. Si tratta di temi e questioni che con accortezza furono presi in considerazione da Levi, non a caso lungimirante maestro di ben tre Nobel.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Bennett S.H et al., *Rewiring connectome: Evidence and effects*, Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 88, 2018: 51-62.
2. Bentivoglio, M., *Looking at the future with Rita*, Neuroscience, 252, 2013: 438-442.
3. Budni, J. et al., *The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease*, Aging and Disease, 6, 2016: 331-341.
4. Di Filippo, M. et al., *Multiple sclerosis and cognition: synaptic failure and network dysfunction*, Nature Reviews Neuroscience, 19, 2018: 599-609.
5. Dröscher, A., *Senescenza, rigenerazione e immortalità: Giuseppe Levi e il fenomeno vitale*, Medicina nei secoli, 30, 2018: 105-126.
6. Levi, G., *Accrescimento e senescenza*, Giornale della Regia Accademia di Medicina di Torino, 94, 1932: 26-31.
7. Id., *Accrescimento e senescenza*, La Nuova Italia, Firenze, 1946.

## INFLUENCE OF PERIPHERAL IMMUNE SYSTEM ON COGNITIVE PROFILE IN PARKINSON'S DISEASE

*L. Magistrelli<sup>1,2</sup>, E. Storelli<sup>3</sup>, A.V. Milner<sup>1</sup>, E. Rasini<sup>3</sup>,  
F. Marino<sup>3</sup>, M. Cosentino<sup>3</sup>, C. Comi<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Movement Disorders Centre, Neurology Unit, Department of Translational Medicine, University of Piemonte Orientale, Novara, Italy

<sup>2</sup> PhD programm in clinical and experimental Medicine and Medical Humanities, University of Insubria, Varese, Italy

<sup>3</sup> Centre of Research in Medical Pharmacology, University of Insubria, Varese, Italy

### **Background**

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease. It is clinically characterized by bradykinesia, rest tremor and rigidity. Recent papers highlight the emerging role of peripheral immune system in the pathophysiology of PD. Kustrumovic et al demonstrated that patients display a pro-inflammatory immune phenotype (increase of Th1 and decrease of Th2 lymphocytes), increased levels of pro-inflammatory cytokines and lymphocytes transcription factors leading to the Th1 phenotype. How the immune system may influence motor and non motor symptoms in PD patients is not yet fully understood.

### **Aim**

To describe the suitable role of peripheral immune system on cognitive profile in PD patients.

### **Methods**

Patients were recruited at the Movement Disorders Center of Novara. Subjects with autoimmune diseases, on or with past history of immune therapy were excluded. All subjects underwent a neurological assessment using specific scales (UPDRS III and H&Y) and peripheral venous blood samples were collected. Cognitive assessment included Addenbrooke test, evaluating attention, fluency, visuo-spatial, memory and orientation. Lymphocytes sub-populations were evaluated with flow-cytometry and transcription factors with RT-PCR.

## Results

42 PD patients were enrolled (13 female and 30 male). Mean age was  $68.9 \pm 8.4$ ; mean age at disease onset was  $65.2 \pm 7.9$ . According to their ACE-R total score patients were divided in two groups: group 1 with patients with a total score  $\geq 83$  and group 2 with a total score  $< 83$ . Firstly, clinical-epidemiological data were analyzed. The two groups presented different age (respectively  $66,4 \pm 8,7$  vs  $74,3 \pm 4,5$   $p=0.002$ ) while disease duration ( $3,95 \pm 1,98$  vs  $3,87 \pm 1,6$ ), Levodopa equivalent dose ( $323,8 \pm 354,03$  vs  $276,5 \pm 202,5$ ) and UPDRS III ( $14,7 \pm 5,2$  vs  $17 \pm 9,8$ ) were not different. Regarding peripheral immune phenotype, total number ( $89.84 \pm 71.21$  vs  $114.29 \pm 54.14$ ;  $p=0.27$ ) and percentage ( $14.94 \pm 8.85$  vs  $16.66 \pm 4.95$ ;  $p=0.5$ ) of Th1 lymphocytes were higher, though not significant, in Group1. Percentage of Th2 lymphocytes were slightly reduced in group 2 ( $10.14 \pm 5.38$  vs  $8.84 \pm 3.1$ ;  $p=0.41$ ). Th17 lymphocytes were higher in group 2 patients ( $61.07 \pm 24.85$  vs  $68.07 \pm 40.9$ ).

Concerning transcription factors, no significant correlations were detected between mRNA levels of transcription factors and Addenbrooke total score.

## Conclusions

Peripheral immune system may play an important role in the development of cognitive decline in PD patients: these results point out the pro-inflammatory peripheral immune phenotype in patients with a worse performance on cognitive tests.

## UNA PRATICA DI CONTRASTO AL DETERIORAMENTO COGNITIVO DEGLI ANZIANI

*Roberto Stefano Moro<sup>1</sup>, Valentina Ferrua<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Educatore professionale, Socialmente palestra cognitiva, Ipab Orfanelle, Chieri

<sup>2</sup> Psicologa, Socialmente palestra cognitiva, Ipab Orfanelle, Chieri

### **Stato dell'arte**

Socialmente in palestra (Socialmente) si ispira all' "Io sono corpo" di Merleau Ponty. Laura Fratiglioni nel 2017 ha detto "Ho cominciato a capire l'importanza di tutta l'altra parte del corpo, non solo della mente." "Con buona pace di chi è ancora convinto che il mondo della propria mente nulla abbia a che fare con quello del proprio corpo", per citare Chris Frith.

### **Approccio metodologico**

Lavoriamo con un gruppo di 8-10 persone, molte delle quali rientrano nella seguente casistica: anziani (giovani anziani, anziani e grandi anziani) con deterioramento cognitivo lieve (in inglese: Mild Cognitive Impairment – MCI) o moderato e deficit funzionali (calo vista, calo udito, difficoltà di deambulazione etc.). Con loro il corpo fa un po' quello che vuole. Proprio per questo utilizziamo sedie comode e sicure, con braccioli e cuscini per contrastare il mal di schiena. Le sedie sono disposte a semicerchio in un'unica fila intorno alla lavagna interattiva multimediale (Lim). Che riproduce luci, suoni, colori, quadri, in breve bellezza e arte, con ingrandimenti fino a + 500: tutti riescono a vedere, anche se hanno dimenticato a casa le *baricule*. Il tono della voce deve essere sostenuto, per consentire a tutti di sentire, anche ai portatori di apparecchi acustici. Atmosfera: amichevole e affettuosa, il tempo liberato permette di lavorare senza fretta. Per prestare attenzione occorre sentirsi a proprio agio! Il focus non è sulla prestazione individuale, motivo per cui la stimolazione cognitiva è proposta a tutti gli Utenti, senza suddividere le persone in sotto gruppi caratterizzati da livelli diversi di efficienza cognitiva. Favoriamo le interazioni tra persone di diverse condizioni sotto il profilo sensoriale, cognitivo e culturale. E ci avvaliamo del contributo di tutti. Prediligiamo dialoghi intorno ad un tema ben individuato (ad es. "bisogna dire sempre la verità?") dove la risposta individuata ("dipende dalla situazione") si costruisce poco a poco attraverso animate discussioni. I parenti e in generale

i caregivers non sono ammessi: sovente con il loro iper accudimento sono all'origine di una pigrizia anche mentale difficile da contrastare.

### **Principali risultati**

Dal 2009, anno di apertura della palestra cognitiva, al 31 dicembre 2018, 169 persone hanno frequentato Socialmente. Al 30.08. 2019 gli Utenti di Socialmente sono 32. Le periodiche visite di controllo sono eseguite dai medici (neuropsicologi, geriatri) del Centro disturbi cognitivi e demenze (CDCD), della Asl 5 di Chieri (con poche eccezioni) e i loro esiti sono portati a conoscenza di Socialmente. A sua volta, la psicologa della nostra équipe (formata anche da un educatore professionale e da una laureata in scienze motorie) redige brevi relazioni per i medici degli Utenti. Ai nuovi arrivati, la psicologa di Socialmente somministra il Mini Mental State Examination (MMSE), i cui esiti generalmente attestano che le persone si trovano in fase lieve o moderata di deterioramento cognitivo. A Socialmente, constatiamo quotidianamente la validità della distinzione operata da Remo Bodei tra oggetti (in questo caso, semplici stimoli cognitivi) e cose (stimoli cognitivi caricati di investimenti affettivi). Se riusciamo a individuare quadri, canzoni, foto, racconti, poesie da utilizzare per esercizi dai contenuti belli e divertenti; se la lavagna interattiva multimediale diventa una tela bianca da riempire con disegni e contenuti da parte degli stessi Utenti; se l'atmosfera diventa amichevole a tal punto da stimolare la condivisione di percorsi autobiografici; se, infine, lo spirito di gruppo prevale sull'ansia da prestazione individuale e quindi si dà a ciascuno il tempo di esprimersi, allora lo sforzo mnemonico- a breve, medio e lungo termine- richiesto agli Utenti persone può avere risultati positivi. Quando invece le attività svolte sono rapidamente dimenticate, noi operatori cerchiamo di capire perché le attività proposte sono risultate noiose, prolisse e incapaci di suscitare interesse anche emotivo.

### **Conclusioni**

L'attenzione al benessere e al coinvolgimento anche emotivo degli anziani con deterioramento cognitivo e deficit funzionali, mediante l'ampio ricorso alle arti visive e alla poesia, permette una stimolazione cognitiva efficace anche sotto il profilo mnemonico.

## BIBLIOGRAFIA

1. Fratiglioni, L., Lettura inaugurale del convegno “Invecchiamento di successo 2017: ageing opportunities. ” (Alba, 2017). Youtube video. Pubblicato da Fondazione Ferrero. Novembre 2017. <https://www.fondazioneferrero.it/Longevita-9-11>.
2. Frith, C. (2009) *Inventare la mente*, Milano, Raffaele Cortina editore. "Empowerment a misura d'Alzheimer. La relazione d'aiuto e le terapie non farmacologiche. Intervista a Roberto Stefano Moro." Youtube video pubblicato da Cooperativa sociale passo dopo passo. 26/07/2019. [https://www.youtube.com/watch?v=OLrIC\\_Lr0PU](https://www.youtube.com/watch?v=OLrIC_Lr0PU) .
3. Bodei, R. (2009), *La vita delle cose*, Laterza, Bari.
4. Rocca, I. (21.04.2017), *Stato d'animo e memoria: come l'emozione influenza il ricordo*. Articolo sito web <https://www.stateofmind.it/?s=Ilenia+Rocca> .
5. Studi cognitivi, *Demenza e disturbi neurocognitivi* <https://studicognitivi.it/disturbo/demenza-alzheimer-disturbi-neurocognitivi/> .
6. Romani, V. (ultimo aggiornamento agosto 23, 2016) *La memoria emozionale è quella particolare memoria che, sedimentata in un angolo del nostro cervello, fa ricordare con il cuore*. <https://www.ultimavoce.it/la-memoria-emozionale-ricordare-cuore/> .
7. Caneparo S., Marinoni V., De Martis R., Elena Ortone E., Rasario A., Amati D. et al. Caneparo, S. *Dal Centro della Memoria al Progetto Mente Locale: la fragilità in un contesto sociale supportante*, atti del convegno “Invecchiamento di successo 2017: ageing opportunities (Alba, 2017) <https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/ferrero-static-qa/globalcms/documenti/2264.pdf>.
8. Socialmente in palestra: <https://it-it.facebook.com/SocialMenteinpalestracognitiva/>

## **PROGETTO DI STIMOLAZIONE COGNITIVA IN PAZIENTI CON DISTURBO NEUROCOGNITIVO LIEVE NELL'ASL TO3**

*Alessandro Bonansea<sup>1</sup>, M. Giorgia Barisoni<sup>2</sup>, Vittoria Criscuolo<sup>3</sup>,  
Federica Gallo<sup>4</sup>, Evelin Ramonda<sup>4</sup>, Sara Mardegan<sup>5</sup>, Mara Cirigliano<sup>6</sup>*

<sup>1</sup> Direzione SC Psicologia - Dirigente Responsabile SS Psicologia Clinica, ASLTO3 Regione Piemonte

<sup>2</sup> SC Psicologia - SS Psicologia Clinica AF Neuropsicologia, ASL TO3 Regione Piemonte

<sup>3</sup> SC Psicologia - SS Psicologia Clinica AF Patologie ECE, ASL TO3 Regione Piemonte

<sup>4</sup> SC Psicologia - SS Psicologia Clinica AF Psicogeriatrica, ASL TO3 Regione Piemonte

<sup>5</sup> Borsista SC Psicologia - SS Psicologia Clinica ASLTO3 Regione Piemonte

<sup>6</sup> Centro Diurno Alzheimer RCA Diaconia valdese Luserna San Giovanni

### **Stato dell'arte**

In virtù del crescente interesse in letteratura per gli approcci non farmacologici nel trattamento del disturbo neurocognitivo e del sempre maggiore consenso internazionale nel suggerire l'utilizzo della stimolazione cognitiva tra gli approcci più accreditati nel trattamento della demenza, in questo articolo si presenteranno i risultati derivanti da uno studio pilota sull'efficacia di un trattamento strutturato di stimolazione cognitiva dedicato a pazienti affetti da deterioramento cognitivo, al fine di migliorare la qualità della vita e lo stato di benessere dei pazienti e delle loro famiglie.

### **Approccio metodologico**

Sono stati coinvolti 80 pazienti affetti da demenza di gravità lieve-moderata afferenti al territorio dell'ASL TO3 della Regione Piemonte, valutati sul piano cognitivo, emotivo/comportamentale e del carico assistenziale in una prima valutazione e a distanza di sei mesi. Nell'intervallo tra le due valutazioni sono stati sottoposti a stimolazione cognitiva in sessioni individuali a cadenza settimanale, attraverso selezionati strumenti carta/matita e software informatici alla luce del profilo cognitivo emerso dalla valutazione neuropsicologica formale.

**Principali risultati**

Il presente lavoro è un progetto pilota che come tale possiede al suo interno limitazioni di stampo metodologico, tuttavia i dati indicano come un percorso strutturato di stimolazione cognitiva possa esercitare effetti positivi sul declino cognitivo e funzionale di base in soggetti con deterioramento.

**Conclusioni**

I risultati ribadiscono i dati di letteratura: un approccio integrato di stimolazione cognitiva e di sostegno al caregiver può contribuire al mantenimento delle funzioni cognitive stimulate, a vantaggio dell'efficienza nella attività quotidiane, del tono dell'umore e della qualità della vita familiare.

**PROGETTO PIEMONTE:  
RISULTATI INERENTI AL TERRITORIO BIELLESE**

*Roberta De Martis<sup>1</sup>, Stefania Caneparo<sup>2</sup>, Vito Marinoni<sup>2</sup>, Elena Ortone<sup>2</sup>,  
Anna Collobiano<sup>3</sup>, Gabriella Braggion<sup>2</sup>, Alessia Francini<sup>2</sup>,  
Alessandra Rasario<sup>2</sup>, Dario Amati<sup>2</sup>, Franco Ferlisi<sup>3</sup>,  
Stefania Papa<sup>2</sup>, Giuliana Pasini<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Psicologa presso Centro Mente Locale, AIMA Biella

<sup>2</sup> CDCD Asl Biella

<sup>3</sup> Aima Biella

### **Stato dell'arte**

Il progetto ha previsto la collaborazione di soggetti istituzionali e del privato sociale: Ordini dei Farmacisti, Ordini dei Medici, ASL, Organizzazioni di volontariato (Odg), amministrazioni Comunali nei territori di Biella, Cossato, Novara, Vercelli, Asti, Verbania, Omegna, Domodossola, Chieri, Poirino, Carmagnola.

L'iniziativa ha lo scopo primario di coinvolgere una fascia di popolazione appartenente al gruppo detto Mild Cognitive Impairment (disturbo neurocognitivo minore) per la quale le attività di potenziamento cognitivo hanno dimostrato, secondo la letteratura, di poter ritardare in maniera significativa l'insorgere di stadi dementigeni. Ci si propone inoltre di prevenire l'isolamento promuovendo la socializzazione nell'ottica di un invecchiamento attivo.

L'attività si compone di due parti: la prima ha previsto uno screening presso 15 farmacie interessate dove la popolazione over 60 ha avuto la possibilità (dicembre 2018-aprile 2019) di sottoporsi gratuitamente ad un primo colloquio seguito da una valutazione preliminare.

La seconda (febbraio-luglio 2019) ha visto l'attivazione di percorsi gratuiti di stimolazione cognitiva, in collaborazione con le ASL di appartenenza. Sono state selezionate 20 persone distribuite in tre gruppi omogenei per competenze che hanno partecipato ad un laboratorio di stimolazione cognitiva della durata di 12 incontri di un'ora e mezza ciascuno.

### **Approccio metodologico**

La prima fase ha coinvolto un totale di 189 persone di cui 32,8% maschi e 67,2 femmine con età media di 71 anni. Per quanto riguarda la scolarità: 45,8% ha un titolo di studio di scuola superiore e di Laurea, 38,6% medie

inferiore e 15,9% scuola elementare. Per la valutazione delle funzioni cognitive è stato utilizzato il GPCog (General Practitioner assessment of Cognition), strumento di facile somministrazione e agevole nello scoring, in aggiunta il Clock Test, ed un colloquio volto ad indagare le eventuali criticità rilevate in modo soggettivo dalla persona.

Rifacendoci alla mission del progetto Mente Locale, centro d'incontro aderente al modello Meeting-Dem, che lavora in un'ottica di prevenzione rispetto alle patologie neurodegenerative si è deciso di scegliere, per la seconda fase del progetto, persone con punteggi borderline (valore 5-8) al GPCog ed una persona con punteggio nella norma al GPCog ma non corretto il Clock Test.

Il test somministrati pre e post laboratorio sono stati MMSE (Mini Mentale State Examination, versione G.B. Frisoni, R. Rozzini, A. Bianchetti, M. Trabucchi, 1993) e MOCA (Montreal Cognitive Assessment - Italian version, S. Conti; S. Bonazzi; M. Laiacona; M. Masino; M. Vanelli Coralli Neurological Sciences August 2014). Per il MMSE il cut-off di riferimento è di 24, al di sotto del quale si evidenzia un lieve decadimento cognitivo, per il Moca il cut-off è minore uguale di 17,36.

### **Principali risultati**

Dall'analisi dei dati sul campione delle farmacie, nel territorio Biellese, si evince che il 61,4% presenterebbe un probabile deterioramento pre-clinico con possibile MCI per i quali sarebbe consigliabile un monitoraggio. Il 12,2% ha ottenuto un punteggio di probabile decadimento cognitivo lieve ai quali è stato consigliato una valutazione specialistica. Il 26,5% risulta nella norma.

Al pre test del MMSE risulta una percentuale del 15% con punteggio 30/30, il 75% con punteggio compreso tra 29-25, un 10% compreso tra 24-20.

Al pre test MOCA si evincono i seguenti punteggi equivalenti: il 35% con punteggio equivalente nella norma (PE3), il 35% con punteggio equivalente al limite della norma (PE2), il 30% con un punteggio equivalente ai limiti inferiori della norma (PE1).

Al retest, effettuato dopo il percorso di stimolazione cognitiva, dal MMSE è emerso che il 60% ha mostrato un miglioramento ed il restante 40% ha un punteggio stabile. L'incremento medio è di 0,80. Nello specifico 80% del campione compreso tra il 29-25 ed un 20% con pieno punteggio 30.

Anche il retest del Moca ha evidenziato un incremento nel punteggio nel 60% delle persone e un punteggio stabile nel restante 45%. Il miglioramento medio è pari ad un valore di 2,03.

In particolare 80% del campione ha un punteggio equivalente pienamente nella norma (PE4), il 15% un punteggio nella norma e il 5% un punteggio equivalente ai limiti della norma.

### **Conclusioni**

Ai 12 incontri hanno partecipato 20 persone delle quali 12 hanno migliorato il punteggio nel test Moca e 9 hanno evidenziato un incremento del punteggio nel MMSE.

Dai dati ottenuti si rileva che il laboratorio di stimolazione cognitiva ha migliorato la prestazione delle diverse funzioni cognitive (memoria, attenzione, linguaggio, funzioni esecuzione, abilità visuo-spaziali, capacità logiche di astrazione). A livello qualitativo in tutti i gruppi si è instaurato un clima positivo che ha portato momenti di condivisione e collaborazione tra i membri.

Il gruppo è una buona risorsa perché permette di ampliare la rete sociale e di confrontarsi in uno spazio protetto.

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Neuropsicologia, Elisabetta Làdavas, Anna Berti Il Mulino – 2014
2. Neuroscienze cliniche del comportamento C.Bruno- ed. Masson 2015
3. Demenza. 100 esercizi di stimolazione cognitiva. Con CD-ROM S. Bergamaschi, P.Iannazzi, S. Mondini, D. Mappelli; Raffaello cortina editore, 2007
4. Brain Fitness Erickson Rosa Angela Fabio, Tiziana Romano – 2010
5. Mild Cognitive Impairment (MCI): Symptoms, Causes and Risk Factors and Clinical Outcomes R. Kline, Tim A. Crosby Nova Science Publishers, Incorporated, 2013
6. MMSE (Mini Mentale State Examination, versione G.B. Frisoni, R. Rozzini, A. Bianchetti, M. Trabucchi, 1993)
7. MOCA (Montreal Cognitive Assessment – Italian version di S. Conti; S. Bonazzi; M. Laiacona; M. Masino; M. Vanelli Coralli Neurological Sciences August 2014)
8. Test GpCog The validation of the Italian version of the GPCOG (GPCOG-It): a contribution to cross-national implementation of a screening test for dementia in general practice Alessandro Pirani , Henry Brodaty , Emilio Martini , Davide Zaccherini Published online by Cambridge University Press: 06 November 2009
- 9- GIOCHI PER MENTE Volume 2, Crip, Erikson, 2007
10. GIOCHI PER MENTE Volume 2, Crip, Erikson, 2008
11. ALLENAMENTO COGNITIVO A CIRCUITO, L. Pedrinelli Carrara, Erikson, 2018

## OSSIGENO OZONO TERAPIA NELLA GESTIONE DEI PAZIENTI CON DEMENZA

*Giovanni Ricevuti<sup>1</sup>, Marianno Franzini<sup>2</sup>, Luigi Valdenassi<sup>2</sup>,  
Davide Pasotti<sup>3</sup>, Paolo Bacchi<sup>4</sup>, Sara Bacchi<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Università di Pavia

<sup>2</sup> Sioot

<sup>3</sup> Ats Pavia, Regione Lombardia

<sup>4</sup> Istituto Biom,Edico Italiano

L'ozono composto da tre atomi di ossigeno è presente nell'atmosfera terrestre e assorbe le radiazioni solari. E' protettivo e tossico alò momento stesso ma in medicina è usato dalla fine del 19° secolo per i suoi effetti antibatterici e antinfiammatori ed analgesici. Ora conosciamo i meccanismi molecolari e biochimici di azione di questa miscela e quindi possiamo tranquillamente passare dalla applicazione empirica (serendipity) all'impiego razionale e scientificamente motivato.

L'ozono è un gas molto reattivo, tossico per il sistema respiratorio, ma molto utile in diverse malattie umane. Agisce attraverso la produzione di un controllato stress ossidativo che provoca a cascata imponenti azione biochimiche molecolari fino al nucleo ed ai mitocondri. Il risultato è una nvetta riduzione dei radicali liberi ROS ed un netto immediato incremento di tutto il sistema fisiologico antiossidante e modulazione di proteine e citochine e chemochine antiossidanti ed antiinfiammatorie, come dimostrato da molti lavori scient5ifici recentissimi. Osservazioni occasionali hanno dimostrato la sua efficacia in sindromi algodistrofiche, e infiammatorie e soprattutto nel trattamento di ernie discali. Per un caso di serendipity si è visto che i pazienti trattati per patologie osteoarticolari miglioravano umore, cognitivtà, stenia, sonno. Studi effettuati con NIRS, Near Infrared Spectroscopy, dell'encefalo e con PET (Tomografia a emissione di positroni) dell'encefalo e con Risonanza Magnetica (fRMN) Funzionale dell'encefalo hanno evidenziato un miglioramento del microcircolo cerebrale ed una riattivazione di molte zone ipoperfuse dell'encefalo dopo terapia con ossigenozonoterapia sistemica con autoemoinfusione di sangue del Paziente trattato con ossigeno ozono (O2O3). La scoperta poi che a livello cellulare e mitocondriale l'O2O3 provoca la attivazione del fattore di trascrizione nucleare eritroide transcriptional factor mediating nuclear factor-erythroid2-related factor 2 (Nrf2) producendo un imponente incremento di una grande

varietà di enzimi citoprotettivi antiossidanti e della fase II di disintossicazione attraverso una sequenza promotrice nota come elemento di risposta antiossidante endogena (ARE) inducendo una ridotta attività del fattore nucleare proinfiammatorio NFkB, ha permesso di capire il ruolo importante dell'O<sub>2</sub>O<sub>3</sub> come fattore antiossidante ed antinfiammatorio e citoprotettivo. Tra gli ARE prodotti ricordiamo: SOD, GPx, glutathione-s-transferase(GSTr), catalase (CAT), heme-oxygenase-1 (HO-1), NADPH-quinoneoxidoreductase (NQO-1), phase II enzymes of drug metabolism, heat shock proteins (HSP). Inoltre la recente dimostrazione su Neuroscience 2019 che l'ozonoterapia inibisce la produzione di proteina beta amiloide APP/a $\beta$  nel cervello e migliora la cognitivit  in un modello di topo transgenico APP/PS1 spiega il fatto che i Pazienti Alzheimer o con difetti cognitivi migliorino dopo trattamento con ossigeno ozono terapia sistemica o GAE. Nel 2017   stato anche dimostrato che l'inflammasoma NLRP3   un potenziale bersaglio della terapia con ozono e che tramite RT-PCR i livelli di microRNA di IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$  sono stati significativamente abbassati dalla terapia con ozono nel gruppo trattato con O<sub>2</sub>O<sub>3</sub> rispetto al gruppo non trattato. Forse, regolando l'inflammasoma NLRP3 tramite O<sub>2</sub>O<sub>3</sub> si potrebbe spiegare l'effetto di infiammazione-soppressione di ozono terapia in molte malattie e quindi elaborare protocolli nuovi di trattamento. Inoltre la O<sub>2</sub>O<sub>3</sub> stimola i microRNA antinfiammatori ed inibisce i microRNA proossidanti e questo spiega il benefico effetto NON PLACEBO di tale terapia nei pazienti con deficit cognitivi. La nostra esperienza in 50 pazienti con deficit cognitivi moderati/severi ha permesso di evidenziare un netto miglioramento del MMSE minimental e della cognitivit  rispetto ai pz non trattati. Migliorata inoltre la autonomia e l'orientamento spaziotemporale ed il sonno con scomparsa dei disturbi del sonno e migliorata la relazionalit  col caregiver. Per questo il Ministero della Salute ha approvato il trattamento con O<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nei Pz con deficit cognitivi e noi proponiamo di poter estendere questo trattamento non costoso, fattibile, scevro da complicanze nei pazienti dementi.

## THE PROTECTIVE ROLE OF MASTICATORY FUNCTION ON HIPPOCAMPAL NEUROGENESIS AND MEMORY NETWORK

*Maria Grazia, Piancino<sup>1</sup>, Alessandro Tortarolo<sup>1</sup>,  
Rosanna Cannavale<sup>1</sup>, Ingrid Tonni<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> University of Turin-Italy, Department of Surgical Sciences, Dental School, Orthodontic Division

<sup>2</sup> University of Brescia-Italy, Department of radiological Sciences and public health, Dental School, Orthodontic Division

### **State of art**

The relationship between chewing and the central nervous system is of considerable importance, during both growing and ageing. While it is well known that the motor control of the masticatory function involves the majority of the structures of the central nervous system including brainstem, basal nuclei, midbrain, cerebellum and cortex, its influence on the hippocampus, memory and cognitive activity has only recently emerged. The disruption of the masticatory function has effects in subjects of all ages and appears to affect mainly the hippocampus: young, middle-aged and senile mice subjected to masticatory imbalances show a reduced number of neurons in CA1 and CA3 and an increased number of hypertrophic astrocytes in CA1. All these changes seem to be aggravated by aging and after tooth loss, suggesting additive effects. In order to alter the masticatory function, different animal models have been exposed to different experimental conditions: modified diet, removal of molar teeth or occlusal disharmony. These approaches revealed that masticatory dysfunction, in addition to the already cited histological effects on the number of neurons, impairs spatial learning and memory and that these deficits worsen with aging.

To highlight the role of masticatory function on hippocampus and memory, we set up this systematic review to evaluate the morphological alterations of the hippocampus and the behavioral outcomes in conditions of disrupted mastication in animal studies .

### **Methodological approach**

#### **Search strategy**

A systematic review of the literature was conducted. Original articles were searched through Pubmed, Cochrane central database and Embase until april

2019. We selected animal studies with the morphological evaluation of the hippocampus and behavioral tests.

### **Main results**

691 articles were identified through database searching. After removing the duplicates, 375 articles were screened by reviewing the abstracts. 59 full text articles were assessed for eligibility and, after 14 exclusions, 45 articles with high scientific level (age and number of the animals, control group, design and results accurately described) were included in the review process. The studies were homogeneous and the results totally in agreement.

The experimental conditions aimed to impair masticatory function were:

- hard and soft diets
- molar extractions
- bite raise.

The results showed:

- Neurons and synapsis: a significant lower number of neurons and synapsis in the dentate gyrus of the hippocampus (CA1 and CA3) of the animals independently of the experimental condition.
- Astroglia: increased number of hypertrophic astrocytes (a sign of ageing degeneration) was constantly found in any of the conditions.
- Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF): lower BDNF, that is involved in the nutrition control.
- Behavioral tests (Water Maze, open field, elevated plus maze test): significant steady decrease of spatial-cognitive ability, but not of other abilities i.e. swimming.
- Ageing: all the alterations described worsened with increasing age of the animals, in the old mouse and the AD (Alzheimer Disease) models.
- Corticosterone: the increase of corticosterone and urinary cortisol has been constantly shown in the bite raise conditions only, meaning that the occlusion is related to the stress involving the hypothalamic-pituitary-adrenal axis.
- Prosthesis: interestingly, the substitution of teeth with prosthetics allowed the amelioration of both hippocampal morphology and behavioral tests.

### **Conclusions**

The results of this systematic review highlight the importance of masticatory function for brain trophism and its protective role improving the number of neurons (through neurogenesis) and synapsis of the dentate gyrus of the hippocampus, and preventing the enhancement of the astroglia. As a

consequence of the impaired memory network, the disruption of the spatial-cognitive ability was steadily shown by the behavioral tests. These results worsened with increasing age and in AD models.

This means that any effort should be done to preserve the masticatory function especially during ageing to slow the cognitive decline, to prevent neurodegenerative diseases and to improve the quality of life of the elderly. In fact, it is known that the risk for cognitive impairment and dementia increases with loss of teeth, occlusal disharmony and soft diet.

This systematic review adds to the evidence showing links between oral and general health and suggests that oral health strategies aimed to preserve teeth (even though they are no more a vital organ in man) and masticatory function (that is a phylogenetically old function) may be important for healthy ageing, reducing the risk of systemic diseases.



AREA TEMATICA  
**LA TECNOLOGIA AL SERVIZIO DELL'AGEING**

*Relazioni*



## PROMOTING ACTIVE AGEING THROUGH VIRTUAL REALITY AND ARTIFICIAL INTELLIGENCE

*Giuseppe Riva*

Centro Studi e Ricerche di Psicologia della Comunicazione, Università Cattolica del Sacro Cuore, Milano  
Applied Technology for Neuro-Psychology Lab., Istituto Auxologico Italiano, I.R.C.C.S., Milano

Increased life expectancy and the ageing of the population have been the subject of attention in Western countries, and particularly in Europe, for some years now (Riva, Ajmone Marsan, & Grassi, 2014).

The challenge of 'squaring the circle' between ends and means – as well as between personal aspirations and systemic constraints – in health and social care continues to be a major concern for policymakers and all those involved in the delivery of services. In this process and emerging role can be played by advanced technology and in particular by Virtual Reality and Artificial Intelligence.

The term Virtual reality (VR) refers to a computer-generated environment in which the user can perceive, feel and interact in a manner that is similar to a physical place (Parsons, Gaggioli, & Riva, 2017). This is achieved by combining stimulation over multiple sensory channels—such as sight, sound and touch—with force-feedback, motion tracking, and control devices.

However, VR is not just a set of fancy technologies. As underlined by neuroscience, VR is instead defined as (Schultheis & Rizzo, 2001): “an advanced form of human–computer interface that allows the user to interact with and become immersed in a computer-generated environment in a naturalistic fashion” (p. 82). From a psychological perspective, VR is a *subjective experience* cheating the individual out of the illusion that he/she is there, that this experience is real (Riva, Waterworth, & Murray, 2014).

As demonstrated by two recent meta-reviews, VR is already a reality in behavioral health (Riva, Baños, Botella, Mantovani, & Gaggioli, 2016; Riva, Wiederhold, & Mantovani, 2019) and it is an emerging tool in rehabilitation (Arlati et al., 2019; Laver et al., 2017; Tuena, Serino, Dutriaux, Riva, & Piolino, 2019). In particular, is currently used both with degenerative patients (Albani et al., 2015; S. Serino, Pedroli, et al., 2017) and with “frail” elderly individuals, constituting the 6.9% of adults older than 65-year-old (Arlati et al., 2019; Pedroli et al., 2018).

VR compares favorably to existing treatments with long-term effects that generalize to the real world. But why is VR so effective? I recently suggested the following answer (Riva et al., 2019): VR shares with the brain the same basic mechanism: embodied simulations.

An increasingly popular hypothesis in neuroscience —predictive coding (Friston, 2018; Kilner, Friston, & Frith, 2007; Talsma, 2015) —suggests that the brain actively maintains an internal model (simulation) of the body and the space around it, which provides predictions about the expected sensory input and tries to minimize the amount of prediction errors (or “surprise”).

VR works in a similar way: the VR experience tries to predict the sensory consequences of an individual's movements, providing to him/her the same scene he/she will see in the real world. To achieve this, the VR system, like the brain, maintains a model (simulation) of the body and the space around it. His prediction is then used to provide the expected sensory input using the VR hardware. Obviously, to be realistic, the VR model tries to mimic the brain model as much as possible: the more the VR model is similar to the brain model, the more the individual feels present in the VR world. These features of VR may open new opportunities for the assessment and rehabilitation of the elderly.

First, if our bodily experience is the outcome of different embodied simulations, concepts are embodied simulations, and VR is a simulation technology, it should be possible to facilitate and/or improve cognitive modeling by designing targeted virtual environments able to correct/update the predictive coding mechanisms used by the brain.

Second, if VR mimics the brain simulative process, it can be used to assess and verify its correct functioning, in particular if used together Artificial Intelligence (Patel et al., 2009). It is well known that the assessment of cognitive processes poses researchers with several challenges related to both the complexity of the assessed constructs and/or the methodological difficulties related to its evaluation, specifically in predicting behaviors in real-life contexts. However, if VR works like our brain, the behaviors of the individuals inside a virtual environment should have some similarities with the behaviors of our brain (Silvia Serino et al., 2018). Indeed, VR permits the development of such assessments simulating everyday activities, allowing a secure and ecologically valid measure of cognitive functions. A first effective example of this approach is the Picture Interpretation Test 360° (PIT 360°) that uses machine learning techniques to assess executive functions. As demonstrated by two recent studies (Realdon et al., 2019; S. Serino, Baglio, et al., 2017), this approach is more effective standard

neuropsychological tests in detecting executive dysfunction in degenerative diseases.

In conclusion, VR when associated to AI, is an ecological assessment tool that demonstrated effective and sensitive screening of real-world deficits related to cognitive functioning

## REFERENCES

1. Albani, G., Pedroli, E., Cipresso, P., Bulla, D., Cimolin, V., Thomas, A., et al. (2015). *Visual Hallucinations as Incidental Negative Effects of Virtual Reality on Parkinson's Disease Patients: A Link with Neurodegeneration?* *Parkinson's disease*, 2015, 194629-194629.
2. Arlati, S., Colombo, V., Spoladore, D., Greci, L., Pedroli, E., Serino, S., et al. (2019). *A Social Virtual Reality-Based Application for the Physical and Cognitive Training of the Elderly at Home*. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 19(2), 261.
3. Friston, K. (2018). *Does predictive coding have a future?* *Nat Neurosci*, 21(8), 1019-1021.
4. Kilner, J. M., Friston, K. J., & Frith, C. D. (2007). *Predictive coding: an account of the mirror neuron system*. *Cogn Process*, 8(3), 159-166.
5. Laver, K. E., Lange, B., George, S., Deutsch, J. E., Saposnik, G., & Crotty, M. (2017). *Virtual reality for stroke rehabilitation*. *The Cochrane database of systematic reviews*, 11(11), CD008349-CD008349.
6. Parsons, T., Gaggioli, A., & Riva, G. (2017). *Virtual Reality for Research in Social Neuroscience*. *Brain Sciences*, 7(4), 42.
7. Patel, V. L., Shortliffe, E. H., Stefanelli, M., Szolovits, P., Berthold, M. R., Bellazzi, R., et al. (2009). *The coming of age of artificial intelligence in medicine*. *Artificial intelligence in medicine*, 46(1), 5-17.
8. Pedroli, E., Greci, L., Colombo, D., Serino, S., Cipresso, P., Arlati, S., et al. (2018). *Characteristics, Usability, and Users Experience of a System Combining Cognitive and Physical Therapy in a Virtual Environment: Positive Bike*. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 18(7), 2343.
9. Realdon, O., Serino, S., Savazzi, F., Rossetto, F., Cipresso, P., Parsons, T. D., et al. (2019). *An ecological measure to screen executive functioning in MS: the Picture Interpretation Test (PIT) 360°*. *Scientific Reports*, 9(1), 5690.
10. Riva, G., Ajmone Marsan, P., & Grassi, C. (Eds.). (2014). *Active Ageing and Healthy Living: A Human Centered Approach in Research and Innovation as Source of Quality of Life* (Vol. online: <http://www.activeaging.it>). Amsterdam: IOS Press.
11. Riva, G., Baños, R. M., Botella, C., Mantovani, F., & Gaggioli, A. (2016). *Transforming Experience: The Potential of Augmented Reality and Virtual Reality for Enhancing Personal and Clinical Change*. *Frontiers in Psychiatry*, 7(164).
12. Riva, G., Waterworth, J. A., & Murray, D. (Eds.). (2014). *Interacting with Presence: HCI and the sense of presence in computer-mediated environments*. Berlin: De Gruyter Open - Online: [www.presence-research.com](http://www.presence-research.com).
13. Riva, G., Wiederhold, B. K., & Mantovani, F. (2019). *Neuroscience of Virtual Reality: From Virtual Exposure to Embodied Medicine*. *Cyberpsychol Behav Soc Netw*, 22(1), 82-96.
14. Schultheis, M. T., & Rizzo, A. A. (2001). *The Application of Virtual Reality Technology in Rehabilitation*. *Rehabilitation Psychology*, 46(3), 296-311.
15. Serino, S., Baglio, F., Rossetto, F., Realdon, O., Cipresso, P., Parsons, T. D., et al. (2017). *Picture Interpretation Test (PIT) 360 degrees: An Innovative Measure of Executive Functions*. *Scientific Reports*, 7.
16. Serino, S., Morganti, F., Colombo, D., Pedroli, E., Cipresso, P., & Riva, G. (2018). *Disentangling the Contribution of Spatial Reference Frames to Executive Functioning*

- in Healthy and Pathological Aging: An Experimental Study with Virtual Reality.* Sensors (Basel, Switzerland), 18(6), 1783.
17. Serino, S., Pedroli, E., Tuena, C., De Leo, G., Stramba-Badiale, M., Goulene, K., et al. (2017). *A novel Virtual Reality-based training protocol for the enhancement of the "mental frame syncing" in individuals with Alzheimer's Disease: a development-of-concept trial.* *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9(240).
  18. Talsma, D. (2015). *Predictive coding and multisensory integration: an attentional account of the multisensory mind.* *Front Integr Neurosci*, 9, 19.
  19. Tuena, C., Serino, S., Dutriaux, L., Riva, G., & Piolino, P. (2019). *Virtual Enactment Effect on Memory in Young and Aged Populations: a Systematic Review.* *Journal of clinical medicine*, 8(5), 620.

## INTELLIGENZA ARTIFICIALE ED ESSERI UMANI: COME L'AI CI PUÒ RENDERE MIGLIORI

*Francesco Tumiatti*

Una rivoluzione silenziosa ha avuto luogo negli ultimi due decenni. Sempre più vediamo computer in grado di imparare in modo autonomo ed adattare progressivamente i loro algoritmi per raggiungere l'obiettivo per cui sono stati creati. Ad esempio per riconoscere le persone dai loro volti, trascrivere il parlato, guidare una macchina o consigliare quale film guardare.

Fino a pochi anni fa era il programmatore che definiva ciò che il computer doveva fare, codificando un algoritmo in un linguaggio di programmazione. Ora, per alcune applicazioni, non scriviamo più programmi ma raccogliamo dati. I dati contengono istanze di ciò che deve essere fatto e l'algoritmo di apprendimento modifica automaticamente il programma in modo da rispondere ai requisiti specificati nei dati.

Questi programmi possiamo classificarli sotto l'ampio cappello dell'Intelligenza Artificiale, e un sottoinsieme di tali sistemi, che prende il nome di Cognitive Computing, è di particolare interesse per i suoi ampi ambiti di applicazione.

I sistemi di Cognitive Computing utilizzano modelli matematici per simulare il processo cognitivo umano, sia nell'area della percezione e interazione con il mondo reale, sia in quello più complesso del pensiero razionale.

Tutto questo comporta l'analisi in tempo reale dell'ambiente, del contesto e molte altre variabili che contribuiscono alla normale capacità cognitiva umana e la tecnologia richiesta per l'elaborazione di questi tipi di dati spazia in diversi ambiti dell'Intelligenza Artificiale.

Questo intervento mira a dare una visione chiara di qual'è lo stato dell'arte e le potenzialità del cognitive computing da un punto di vista ingeneristico, presentando quindi diversi esempi di applicazione che sono già uscite da tempo dall'ambito della ricerca e hanno trovato concrete applicazioni nell'aumento delle capacità cognitive umane o, in alcuni casi, per sopperire alla loro mancanza.

**NUOVE TECNOLOGIE PER LE NEUROSCIENZE:  
INTERFACCE ORGANICHE PER LA CURA  
DELLE RETINOPATIE LEGATE ALL'ETÀ**

*Fabio Benfenati*

Center for Synaptic Neurosciences and Technology, Istituto Italiano di Tecnologia e Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università di Genova e IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

La fragilità negli anziani è uno stato di grande vulnerabilità derivante dal declino associato all'invecchiamento di molteplici sistemi fisiologici. Le funzioni cognitive e l'attività motoria, naturalmente alterate negli anziani, possono essere drammaticamente influenzate da concomitanti disabilità sensoriali, come la degenerazione maculare legata all'età (AMD), che privano i pazienti di stimoli ambientali. L'AMD e l'associata perdita della vista ad alta risoluzione esercitano un forte impatto sulla qualità della vita delle persone anziane, limitando la capacità di affrontare molteplici attività quotidiane, come hobbies, lettura, attività motoria e innescando spesso uno stato di depressione e isolamento sociale. Questo può avviare o accelerare il "circolo vizioso" della fragilità dell'anziano. L'AMD è una causa molto comune di disabilità e una delle principali cause di perdita della vista tra le persone di età pari o superiore a 60 anni. La patologia è legata alla degenerazione dei fotorecettori nella fovea, una piccola area nel centro della retina necessaria per la visione ad alta risoluzione e che ci permette di leggere, riconoscere i volti e riconoscere gli oggetti al centro del nostro campo visivo. Questo disturbo altamente invalidante deriva dalla progressiva degenerazione apoptotica dei piccoli coni foveali e non ha ancora un trattamento clinico efficace.

Abbiamo recentemente generato interfacce fotosensibili con le cellule neuronali utilizzando semiconduttori organici come il politiofene (P3HT) in grado di innescare un'attivazione elettrica localizzata dei neuroni con alta risoluzione temporale. Abbiamo anche dimostrato che questa interfaccia è in grado di ripristinare sensibilità alla luce e acuità visiva in un modello murino di retinite pigmentosa (ratto RCS) caratterizzato dalla degenerazione dei fotorecettori. Questi risultati suggeriscono che le interfacce optoneurali possono rappresentare una soluzione ideale come protesi retiniche e che, più in generale, la possibilità di stimolare in modo specifico i neuroni con la luce rappresenta una nuova frontiera per le neuroscienze e per lo sviluppo di

nuove strategie terapeutiche per le malattie degenerative della retina. Tuttavia, l'interfaccia organica planare, similmente alle protesi retiniche inorganiche basate sulla tecnologia del silicio, raggiunge una massima risoluzione spaziale nell'ordine dei 100  $\mu\text{m}$ , insufficiente per raggiungere i 5-10  $\mu\text{m}$  necessari per una vista di 10/10. Abbiamo quindi ingegnerizzato i semiconduttori organici sotto forma di nanoparticelle che possano essere facilmente iniettate nello spazio sottoretinico, portando così la risoluzione del fenomeno di fotoattivazione alla dimensione cellulare e subcellulare.

Le nanoparticelle non vengono internalizzate dai neuroni, ma formano un intimo contatto con la loro membrana instaurando un forte accoppiamento elettrico. Le nanoparticelle, iniettate nell'occhio del ratto RCS, si distribuiscono a tutta l'area retinica, pur rimanendo strettamente confinate nello spazio sottoretinico per lungo tempo. L'analisi del comportamento guidato dalla luce e dell'attività metabolica ed elettrofisiologica della corteccia visiva primaria hanno rivelato che le nanoparticelle sono estremamente efficaci nel recupero della sensibilità alla luce e dell'acuità visiva, con prestazioni che perdurano nel tempo e che sono del tutto simili a quelle dei ratti di controllo.

I risultati sottolineano la rilevanza clinica dell'applicazione dell'elettronica organica e di strategie basate sulla somministrazione di nanoparticelle per la cura delle malattie degenerative della retina, con particolare riferimento alla degenerazione maculare associata all'invecchiamento.

## **BRAIN CHANGES AND FAST DECLINE IN COGNITION AND GAIT SPEED: FINDINGS FROM THE SNACK-MRI STUDY**

*G. Grande<sup>1</sup>; D.L. Vetrano<sup>1,2,3</sup>; G. Kalpouzos<sup>1</sup>; A.K. Welmer<sup>1,4,5</sup>;  
L. Fratiglioni<sup>1,4</sup>; D. Rizzuto<sup>1,4</sup>*

<sup>1</sup> Aging Research Center, Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Karolinska Institutet and Stockholm University, Stockholm, Sweden

<sup>2</sup> Department of Geriatrics, Catholic University of Rome, Italy

<sup>3</sup> Centro di Medicina dell'Invecchiamento, Fondazione Policlinico "A. Gemelli" IRCCS, Rome, Italy

<sup>4</sup> Stockholm Gerontology Research Centre, Stockholm, Sweden

<sup>5</sup> Division of Physiotherapy, Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

### **Background.**

People presenting with both cognitive and physical impairments, and especially those simultaneously declining in such domains, are at higher risk of dementia. However, no studies have been conducted so far on the neuroimaging signature of the joint decline in cognition and physical function.

### **Aim**

To test the association between brain magnetic resonance imaging (MRI) volumes and lesions – and their change over time – in older individuals with different patterns of decline in cognition and gait speed.

### **Methods**

A sample of 385 participants (age  $\geq 60$  years) was derived from the Swedish National Study on Aging and Care in Kungsholmen, Stockholm and clinically examined at baseline and every three or six years of follow-up. Brain MRI markers included volumes of total brain tissue, hippocampus (HV), lateral ventricles and white matter hyperintensities (WMH). Cognition was assessed through the Mini Mental State Examination (MMSE) and physical function through gait speed (m/s). The rate of cognitive and gait speed decline was estimated with linear mixed models, and the faster decliners in both cognition and gait speed were identified as those people

belonging to the 25<sup>th</sup> lowest percentile of decline in both MMSE and gait speed. Based on the decline pattern over 12 years, participants were divided into four mutually exclusive groups: non-decliners (reference group), fast decliners only in cognition, fast decliners only in gait speed and fast decliners in both cognition and gait speed. Multinomial logistic regression was used to test the association between baseline brain data and the speed of decline over time in cognition and physical function. Linear mixed models were used to further estimate the association between changes in brain MRI measures and the speed of decline in cognition and gait speed.

### **Results**

During 12 years of follow-up, 51 participants were identified as fast decliners in both cognition and gait speed. After adjusting for potential confounders (age, sex, education, *APOE*  $\epsilon$ 4 allele, and cardiovascular diseases) a greater total brain tissue volume was associated with a lower risk of decline in both cognition and physical function ( $p=.002$ ) as compared with participants who did not decline over time. Similarly, a smaller HV ( $p=.013$ ), greater load of WMH ( $p=.015$ ) and greater ventricles volumes ( $p<.001$ ) were associated with a faster decline in both cognition and physical function. When we considered brain atrophy and the rate of change of white matter lesions in relation with the decline in cognition and gait speed, as compared with non-decliners, we observed a greater loss in the total brain tissue volume ( $\beta$  coefficient: -12.1; 95%CI: -18.1; -6.0), a smaller HV ( $\beta$  coefficient: -0.13; 95%CI: -0.17; -0.08), a greater accumulation of WMH ( $\beta$  coefficient: 1.54; 95%CI: 0.48; 2.59) and greater ventricular volumes ( $\beta$  coefficient: 2.07; 95%CI: 0.70; 3.43).

### **Conclusions**

Smaller brain volumes and more lesions, together with loss of neural integrity over time, predict faster and simultaneous decline in cognition and gait speed.

## PLACE4CARERS: A CO-DESIGN SOCIO-PSYCHOLOGICAL SERVICE TO SUSTAIN CAREGIVERS' ROLE IN THE AGEING IN PLACE PROCESS

*Guendalina Graffigna<sup>1</sup>, Serena Barello<sup>1</sup>, Niccolò Morelli<sup>2</sup>,  
Cristina Masella<sup>3</sup>, Eleonora Gheduzzi<sup>3</sup>, Massimo Corbo<sup>4</sup>, Andrea Lascioli<sup>5</sup>*

<sup>1</sup> EngageMinds HUB Research Center, Università Cattolica

<sup>2</sup> Università di Bologna

<sup>3</sup> Politecnico di Milano

<sup>4</sup> NEED

<sup>5</sup> ATSP Val Camonica

### **Background**

“Ageing-in-place”, that elderly stay at home as long as possible, is recognized as a crucial strategy to improve the quality of life of elderly citizens as well as the sustainability of social and welfare systems. However, although scholars agree that physical and social contexts impact the ageing process, there is a dearth of knowledge on the role of the caregivers and particular their role in the ageing process in hard-to-reach areas. Neither are there models on how to engage caregivers to support aging in these contexts. Engaging family caregivers in the care network could be a critical asset to make the “ageing-in-place” imperative a reality. Scholars have described family caregivers as the invisible backbone of the whole social and welfare system. Family caregivers do not only provide daily assistance, but also play a pivotal role in linking and integrating the different actors and services that attend to the various needs of elderly citizens. This is particularly evident in remote and rural areas, where family caregivers – if effectively engaged – can fill the gaps that exist due to the fragmentation of the social and welfare system. However, to date, there is little knowledge about family caregivers of elderly citizens unique needs and expectations towards health and care services and scarce attentions has been devoted to their perspectives and communication needs in the healthcare environment, particularly in rural and remote areas.

In this light, Place4Cares is a community-based participatory research project aimed to co-design an innovative organizational model of social services for family caregivers of elderly citizens living in the remote area of Vallecamonica. This innovative service model should be a way to guarantee

ageing-in-place processes as well as higher families' inclusion and engagement in a more effective partnership with the welfare system and the local health organizations.

### **Methodology**

*Place4Carers* features 7 work packages (WP). Currently the first two were conducted. WP1 consisted of an extensive survey on unmet needs and expectations for support of the population of family caregivers receiving services in Vallecamonga. WP2 consisted of a scoping literature review on existing interventions to engage family caregivers living in remote areas. Furthermore, additional focus groups were aimed to co-generate ideas for shaping caregiver-oriented services and organizational models.

### **Results**

For WP1, 95 patients and 35 caregivers have been identified. Patients suffered from high impacting disabilities and were needed for ongoing assistance. Caregivers were mainly females, mean 60 y. of age and with a low level of education. Scoping review in WP2 resulted in only 14 interventions on elderly caregivers living in remote areas, which were mainly focused on psychological, educational and organizational support. Wp2's 4 focus groups involving 35 caregivers have discovered a lack of information and of psychosocial and networking support and co-created a structured pathway of education and psychological counseling dedicated caregivers and co-lead by the caregivers themselves. Wp3 (ongoing) is now piloting the new service with interesting preliminary results.

### **Conclusions and practical implications**

*Place4Carers* moves from the depth understanding of local people needs in order to orient welfare services improvement and help in setting achievable goals of improvement for service organization. *Place4Carers'* results are going to contribute to deliver more value to elderly citizens and health and social system, while making the welfare processes and organization more efficient and effective.

## A “GENETIC ALGORITHM” TO OPTIMIZE THE CONSTRUCTION OF A FRAILTY INDEX IN A POPULATION-BASED STUDY

*A. Zucchelli<sup>1,2</sup>, A. Marengoni<sup>1,2</sup>, D. Rizzuto<sup>1</sup>, A. Calderon-Larranaga<sup>1</sup>,  
G. Onder<sup>3</sup>, L. Fratiglioni<sup>1</sup>, D.L.Vetrano<sup>1,3</sup>*

<sup>1</sup> Aging Research Center – Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

<sup>2</sup> Università degli Studi di Brescia, Brescia, Italy

<sup>3</sup> Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italy

### **Objectives:**

- To propose a methodology based on an evolutionary algorithm to build a highly predictive frailty index in a population of older adults.
- To compare the predictivity of such frailty index with that of a clinically-generated frailty index, across different age groups and sexes, and for short- and long-term mortality.

Frailty index (FI) is a reliable prognostic indicator based on the number of deficits expressed by an individual, out of those assessed. Several studies showed a strong association between the FI and poor outcomes. We hypothesize that an optimization algorithm may help to select the best candidate deficits to generate a highly-predictive FI. We aimed to optimize the predictive accuracy (area under the curve; AUC) of a FI employing a “genetic algorithm” (Holland, 1975), an iterative meta-heuristic that selects and recombines the most accurate FIs among randomly-generated ones. We used data of 3363 individuals aged 60+ enrolled in the Swedish National Study on Aging and Care in Kungsholmen (SNAC-K). To avoid overfitting, the algorithm was run on a randomly-chosen subsample (70%) of 10 imputed datasets. About 825,000 FIs were built, evaluated, and recombined. The best genetic algorithm-generated FI (ga-FI) was compared in terms of mortality prediction with a clinically-generated FI (c-FI) in the remaining 30% of the data. Ga-FI showed better AUCs in comparison to the c-FI in the whole sample and in all age and sex subsamples. Several sensitivity analyses were carried out. The major AUC improvement was seen among participants

aged <75 [3-year mortality AUC: 0.83 vs 0.63;  $p<0.001$ ]; 6-year mortality AUC: 0.76 vs 0.63;  $p<0.001$ ], while smaller differences were seen among participants aged  $\geq 75$  [3-year mortality AUC: 0.86 vs 0.84;  $p=0.216$ ; 6-year mortality AUC: 0.84 vs 0.81,  $p=0.017$ ]. The genetic algorithm is feasible method to optimize the construction of a highly performant frailty index.

	3y mortality			6y mortality		
	FI_m6 (best)	FI_clin	p	FI_m6 (best)	FI_clin	p
all	0.91 (0.88-0.93)	0.87 (0.83-0.91)	<0.001	0.88 (0.85-0.90)	0.82 (0.79-0.85)	<0.001
< 75	0.83 (0.71-0.95)	0.63 (0.45-0.81)	<0.001	0.76 (0.69-0.84)	0.63 (0.54-0.72)	<0.001
$\geq 75$	0.86 (0.82-0.89)	0.84 (0.80-0.88)	0.216	0.84 (0.80-0.87)	0.81 (0.77-0.85)	0.017
M	0.90 (0.85-0.95)	0.85 (0.77-0.92)	0.008	0.89 (0.85-0.93)	0.82 (0.76-0.87)	<0.001
F	0.91 (0.89-0.94)	0.88 (0.84-0.92)	0.004	0.87 (0.84-0.90)	0.83 (0.79-0.86)	<0.001

## **THE METABOLIC REPROGRAMMING AGENT TRIMETAZIDINE ACTS AS AN 'EXERCISE MIMETIC'; IT IMPROVES SKELETAL MUSCLE PERFORMANCE WHILE PROMOTING MYOGENESIS AND OXIDATIVE METABOLISM IN AGEING**

*Elisabetta Ferraro<sup>1,2</sup>, Roberta Belli<sup>3</sup>, Agnese Bonato<sup>4</sup>, Maurizia Caruso<sup>4</sup>,  
Maurizio Muscaritoli<sup>3</sup>, Paola Costelli<sup>1</sup>, Massimiliano Leigheb<sup>4</sup>*

<sup>1</sup> Department of Orthopaedics and Traumatology, Hospital "Maggiore della Carità", University of Piemonte Orientale (UPO), Novara

<sup>2</sup> Department of Clinical and Biological Sciences, University of Torino

<sup>3</sup> Department of Translational and Precision Medicine, Sapienza University of Roma

<sup>4</sup> Institute of Cell Biology and Neurobiology, National Research Council (CNR), Roma

### **Cronicità**

#### **State of the art**

Sarcopenia is the age-related progressive loss of skeletal muscle mass and strength finally leading to poor physical performance. Impaired myogenesis contributes to the pathogenesis of sarcopenia, while mitochondrial dysfunctions are thought to play a primary role in skeletal muscle loss during aging. Improving muscle performance does not necessarily correlate with increasing muscle mass. In fact, particularly in the elderly, the main explanation for muscle weakness is a reduction of muscle quality rather than a loss of muscle mass, and the main goal to be achieved is to increase muscle strength.

Some drugs are able to modulate cell metabolism and to enhance cell metabolic efficiency. For example, it has been widely shown that the metabolic modulator trimetazidine (TMZ) optimizes heart metabolism by impinging on myocardial substrate utilization. TMZ also improves exercise capacity in patients with angina. Myofiber metabolic efficiency is crucial to ensure optimal skeletal muscle function. Therefore, the effectiveness of the metabolic modulator TMZ in preventing muscle functional impairment during ageing was assessed in our laboratory. We also studied the link between myogenesis and metabolism, and the effect of TMZ on myogenesis in aging.

## Methods

22 months-old mice received TMZ or vehicle for 12 consecutive days. Muscle function was evaluated at the end of the treatment by a grip test as well as by an inverted screen test at 5, 7 and 12 days of TMZ treatment. After sacrifice, muscles were stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  for immunofluorescence, western blotting and quantitative real time PCR. As for *in vitro* experiments, skeletal muscle precursors cells (satellite cells) isolated from murine muscle were treated with TMZ or 5-Aminoimidazole-4-Carboxamide Ribofuranoside (AICAR).

## Main results

TMZ treatment does not affect skeletal muscles mass, while it significantly increases muscle strength. Indeed, both latency to fall and grip force are markedly enhanced in TMZ-treated versus untreated mice. In addition, TMZ administration results in high stimulation of myogenic gene expression (MyoD, Myogenin, Desmin and eMyHC) and increased number of centronucleated and also small-sized myofibers, similarly to exercise. Moreover, we show that TMZ and other types of metabolic modulators i.e. AICAR can stimulate differentiation of skeletal muscle progenitors while increasing satellite cell fusion *in vitro*.

Our data also reveal that TMZ increases the levels of mitochondrial proteins and stimulates the oxidative metabolism in aged muscles as suggested by over-expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR)-coactivator-1-alpha (PGC1) -a master regulator of mitochondrial biogenesis also involved in myogenesis-, mitochondrial transcription factor A (TFAM), mitochondrial protein Tom20, mitochondrial ATP-synthase  $\beta$ -subunit ( $\beta$ -ATPase), succinate-dehydrogenase complex subunit-A (SDHA), cytochrome-*c*-oxidase (CoxIV) and the slow myosin heavy chain isoform (slowMyHC) associated to oxidative metabolism, all typically induced by endurance exercise.

Overall, our data show that TMZ acts like an ‘exercise mimetic’. Although recapitulating the complexity of all the molecular effects with a single ‘exercise pill’ is unlikely to be achieved, pharmacotherapies that replicate at least some exercise-induced effects might be interesting therapeutic strategies in several conditions associated with loss of muscle function, such as sarcopenia of aging.

## Conclusions

Overall, our results reveal that reprogramming the metabolism by TMZ increases muscle strength in aged mice. It also stimulates myogenesis while triggering mitochondrial protein synthesis *in vivo* during aging.

These data suggest that drugs able to exert metabolism reprogramming might be an interesting non-invasive therapeutic strategy worth to be further investigated. Indeed, such agents could contribute to improve muscle quality and performance in the elderly, thus counteracting sarcopenia. Such an opportunity is more and more likely because TMZ has a high safety profile and has already been approved for the clinical use.

Moreover, the 'exercise-like effects' of TMZ may suggest its use in other contexts in which exercise could be beneficial but not applicable, such as in case of bed rest and immobilization and hospitalization due to orthopaedic surgery.



AREA TEMATICA  
**LA TECNOLOGIA AL SERVIZIO DELL'AGEING**

*Abstracts*



**WEARABLE NEUROTECHNOLOGIES TO IMPROVE  
PSYCHOLOGICAL WELL-BEING AND NEUROCOGNITIVE  
EFFICIENCY IN AGING:  
PSYCHOMETRIC AND PSYCHOPHYSIOLOGICAL EVIDENCE**

*Davide Crivelli, Giulia Fronda, Federico Cassioli, Michela Balconi*

Research Unit in Affective and Social Neuroscience, Department of Psychology,  
Catholic University of the Sacred Heart, Milan, Italy

**State of the art**

Recent years have been connoted by a clear increase of the availability and use of body-sensing devices – such as smartbands – designed to foster health awareness, improve subjective well-being and promote cognitive enhancement. In particular, non-invasive techniques to detect and record brain activity, which were initially developed for the diagnosis of deficits or for the understanding of brain functions, have exited clinical and experimental contexts to be miniaturized and embedded in wearable devices designed to sustain users' health-care and well-being. Several research projects have shown that wearable devices able to sense, collect, and graphically represent physiological markers – from heart or breathing rate to the frequency profile of electroencephalographic activity – may help by improving the quality of life of healthy people as well as of people with chronic diseases. Recent research trends have especially focused on the implementation of brain-sensing technologies and on the use of wearable neurofeedback systems – i.e. systems that allow a user to train and improve awareness of inner states and to implicitly learn to control their neural correlates by visualizing in real-time the modulation of his-her brain signals. In particular, it was shown that brief training protocols combining mindfulness-based mental training with supportive wearable neurofeedback devices reduce subjective and objective physiological markers of stress and anxiety, and improve neurocognitive efficiency (as measured by standardized neuropsychological tasks and neurophysiological markers) in healthy young-adults and middle-age professionals exposed to work-related stressors. Building on such previous evidence, we have tested the potential of the combined neurofeedback-mindfulness training for improving neurocognitive efficiency as well as well-being and emotion regulation in elderly people. Indeed, aging, besides the gradual reduction of cognitive control and executive functioning, typically pairs with changes in affectivity

and subjective emotion experience, with relatively increased probability of experimenting depressive symptomatology.

### **Methods**

40 volunteers – 30 young adults and 10 elderly people – took part in the study. After recruitment, adult participants have been randomly divided into an active control (N = 15) and an experimental (N = 15) group to be compared with the elderly experimental group. The experimental and active control groups underwent an intensive training protocol lasting three weeks, including daily sessions of practice. While the experimental groups practiced mindfulness-based breathing awareness exercises with the support of a dedicated wearable neurofeedback device, the active controls practiced breathing exercises without the support of the device. In order to test training outcomes, participants underwent pre- and post-training standardized psychometric, neuropsychological, and psychophysiological assessment.

### **Main results**

Comparison of pre- and post-training assessment data highlighted improved executive control skills in both the young-adult and elderly experimental groups with respect to the active control one, as measured by different standardized neuropsychological tests. In addition, both experimental groups showed reduced perceived stress levels and improved physiological markers of vagal tone and parasympathetic control of the stress response. Finally, adult experimental participants also presented improved electrophysiological markers of attention regulation, while elderly experimental participants showed improved electrophysiological markers of emotion regulation and reduced levels of subclinical depressive symptomatology.

### **Conclusions**

Findings consistently showed that the combined neurofeedback-mindfulness protocol was effective at improving cognitive control, stress regulation skills, and vagal tone of both adult and elderly participants. Remarkably, at the end of the training period elderly participants also presented enhanced markers of emotion and mood regulation and significantly reduced signs of depression. Such empirical observations hint at the potential of combining traditional mental training programs with highly-usable brain-sensing devices for improving well-being and mood states in elderly people.

**SINTEC:  
NEW STRATEGIES FOR CHRONIC PATIENTS CARE**

*Guido Pagana<sup>1,2</sup>, R. Calzone<sup>2</sup>, R. Augustine<sup>3</sup>, M. Perez<sup>3</sup>, E. Alberti<sup>4</sup>*

<sup>1</sup> LINKS Foundation, Turin

<sup>2</sup> Politecnico di Torino, Turin

<sup>3</sup> Uppsala Universitat, Uppsala

<sup>4</sup> Warrant Hub, Correggio (RE)

SINTEC is a Horizon 2020 funded project that will provide soft, sticky and stretchable sensor patches that can be used multiple times and during longer periods. With its dynamic compliance and water-repellent permeable encapsulation it withstands vigorous action, sweating and water, making it ideal for an active life. A ground breaking intra body communication technique gives large bandwidth and secure consumption at low power, allowing for multiplex sensoric inputs from many nodes on the body.

To demonstrate the advantages of the novel technology, SINTEC will apply it in clinical environment and in athletics performance evaluation. In particular, clinical scenario will be focused on hypertensive patients, in collaboration with Citta della salute di Torino.

Within the clinical arena, patients affected by chronic pathologies will benefit of a constant monitoring service at low cost and low energy. SINTEC will represent an innovative tool for patients and care givers.

**SALUTE E SICUREZZA 4.0.  
LA GESTIONE DEL RISCHIO LAVORATIVO  
E L'INVECCHIAMENTO NELL'EPOCA DIGITALE**

*Dario Russignaga<sup>1</sup>, Paolo Carrer<sup>2</sup>, Maurizio Coggiola<sup>3</sup>,  
Giuseppe Paolo Fichera<sup>4</sup>, Sonia D'Arcangelo<sup>5</sup>*

<sup>1</sup> Intesa Sanpaolo

<sup>2</sup> Dipartimento di Scienze biomediche e cliniche "Luigi Sacco", Università degli Studi di Milano

<sup>3</sup> Medicina del Lavoro, Azienda Universitaria Ospedaliera Città della Salute e della Scienza di Torino

<sup>4</sup> Università degli Studi di Milano

<sup>5</sup> Intesa Sanpaolo Innovation Center

La digitalizzazione del sistema socio-produttivo (Quarta Rivoluzione Industriale) è basata sulle tecnologie innovative (robotica, IoT, IA, BigData, tablet, smartphone) in grado di aumentare l'interconnessione e la cooperazione di persone, organizzazioni, macchine, oggetti tramite la rete internet ed i dispositivi mobili con una riprogettazione di variabili tecnologiche, fisiche, gestionali e culturali.

Vengono meno i confini spazio-temporali (flessibilità di orari e di luoghi di lavoro), con possibilità di lavorare sempre ed ovunque (smartworking), con un nuovo bilanciamento tra vita-lavoro (work life balance), trasformando modelli di servizio e processi lavorativi, facendo emergere nuove competenze e mansioni.

Emergono nuove modalità di interfacciamento uomo/macchina/sistema che implicano nuove valutazioni di ergonomia cognitiva, tramite le neuroscienze, attinenti all'osservazione dei processi mentali, analizzando la percezione degli stimoli e dei segnali e l'attivazione dei controlli e le regolazioni nella produzione di risposte.

Tutte queste trasformazioni avvengono in un contesto in cui si assiste ad un progressivo invecchiamento della popolazione lavorativa ed a un aumento delle patologie croniche e dove sorgono nuove potenziali patologie e rischi (tecnodipendenze, tecnostress) che riguardano l'intera società.

Particolare attenzione è dedicata al "tecnostress" definito "ogni conseguenza negativa che abbia effetto su attitudini, pensieri, comportamenti o psiche, causata direttamente o indirettamente dalla tecnologia".

Intesa Sanpaolo, inserendo nel proprio Piano d'Impresa 2018-2021 un Progetto specifico Salute 4.0, intende affrontare l'innovazione partendo dall'analisi delle trasformazioni in atto e ricercando le metodologie idonee per valutarne l'impatto sulla salute, al fine di individuare le più efficaci misure preventive e di accompagnamento, migliorando l'interazione persone/tecnologie tramite l'ergonomia cognitiva.

Il progetto analizza le direttrici delle trasformazioni (Work, Job e Tecnologie) e dei potenziali rischi correlati. Una particolare attenzione è data all'interazione di tali fattori con l'invecchiamento della popolazione e con le diversità e vulnerabilità

Il progetto vede la partecipazione di strutture aziendali che si occupano di Salute e Sicurezza, di ICT e di Neuroscienze (in particolare il Lab di Neuroscienze presente presso Intesa Sanpaolo Innovation Center), e si avvale di collaborazioni con strutture istituzionali e professionali (Medici Competenti, consulenti specialisti in Neuroscienze, Ergonomia e Psicologia), Università ed Istituti di ricerca (Medicina del Lavoro di Torino e Milano, Scuola IMT Altissimi Studi Lucca) e Istituti Nazionali.

La ricerca si sviluppa in cantieri multidisciplinari ed è in corso la sperimentazione sul campo.

Primo ambito è quello della sorveglianza sanitaria con la conseguente valutazione epidemiologica predisposta dai medici competenti che descrive lo stato di salute dei diversi gruppi di lavoratori con un approfondimento degli effetti sulla salute e sul comfort in relazione a molteplici variabili.

Gli indicatori analizzati vengono comparati tra i diversi gruppi omogenei in base a genere/età/provenienza (indagini trasversali) e all'interno dello stesso gruppo in relazione alle diverse classi di età e genere (analisi longitudinale).

Inoltre è utilizzato da parte dei medici competenti il Work Ability Index (WA) atto a leggere la capacità attuale e futura del lavoratore di svolgere la sua attività lavorativa rispetto al carico lavorativo, alla sua salute e alle sue risorse mentali in relazione all'interazione con il proprio lavoro.

Un ulteriore questionario vuole far emergere l'impatto dei nuovi rischi sulla salute dei lavoratori in 4 sezioni principali: disturbi del sonno; benessere psicologico generale; dipendenza da lavoro; Internet addiction.

Viene inoltre condotta un'analisi dello stress lavoro correlato attraverso la compilazione di un questionario standardizzato che prevede Scale sui fattori di rischio: (HSE ed ERI); Ambiente fisico di lavoro, Ripetitività/Variabilità dei compiti; Dissonanza emotiva; ecc.; Scale di outcome di salute (psicofisica ed organizzativa) e scale relative al tecnostress, workaholism, Internet Addiction.

Vengono inoltre condotti Focus Group atti ad approfondire le condizioni di lavoro (contesto e contenuto) e l'impatto della tecnologia e delle trasformazioni del lavoro sulla qualità della vita.

Il progetto prevede inoltre una collaborazione con Intesa Sanpaolo Innovation Center e in particolare con il Laboratorio di Neuroscienze che lavora in partnership con la Scuola IMT Alti Studi Lucca presso Lucca (link). La challenge sviluppata congiuntamente dal titolo "Interazione uomo/device nell'implementazione di nuovi applicativi e tecnologie" ha come scopo quello di analizzare, tramite metodologie, analisi e device neuroscientifici le basi e i correlati neurobiologici dell'interazione, il carico cognitivo e lo stress psicofisico, anche in funzione di caratteristiche demografiche e personologiche.

L'obiettivo ultimo è quello di creare nuove strategie d'intervento per migliorare l'efficienza cognitiva e la capacità di adattamento fisiologico dell'individuo nel processo d'implementazione di nuove tecnologie IT, tramite l'apporto delle neuroscienze anche in relazione all'età (lavorativa e/o di anzianità lavorativa)

La ricerca in corso prevede una Profilazione - su soggetti volontari- attraverso la raccolta di dati in maniera anonima e aggregata, come

- variabili demografiche descrittive; variabili psicologiche quali Flessibilità cognitiva, Flessibilità/Apertura mentale, Techno-stress e la valutazione dell'uso dell'applicativo attraverso la Percezione soggettiva, rilevate attraverso survey online;
- una Profilazione con l'utilizzo di EEG, eye-trackers e stress bracelet e per indagare i correlati neurali a livello cerebrale e periferici della gestione del carico cognitivo nell'interfacciarsi con nuovi applicativi.



TESI DI LAUREA  
VINCITRICE DEL PREMIO  
Anno Accademico 2017/2018



*Tesi di Laurea vincitrice del*  
**PREMIO IN MEMORIA DEL DOTT. ITALO ARNEODO**  
*Anno Accademico 2017/2018*

*Candidato:* Dott.ssa Irene Catalano

*Relatore:* Prof. Livio Trusolino

*Titolo:* **I tumori gastrointestinali con amplificazione dell'oncogene HER2: studio in vitro e in vivo dei meccanismi molecolari alla base dell'efficacia di combinazioni terapeutiche contro HER2**



*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*

Massimo Aglietta	78	Amaia Calderon Larrañaga	345, 358, 381, 465,
E. Alberti	475	R. Calzone	475
D. Alessi	367	Stefania Caneparo	442
Dario Amati	442	Rosanna Cannavale	447
Angela Amoruso	407	Roberto Cantello	407
Alberto Angeli	81	Fabio Carlevaro	383
Chiara Angilletta	426	Paolo Carrer	476
Diego Artuso	229	Maurizia Caruso	467
R. Augustine	475	Federico Cassioli	473
Paolo Bacchi	445	Gianluca Castelnuovo	424
Sara Bacchi	445	Roberto Cattivelli	424
Michela Balconi	473	Gabriella Cavallini	428
Massimo Baraldo	360	Marco Cavallo	426
A. Barale	367	Alessandro Cavarape	360
Francesca Barbaro	365	Danila Cerato	375
Serena Barello	463	Mara Cirigliano	440
M. Giorgia Barisone	440	Maurizio Coggiola	476
Simona Bastonero	49	Anna Collobiano	442
Fabio Beatrice	218	Alessandro Comandone	64
Roberta Belli	467	Tiziana Comandone	64
Fabio Benfenati	459	Cristoforo Comi	407, 435
Ettore Bergamini	428	Augusto Consoli	229
Paola Bergnolo	64	Massimo Corbo	463
Roberto Bernabei	325	M. Cosentino	435
Oscar Bertetto	135	Paola Costelli	467
Marco Bertolotti	370	Dario Cravero	309
Mario Bo	172	Vittoria Criscuolo	440
Antonella Boglione	64	Davide Crivelli	473
Alessandro Bonansea	440	Annibale Crosignani	299
Agnese Bonato	467	Simone Cuomo	378
Lorenzo Bonomo	279	Patrizia D'Amelio	184
Francesca Bonorino	375	Sonia D'Arcangelo	476
Gabriella Braggion	442	Samuel D'Emanuele	378
Paolo Riccardo Brustio	378	M. Damico	354
Sebastiano Bucolo	218		

Enrico Daneluzzo	365	Giovanni Granozio	49
Alexander Darin-Mattsson	431	Enzo Grossi	372
Alexander Darin-Mattsson	370	Marina Guisado-Clavero	381
Roberta De Martis	442	Elena Gullino	49
Serhiy Dekhtyara	370, 431	Harriet Johnston	426
Giancarlo Di Vella	115	Grégoria Kalpouzos	431, 461
Chiara Donini	78	Andrea Lascioli	463
Stina Ek	368	E. Laudani	347
Eran Elinav	399	Massimiliano Leigheb	467
F. Faggiano	367	Leonardo Lopiano	417
Roberta Fenoglio	195	Claudio Lucifora	332
Franco Ferlisi	442	Stefania Maggi	326
Sergio Fernández	381	Luca Magistrelli	407, 435
Elisabetta Ferraro	467	Daniele Magistro	382
Valentina Ferrua	437	Francesca Magno	382
Luigi Ferrucci	323	Sara Mardegan	440
Giuseppe Paolo Fichera	476	Alessandra Marengoni	345, 381, 465
Federica Fiori	360	F. Marino	435
Claudio Franceschi	395	Vito Marinoni	442
Alessia Francini	442	Raffaella Marmo	383
Marianno Franzini	445	Camillo Marra	332
L. Fratiglioni	345, 370, 381, 431, 461, 465	Anna Marseglia	431
Giulia Fronda	473	Azzurra Martini	364
Manuela Galleazzi	350, 352, 354, 356	Cristina Masella	463
Federica Gallo	440	Giuseppina Massaro	218
Maria Garro	172	Patrizia Mecocci	411
Antonio Gasbarrin	387	Anna Vera Milner	407, 435
Eleonora Gheduzzi	463	Mariana Mocanu	356
Alessandro Giacobbe	239	Luca Mogna	407
Francesco Gianecchini	172	C. Moino	351
A. Gianti	347	Cristina Moncalvo	350, 352 354, 356
Maria Teresa Giordana	105	Niccolò Morelli	463
Emanuele Maria Giusti	424	Roberto Stefano Moro	437
L. Gola	347	Anna Mulasso	378
Paolo Gontero	264	Maurizio Muscaritoli	467
Guendalina Graffigna	330, 463	Giovanni Musella	383
G. Grande	345, 431, 461	Roberto Mutani	288
		Giovanni Muto	239

Gian Luca Muto	239	Dario Roccatello	195
C. Nasri Ghali	350	Albert Roso-Llorach	381
Paul W. O'Toole	393	Paolo M. Rossini	415
Graziano Onder	381, 465	Dario Russignaga	476
Elena Ortone	442	A. Saglietti	347
Guido Pagana	475	Dario Sangiolo	78
Alessandro Pagliassotto	218	A. Sarro	367
Marco Pane	407	Francesca Sassi	184
Stefania Papa	442	Daniela Schettino	49
Germana Pareti	433	Andrea Sciarrone	49
Maria Parpinel	360	Savino Sciascia	195
Giuliana Pasini	442	Simona Sdei	49
Davide Pasotti	445	Mattia Sibona	264
Marco Pastorini	375	Martina Simon	383
Angelo Pera	150	Linnea Sjöberga	370
M. Perez	475	E. Storelli	435
Gaspar Pérez Martínez	400	Ingrid Tonni	447
Enrico Pessina	365	Alessandro Tortarolo	447
Maria Grazia Piacino	447	Federico Triolo	370
Giada Pietrabissa	424	Francesco Tumiatti	458
Pietro Piumetti	363	Luigi Valdenassi	445
Donatella Poggio	375	Francesca Valent	360
Francesco Porpiglia	247	Davide L. Vetranò	345, 370, 381, 461, 465
Patrizia Presbitero	210	Federica Viganò	372
Francesca Primossi	360	Vincenzo Villari	127
Innocenzo Rainero	421	Concepción Violán	381
Alberto Rainoldi	377	Elsa Viora	49
Evelin Ramonda	440	A.K. Welmer	461
Alessandra Rasario	442	Anna-Karin Welmer	358
E. Rasini	435	Weili Xu	358, 431
Annamaria Ravagnan	372	Gian Paolo Zanetta	142
Giovanni Ricevuti	445	Italo Zoppis	424
Franca Rinaldi	365	Alberto Zucchelli	345, 465
Stuart J. Ritchie	412		
Giuseppe Riva	453		
Gianenrico Rizzatti	387		
Debora Rizzuto	345, 358, 461, 465		









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:

*Arianna Rossi*

*Daniele Bergamo*

*Dario Bianca*

*Margherita Marchetti*

*Elisa Calvi*

*Alessandro Reano*

*Giulia Carignano*

*Giordano Pili*

*Tiziana Brambati*

*Arianna Morano*

*Maria Aurucci*

Autorizzazione del Tribunale di Torino n. 477  
Finito di stampare nel mese di novembre 2019

Stampato da: Tipografia Andrea Bodrato - Torino