



# LETTERE dalla FACOLTÀ

Bollettino della Facoltà  
di Medicina e Chirurgia  
dell'Università Politecnica  
delle Marche

Direttore Editoriale  
Prof. Marcello M. D'Errico

Anno XIX n. 1  
Gennaio/Febraio 2016

## Editoriale

3

**Biologia e Medicina**  
*di Giovanni Principato*

## Vita della Facoltà

5

**A Medicina, di sera**  
*contributi di Mara Fabri  
Arianna Baldassari  
Alberto Boccalini  
Davide Montini  
Carmine Valenza*

8

**La quercia di Birkenau**  
*di Filippo Pirani*

## Biomedicina

9

**La radiazione  
di sincrotrone incontra  
gli atomi  
nelle strutture  
biologiche**  
*di Franco Rustichelli*

## Medicina cinica

17

**Electrified mind/1**  
*di Marianna Capecci*

19

**Electrified mind/2**  
*di Massimo Scerrati  
Riccardo Antonio Ricciuti  
Marianna Capecci  
Maria Gabriella Ceravolo*

26

**Electrified mind/3**  
*di Elisa Andrenelli  
Marianna Capecci  
Maria Gabriella Ceravolo*

## Professioni sanitarie

31

**Appunti  
sull'essenza della cura**  
*di Maurizio Mercuri*

## Scienze umane

35

**La sofferenza  
e la pietà nelle immagini  
di Mario Giacomelli**  
*di Alberto Pellegrino*

43

**Per una storia  
della pediatria/1**  
*di Stefania Fortuna  
Maria Chiara Leonori  
Natalia Tizi*

46

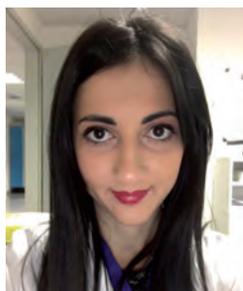
**Libri**  
*di Luigi Alici*

## HANNO COLLABORATO A QUESTO FASCICOLO

---



**LUIGI ALICI**



**ELISA ANDRENELLI**



**FRANCESCA CAMPOLUCCI**



**MARIANNA CAPECCI**



**MARIA GABRIELLA CERAVOLO**



**FIorenZO CONTI**



**LORETA GAMBINI**



**MARA FABRI**



**STEFANIA FORTUNA**



**MARIA CHIARA LEONORI**



**MAURIZIO MERCURI**



**ALBERTO PELLEGRINO**



**RICCARDO ANTONIO RICCIUTI**



**FRANCO RUSTICHELLI**



**MASSIMO SCERRATI**



**NATALIA TIZI**

*Hanno inoltre collaborato, nella Sezione Vita della Facoltà, gli Studenti Arianna Baldassari, Alberto Boccalini, Davide Montini, Filippo Pirani, Carmine Valenza.*



## BIOLOGIA E MEDICINA

### Giovanni Principato

*Dipartimento di Scienze cliniche specialistiche ed odontostomatologiche  
Università Politecnica delle Marche*

**L** aumentata velocità di diffusione dei risultati ha giocato un gioco fondamentale nell'evoluzione delle scienze che ha avuto una brusca accelerazione negli ultimi decenni. Nel nostro mondo globalizzato la mole delle informazioni disponibili cresce al punto da diventare un problema complicato da gestire senza una adeguata preparazione specifica. Gli ultimi cento anni sono stati caratterizzati da uno straordinario progresso tecnologico come mai si era visto in tutta la storia dell'umanità e da una radicale modificazione delle condizioni di vita che la globalizzazione tende a uniformare.

In un saggio del 2001, Ray Kurzweil (attualmente Director of engineering di Google) sosteneva che "Comparata con la velocità attuale del progresso, quella nel XXI secolo non sarà come il progresso di 100 anni, ma piuttosto come quello di 20.000 anni". Anche se le sue predizioni sono forse esagerate, tuttavia le acquisizioni della ricerca e della tecnologia ci stanno rapidamente portando a varcare le soglie di un futuro che non sapremmo neppure immaginare<sup>1</sup>.

La rapida condivisione dei risultati e delle conoscenze acquisite a livello mondiale sta permettendo alla medicina di essere sempre meno empirica e di svilupparsi come scienza basata sulle evidenze, dove il termine "dimostrato scientificamente" arriva quasi ad essere sinonimo di "tutto il possibile per la guarigione". Poiché la scienza è per sua natura oggettiva, nella medicina come scienza c'è sempre meno spazio per l'opinione personale e la soggettività.

La malattia in sé è diventata l'oggetto principale della medicina che, diventando sempre più impersonale, rischia di perdere il rapporto con il soggetto, e la persona assistita subisce una frammentazione di trattamenti da parte di tanti operatori sanitari e, senza un punto di riferimento, sostanzialmente viene a ritrovarsi solo con il suo problema.

Nella medicina confluiscono infatti competenze multidisciplinari che concorrono a risolvere i problemi frammentandoli, ma allo stesso tempo rischiando talvolta di rendere difficile la visione d'insieme.

La gente si aspetta che il medico mantenga o ripristini lo stato di salute, cerchi di prevenire l'insorgenza della malattia e faccia di tutto per impedire la morte, che non si vuole accettare come una tappa inevitabile della vita. Si tende quindi a cercare di prolungare la durata di vita della persona, talvolta senza tenere in adeguata considerazione la qualità della vita che lo aspetta.

Sono poche decine di anni che i trapianti e le protesi sono diventati una grande opportunità, ma la ricerca sulle cellule staminali sembra avere la potenzialità di aprire le porte alla medicina rigenerativa che si affaccia su orizzonti quasi da fantascienza.

Il quadro della medicina sta aumentando di complessità grazie ai progressi delle discipline biologiche che cercano di identificare la malattia quasi prima che si manifesti e concorrono a sviluppare le migliori terapie da rendere disponibili.

I progressi delle tecnologie applicate al DNA hanno permesso la comprensione della funzione di molti geni nella comparsa o predisposizione per lo sviluppo di patologie, ed hanno consentito la realizzazione di analisi genetiche ad un costo sempre più basso.

Ma la ricerca si sta già spingendo molto più avanti con lo sviluppo di potenti e precise metodologie per la manipolazione del DNA. Ad esempio il sistema CRISPR/Cas9, recente-

mente usato in via sperimentale per la manipolazione genetica di embrioni umani, potrebbe trovare impiego per cambiare o riparare artificialmente il DNA in un futuro forse non lontano.

Le potenzialità acquisite ed in corso di acquisizione possono arrivare a stravolgere la natura stessa degli organismi viventi, essere umano incluso, mettendo in luce che i tradizionali rapporti tra scienza ed etica non sono adeguati agli strabilianti sviluppi della scienza attuale. Problematiche nuove come l'alterazione di forme di vita esistenti o addirittura la creazione di nuove forme di vita, mettono in evidenza l'inadeguatezza dell'etica rispetto alla scienza che continuamente cambia ed apre nuovi fronti.

La ricerca scientifica sta portando ad un notevole progresso negli studi su quella grande massa di DNA non genico che popola il genoma umano e che fino a poco tempo fa era chiamato DNA spazzatura. Una parte consistente di questo DNA risulta essere trascrivibile per formare un gran numero di RNA grandi e piccoli le cui funzioni sono ancora in parte sconosciute. Molto di questo DNA sembra derivare, direttamente o indirettamente, da virus inseriti nel genoma nel corso dell'evoluzione, rimasti intrappolati a causa di mutazioni, oppure "addomesticati", nel senso che si tratta di sequenze di origine estranea che sono state adattate a convivere all'interno del genoma, mantenendo però la capacità di poter essere duplicate ed inserite in un'altra posizione nel genoma, i così detti elementi mobili. Sono elementi mobili i trasposoni (sequenze di

DNA che vengono replicate ed inserite in altre localizzazioni nel genoma), ed i retrotrasposoni (sequenze di DNA che sono trascritte in RNA, retrotrascritte in DNA da trascrittasi inverse e quindi inserite in altre localizzazioni nel genoma). La convivenza potrebbe essere stata resa possibile dal fatto che la cellula ha evoluto meccanismi in grado di inibire gli spostamenti di questi elementi per evitare alterazioni del genoma che si riteneva dovesse essere mantenuto immutato.

I retrotrasposoni sono i più pericolosi elementi parassiti in quanto manifestano la più elevata mobilità. La cellula ha evoluto meccanismi di controllo per cercare di evitare la generazione di patologie per interruzione della sequenza nucleotidica di un gene.

Non è del tutto escluso un possibile ruolo degli elementi mobili nell'evoluzione e nella comparsa di nuove specie a causa della modificazione del genoma di cui potevano essere responsabili. In effetti nel genoma umano ed in quello delle scimmie antropomorfe sono evidenti i segni di una intensa mobilitazione di sequenze che, forse per caso, hanno portato all'origine di un nuovo assetto genomico funzionante.

Recentemente è stato dimostrato che gli elementi mobili potrebbero avere un ruolo importante nel differenziamento del cervello e, soprattutto, che il loro movimento possa in qualche modo essere guidato e programmato dalla cellula stessa<sup>2</sup>.

Il corretto funzionamento del cervello dipende da un insieme di sottotipi neuronali che si riteneva fossero specializ-

zazioni derivate da uno stesso identico genoma. Studi recenti hanno però dimostrato che gli elementi mobili si retrotraspongono attivamente durante la neurogenesi, generando così diversità genomica tra i vari neuroni ed aggiungendo un ulteriore livello di complessità con la generazione di un mosaicismo somatico.

A livello del singolo neurone, la retrotrasposizione potrebbe alterare l'attività sinaptica e la risposta del neurone agli stimoli, a seconda di quali geni sono interessati, contribuendo a quella "intangibile variance" che è osservabile tra individui geneticamente identici.

Le ricerche sulla retrotrasposizione nello sviluppo del cervello possono fornire un interessante contributo per lo studio delle malattie neurologiche, visto che un crescente numero di dati dimostrano che gli elementi mobili sono disregolati in disordini neurologici come la sindrome di Rett e la schizofrenia<sup>2</sup>.

Gli autori ipotizzano che la retrotrasposizione somatica potrebbe anche essere scatenata da fattori esterni per consentire modifiche genomiche che potrebbero rivelarsi utili per consentire all'individuo di rispondere a fattori ambientali imprevedibili. In assenza di retrotrasposizione somatica, gli individui sarebbero necessariamente geneticamente identici con diminuita varianza fenotipica.

1. A world where everyone has a robot: why 2040 could blow your mind. Declan Butler - Nature 530, 398-401 (25 February 2016) doi:10.1038/530398a
2. Mobile DNA elements in the generation of diversity and complexity in the brain. Erwin et al. - Nature Rev. Neurosci., 15, 497-506 (2014)



## A MEDICINA, DI SERA

### L'apertura serale della Facoltà

È stato qualcosa di emozionante, un glomerulo di sensazioni positive, un aggregato di immagini, generazioni, note, una commistione di speranza, stupore, conquista.

Questa sera qualcosa si è mosso, qualcosa ha acceso una piccola luce nella nostra Facoltà di Medicina di Torrette. Una sorta di magia, di regalo, generosità e gratitudine allo stesso tempo, da raccontare, da riproporre.

Tanti Studenti, Docenti, Specializzandi, Medici ed altri Professionisti della Sanità, Infermieri, tecnici ed amministrativi: caratteristiche diverse, uniti in un solo grido di libertà e affermazione, a rivendicare

Foto in alto:

25 gennaio 2016, ore 21, il complesso Argo suona in Facoltà per i nostri Studenti

la proprietà di un luogo. Ecco, con passo sicuro e dolce mestizia, qualcuno ha affermato la sua paternità su un perimetro, su un'area che già gli appartiene di giorno, ma che si fa veramente propria nella delicatezza della sera. La Facoltà respira la stelle, fino alle dieci e mezza, con un'intraprendenza nuova, un nuovo gioco di forme e colori, tutti da riversare sulla tela bianca dei prossimi mesi.

Il 25 Gennaio ha sancito un inizio, una partenza, una nuova avventura, con il bar aperto che serviva aperitivi e pizza, la fila alla cassa, persone che entravano e uscivano, qualcuno che smontando dall'ospedale si fermava a curiosare, a "buttare un occhio" su questo insolito ribollire.

Poi per due ore ci sono sta-

*A Medicina, di sera* fu una serie di fortunate conferenze organizzate da Giovanni Danieli durante la presidenza di Tullio Manzoni nel novembre del 1999 e poi proseguite per molti anni. L'iniziativa fu successivamente continuata da Fiorenzo Conti a partire dal 2000 (con sottotitolo Incontri di Scienza e Filosofia dedicati prevalentemente alle Neuroscienze); dal 2006 l'evento, divenuto annuale, ha proseguito il suo cammino sotto il titolo di Incontri di Scienza & Filosofia.

Ora, per iniziativa di Marcello D'Errico, neo-Presidente, a Medicina di sera riparte, protagonisti gli Studenti, con orario veramente serale.

ti gli Argo, quattro ragazzi di Fano, che con ironica nonchalance hanno vestito un camice bianco e hanno imbracciato gli strumenti, sprigionando le sonorità Rock del loro nuovo Ep (in uscita a Febbraio) proprio negli ambienti che durante la giornata sono occupati dagli studenti chini sui libri.

Quel pavimento in porfido quasi fuori luogo a volte, può

*Continua a pagina 7*

## CINEMA IN FACOLTÀ

Nell'ambito della recente apertura serale della Facoltà, si propone la proiezione di tre pellicole di diverso genere e argomento, a cui sono invitati gli studenti e tutti i membri della Facoltà. Il linguaggio cinematografico ha una straordinaria efficacia comunicativa e questa è l'occasione per averne esperienza e valutarne le potenzialità per la riflessione sulle diverse sfide

etiche e sociali che riguardano la medicina e la scienza. Di seguito sono riportate le prime tre proposte, con una breve scheda a cura di Carmine Valenza, studente del II anno di Medicina e Chirurgia.

[Mara Fabri con la collaborazione di Arianna Baldassari, Davide Montini e Carmine Valenza, rappresentanti degli Studenti in Consiglio di Facoltà]

### COME IL PESO DELL'ACQUA (2014)

Mercoledì 2 marzo, ore 19,30  
Auditorium Montessori

Di Giuseppe Battiston, Stefano Liberti, Marco Paolini e Andrea Segre  
Prodotto da RAI3 con Ruvido Produzioni  
Regia di Andrea Segre  
Con Gladys Yeboah Adomako, Nasreen Tah, Semhar Hagos, Marco Paolini e Giuseppe Battiston

Annodalla strage di Lampedusa che, il 3 ottobre 2013, ha causato la morte di più di 350 migranti, l'esperienza e la sapienza teatrale di Marco Paolini, Giuseppe Battiston e Andrea Segre si sono incontrate con uno speciale di teatro-documentario per fare memoria di questo dramma.

Ogni giorno i telegiornali ci aggiornano sul bilancio di quanti immigrati sbarcano, vivi o morti, sulle coste europee, e a seguire assistiamo alle solite retoriche interviste ai politici e agli opinionisti. Gli autori del documentario hanno voluto denunciare il problema dei flussi migratori affrontato in questo sterile orizzonte, per calarsi nel dramma umano dei suoi protagonisti, in particolare nella vita e nell'esperienza di tre donne che, piene di paura e di speranza, hanno abbandonato tutto e preso il largo.

[C. Valenza]

### MARIA MONTESSORI UNA VITA PER I BAMBINI (2007)

Mercoledì 16 marzo, ore 20,00  
Auditorium Montessori

Di Gianmario Pagano, Pietro Valsecchi, Monica Zapelli  
Prodotto da Taodue  
Regia di Gianluca Maria Tavarelli  
Con Paola Cortellesi, Massimo Poggio, Gianmarco Tognazzi

La fiction ripercorre la vicenda di Maria Montessori, pedagogista marchigiana tra le prime donne laureate in medicina in Italia, ponendo l'accento sulla portata rivoluzionaria del suo metodo educativo. Un metodo che pone al centro il bambino, da lei definito "il padre dell'umanità e della civilizzazione". Grazie alla brillante interpretazione di Paola Cortellesi, ci viene raccontata la vita di una donna di forza, coraggio e modernità straordinari, che dedicò tutta la vita ai bambini ma, paradossalmente, non poté dedicarsi a suo figlio, e che lasciò l'Italia per non sottomettersi alla strumentalizzazione della propaganda fascista. Maria Montessori è stata per Paola Cortellesi la prima donna "a capire che gli orfani, affidati ai manicomi, crescevano emulando gli adulti con disagi mentali, e invece erano bimbi che si potevano recuperare. Capi che la strada per costruire il futuro è quella che parte dai bambini". [C.Valenza]



### IL MEDICO E LO STREGONE (1957)

Mercoledì 13 aprile, ore 20,00  
Auditorium Montessori

Di Age & Scarpelli, Mario Monicelli, Luigi Emanuele, Ennio De Concini  
Prodotto da Francinex (Francia), Royal Film (Italia)  
Regia di Mario Monicelli  
Con Vittorio De Sica, Marcello Mastroianni, Lorella De Luca

Un giovane medico condotto (M. Mastroianni), assegnato a un paesino appenninico del Sud, deve fare i conti con la concorrenza sleale di Don Antonio (V. De Sica), guaritore un po' imbroglione, e con l'ignoranza diffidente della gente. I popolani superstiziosi credono infatti che Don Antonio sia capace di risolvere qualsiasi problema "di corpo e di cuore", e mostrano così poca fiducia nel giovane medico da rifiutare il vaccino contro il tifo.

Quella di Monicelli è una commedia sul conflitto tra scienza e superstizione che ancora oggi, in modi e forme diverse e più sottili, è tutt'altro che risolto.

[C. Valenza]



## ALTRE INIZIATIVE SERALI

Martedì  
22 marzo 2016  
ore 19,30  
Aula D

Incontro con la Dott.ssa Giorgia Benusiglio autrice del libro: "Vuoi trasgredire? Non farti!"

**GIORGIA BENUSIGLIO**

**VUOI TRASGREDIRÈ?  
NON FARTI!**

Giorgia ci racconta la sua storia personale: per provare una pastiglia di Ecstasy, ha dovuto subire un trapianto di fegato. Ha trasformato la sua vicenda personale in una lezione di vita.

**Martedì 22 marzo 2016  
ore 19.30 Aula D  
Polo Eustachio  
Facoltà di Medicina  
e Chirurgia**

Continua da pagina 5

essere da sostegno a tutto, a tutto quello che sopra ci si vorrà creare, costruire. E sono già in programma iniziative per le prossime settimane, in una calendarizzazione ricca di spunti e dai connotati molto variegati, come ha sottolineato Rosaria Gesuita salutando i partecipanti e invitando tutti ad "un'atten-

zione per la cultura in senso molto ampio".

Su questa linea il Preside ed il suo staff amministrativo, i Docenti e gli Studenti stanno mettendo in cantiere un format preciso, composto da iniziative di Cineforum in campo Medico/Scientifico, momenti di ascolto per la musica classica, e incontri serali con personalità di

spicco nel mondo della cultura e dell'attualità, come Nicola Grattieri, Procuratore aggiunto presso la Procura della Repubblica del Tribunale di Reggio Calabria, uno dei magistrati più impegnati nella lotta alla 'ndrangheta che vive sotto scorta dall'aprile del 1989; e Giorgia Benusiglio la cui vita da diciassettenne cambiò improvvisamente con mezza pasticca di ecstasy tagliata con il veleno per topi, costretta da un'epatite fulminante ad un trapianto di fegato.

Il Preside della Facoltà Marcello D'Errico, in accordo con il Magnifico Rettore Sauro Longhi anticipa che l'idea è quella di aprire in futuro anche gli spazi della Biblioteca e dell'Atelier informatico, in un'autogestione controllata dagli stessi studenti. Una fiducia, e un rigoroso rispetto per la figura dello Studente da parte dell'Istituzione, che si avvicina, senza cercare compromessi, guardando al futuro come ad una staffetta condivisa, in grado di scambiare il testimone con chi vive l'Università come il reale cantiere delle idee. Solo questa edificante "co-effervescenza" può portare, insieme, a nuovi traguardi nella dimensione della possibilità. [Alberto Boccacini]

## I PROSSIMI APPUNTAMENTI

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE - FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA  
Dipartimento di Scienze cliniche e molecolari

**Forum di Scienze umane  
coordinati da Stefania Fortuna  
Mercoledì ore 15,30 - 17,30 - Aula E**

**23 marzo 2016**  
Le donne e la medicina: Maria Montessori  
Mara Fabri (Fisiologia, Università Politecnica delle Marche)

**30 marzo**  
Il teatro di William Shakespeare e la medicina  
Alberto Pellegrino (Sociologia, Associazione Le Cento Città)

**13 aprile**  
Arte, storia e bioetica nella relazione paziente-medico  
Renato Malta (Storia della Medicina, Università di Palermo)

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica

Fondazione Giorgini  
Centro di Neurobiologia dell'Invecchiamento

### SETTIMANA del CERVELLO 2016

**Givedì 14 MARZO 2016**  
INCA Lecture on Brain Aging 2016  
Rettorato, Piazza Roma - Ore 18:00  
**DALLA SAVANA AI LABORATORI**  
Come un piccolo pesce azzurro può aiutarci a comprendere i meccanismi dell'invecchiamento  
Alessandro Cellarino  
Scuola Normale Superiore, ANSA  
Presentazione: Firenze Corti

**martedì 15 MARZO 2016**  
Rettorato, Piazza Roma - Ore 18:00  
**IL CERVELLO GIOCA IN DIFESA**  
Storie di cellule che pensano  
Presentazione dell'omonimo libro di: Giampaolo Marziano  
Università Villa Igiea, San Raffaele, MILANO  
Presentazione: Firenze Corti

**mercoledì 16 MARZO 2016**  
Rettorato, Piazza Roma - Ore 18:00  
**LE DOMANDE PIU' FREQUENTI E LE RISPOSTE PIU' PRECISE SUL CERVELLO MALATO**  
S. Luzzi, C. Cagnetti, M. Bartolini, G. Viticchi  
R. Benvenuti, R. Taffi  
Università Politecnica delle Marche, ANCONA  
Moderazione: Leandro Provinciali e Mauro Silvestrini

**venerdì 18 MARZO 2016**  
Rettorato, Piazza Roma - Ore 18:00  
**IL CERVELLO A TAVOLA**  
Come i condizionamenti ormonali, culturali e pubblicitari modificano l'approccio al cibo  
M.G. Casavola, S. Conti, G.M. Ruggenti  
Università Politecnica delle Marche, ANCONA  
Moderazione: Maria Gabriella Casavola

**sabato 19 MARZO 2016**  
Rettorato, Piazza Roma  
Ore 10:00  
**LE OLIMPIADI DELLE NEUROSCIENZE**  
Fase Regionale dell'INTERNATIONAL BRAIN BEE COMPETITION  
Promossa dalla Società Italiana di Neuroscienze  
Organizzatori: Firenze Corti, Giorgia Fattorini, Marcella Maltoni  
Ore 12:00  
**PREMIAZIONE**  
Magnifico Rettore Sauro Longhi

SINSE SIM

## LA QUERCIA DI BIRKENAU

Riflessioni di un partecipante al viaggio d'istruzione a Birkenau (28-31 ottobre 2014)



A più di un anno di distanza, la visita ai luoghi dell'Olocausto ed il percorso di incontri che lo hanno preceduto continuano ad avere un grande valore e a costituire una preziosa fonte di stimoli e riflessioni. Colgo quindi l'occasione per ringraziare l'Ateneo per l'opportunità data, auspicando che possa es-

sere concessa a quanti più studenti possibile perché l'Università diventa qualcosa di meraviglioso quando si fa carico non solo della formazione scientifica dell'individuo ma ne coltiva e ne fa crescere anche il profilo umano.

L'idea di cogliere queste ghiande ai piedi delle querce nel campo di sterminio di Birke-

nau nasce appunto durante questo viaggio di istruzione.

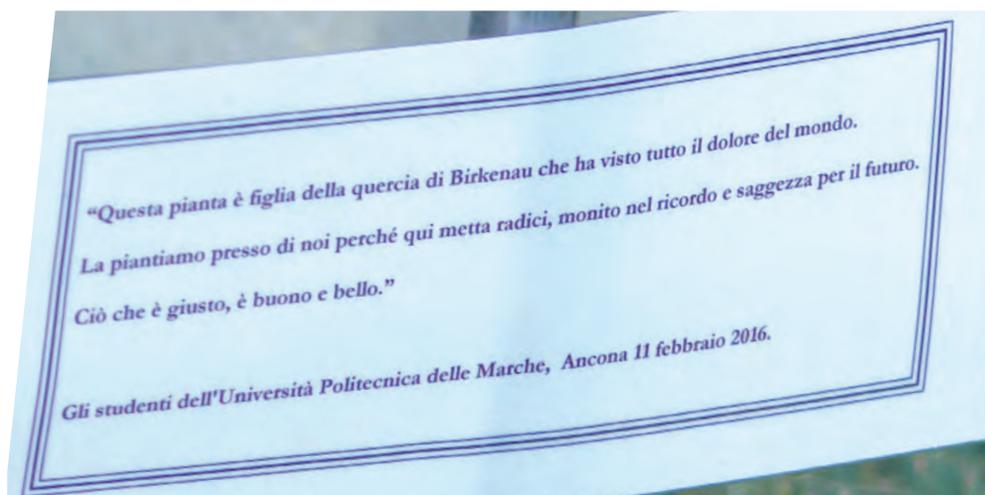
Piantarne oggi i germogli nelle nostre Facoltà significa edificare un ponte tra quei luoghi e quelli che frequentiamo abitualmente. Il ruolo di questi alberi è dunque quello di rievocare, di stimolare la memoria.

Affinché questa non

si riduca però ad uno sterile esercizio, è necessario farne tesoro e ricavarne l'insegnamento per agire nel contesto attuale. Anche le nozioni che apprendiamo qui a Medicina, infatti, perderebbero di significato se non le applicassimo un domani per curare i nostri pazienti. Oggi più che mai aleggiano nell'Europa libera gli spettri della xenofobia, della violenza e, peggio ancora, dell'indifferenza. È proprio nei momenti di crisi e di paura che si creano i substrati più fertili per le tragedie umane che siamo qui a ricordare.

Oggi più che mai è quindi necessario creare ponti col passato rievocando, riflettendo e ricordando non solo le atrocità perpetrate su milioni di individui nel cuore di uno dei Paesi più civilizzati dell'epoca, ma anche e soprattutto ciò che le ha generate, impegnandosi personalmente nel quotidiano a far in modo che non vengano mai più violati i valori universali di rispetto, solidarietà e riconoscimento dell'altro come un essere unico e straordinario che ha il nostro stesso valore.

[Filippo Pirani]



# LA RADIAZIONE DI SINCROTRONE INCONTRA GLI ATOMI NELLE STRUTTURE BIOLOGICHE

**Franco Rustichelli**

Dipartimento di Scienze Cliniche Specialistiche ed Odontostomatologiche  
Università Politecnica delle Marche

**S**ono in molti a pensare che come il Secolo XX è stato caratterizzato dallo splendore delle scoperte nel campo della Fisica, con le loro conseguenze a livello della nostra vita quotidiana, così il Secolo XXI sarà il secolo della Biologia, la quale già finora ha compiuto, soprattutto negli ultimi decenni, dei progressi sorprendenti grazie spesso all'ausilio delle conoscenze fisiche via via prodotte e alle innovative tecniche di indagine ad esse associate. Molti dei progressi ottenuti in Biologia hanno generato delle ricadute positive nella Medicina, la quale d'altronde ha derivato, anche per via diretta, dalla Fisica molte importanti innovazioni sia a livello diagnostico che terapeutico.

In tali contesti dei contributi scientifici molto importanti vengono forniti dalla radiazione X prodotta da grandi macchine acceleratrici chiamate Sincrotroni, come quello mostrato in Figura 1, costruito a GRENoble, denominato European Synchrotron Radiation Facility (ESRF) che costituisce la più potente sorgente di radiazione X in Europa ed una delle più potenti e meglio equipaggiate del mondo.

E' costata circa 500 milioni di euro ed è di proprietà di 18

nazioni europee, tra cui l'Italia, che partecipa al 15%. Esso è costituito da un anello avente una circonferenza di quasi un chilometro, dove girano degli elettroni con una energia di 6 GeV, che corrisponde ad una velocità prossima a quella della luce (300.000 km/s). Se girassero attorno alla terra, compirebbero all'incirca sette giri al secondo.

Gli elettroni che girano emettono della radiazione X di grande intensità che viene estratta mediante diverse decine di fasci tangenziali riportati nello schema che appare in Figura 2. In ogni fascio sono installate diverse apparecchiature sperimentali. Macchine acceleratrici simili erano utilizzate in passato solamente per esperimenti di fisica subnucleare, i più potenti essendo localizzati a Ginevra. Tuttavia da alcuni anni si costruiscono in varie parti del mondo dei sincrotroni, come quello di Grenoble, dedicati unicamente allo studio della struttura e della dinamica della materia fino a livello atomico. In pratica all'ESRF i fisici lavorano fianco a fianco a chimici, scienziati dei materiali, ingegneri, matematici, informatici, geologi, archeologi, biologi e medici.

Anche l'uomo della strada



*Sfortunatamente non possiamo descrivere come una molecola funziona a livello chimico se non conosciamo prima la sua struttura.*

J. Watson  
(Premio Nobel per la Medicina)



sa, per lo più per esperienza diretta, che in ogni ospedale esistono delle macchine che producono dei Raggi X utilizzati per ottenere delle radiografie di diverse parti del corpo umano, le quali sono molto meno costose dei Sincrotroni. Ma allora cosa hanno di tanto più interessante i Raggi X prodotti a Grenoble che sono estremamente più dispendiosi per noi contribuenti? Innanzitutto i fasci di Radiazione X sono molto più intensi, permettendo di effettuare degli esperimenti riguardanti ad esempio la determinazione della struttura a livello atomico delle proteine, di cui si parlerà in seguito, altrimenti impossibili con altre macchine. L'elevata intensità permette inoltre di ottenere delle informazioni strutturali in tempi molto piccoli, permettendo di seguire le loro evoluzioni in funzione del tempo, particolarmente interessanti nello studio di sistemi chimici e biologici

Inoltre, nelle decine di fasci tangenziali, ognuno dei quali alimenta diverse strumentazioni (Figura 2), è possibile variare a piacimento l'energia dei Raggi X, caso per caso, ed in diverse fasi di sperimentazione su di un dato sistema. Infine esiste una qualità dei raggi X emessi da un Sincrotrone,

chiamata coerenza, difficile da spiegare, ma che introduce delle notevoli semplificazioni in particolare in sperimentazioni riguardanti la Biologia e la Medicina.

Come abbiamo sopramenzionato le applicazioni dei fasci di Raggi X disponibili a Grenoble coprono un'ampia gamma di campi del mondo della Scienza e della Tecnologia. In particolare sono altresì numerose le aree della Biologia e della Medicina interessate dalle tecniche fisiche disponibili all'ESRF. Ad esempio in un mio precedente articolo su questa rivista avevo trattato delle diverse ricerche effettuate dal nostro gruppo di Fisici della Facoltà di Medicina nel campo delle Cellule Stamina-

delle informazioni strutturali all'interno delle molecole biologiche fino a livello atomico, ottenendo così la visione della disposizione degli atomi nello spazio tridimensionale.

I Raggi X sono onde elettromagnetiche, come la luce visibile, ma caratterizzate da una lunghezza d'onda molto più piccola, pari a circa un decimo di nanometro, che corrisponde alle dimensioni atomiche, come rappresentato in Figura 3. Il nanometro è definito come un milionesimo di metro e per ricordarcelo e capire meglio il significato di parole sempre più ricorrenti, come Nanoscienze, Nanotecnologie, Nanomedicina, ricorriamo all'esempio seguente.

Supponiamo che un famoso

rebbe impossibile. Ma come possiamo sfamarli a pranzo? Basta acquistare in uno dei supermercati adiacenti la Facoltà una mortadella lunga un metro, tagliare tante fette quanti sono i cinesi e preparare altrettanti panini. Lo spessore di una fetta è esattamente un nanometro. (Lo spessore del prosciutto nei panini che si comprano sui treni italiani non è che sia molto più grande).

Capire a fondo come la diffrazione dei Raggi X possa permetterci di "vedere" la posizione dei diversi atomi all'interno di una molecola è un'impresa estremamente ardua. Cercherò tuttavia di fornire un'idea intuitiva del perché ciò sia possibile con tale tipo di radiazione e non ad esem-



Figura 1. Il Sincrotrone Europeo di Grenoble (ESRF) [Da <http://www.esrf.fr>]

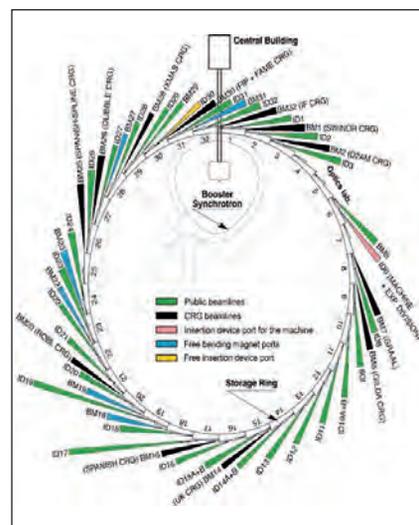


Figura 2. Schema della disposizione dei fasci di radiazione X all'ESRF [Da <http://www.esrf.fr>]

li, che continuano tuttora in maniera fruttuosa in collaborazione con Clinici di Ortopedia, Odontoiatria, Neurologia e Cardiologia: in tale contesto si fa uso essenzialmente di tecniche molto simili alla TAC usata in Radiologia, ma con una risoluzione spaziale che è circa mille volte superiore.

In questo articolo tratteremo di argomenti completamente diversi ed in particolare mostreremo come sfruttando il fenomeno della Diffrazione dei Raggi X sia possibile ottenere

docente della nostra Facoltà di Medicina, ad esempio il Prof. Fiorenzo Conti, nell'imminenza di un suo seminario su di un interessante argomento di Fisiologia, riceva una telefonata dall'Ambasciatore della Repubblica di Cina a Roma, il quale annuncia che tutti i cinesi in buona salute, cioè un miliardo di persone, vorrebbero venire ad Ancona per ascoltarlo. Disponendo degli schermi giganti sulle colline marchigiane e su tante navi nell'Adriatico, la cosa non sa-

pio utilizzando raggi luminosi. Immaginiamo di disporre uno accanto all'altro tanti meloni uguali di diametro di circa 15 cm in fila su di un lungo tavolo e di introdurre nella stanza un nostro amico direttore di orchestra con cui facciamo il gioco di "mosca cieca": se egli con gli occhi bendati sonda la fila di meloni con la sua bacchetta non si accorgerà della curvatura dei meloni, che rivelerà se sostituiamo la sua bacchetta con una normale penna a sfera di lunghezza comparabile al

diametro dei meloni. I meloni sono gli atomi, la penna a sfera i Raggi X e la bacchetta una radiazione di lunghezza d'onda molto più grande delle dimensioni atomiche, ad esempio la luce.

La Figura 4 riporta l'elenco dei premi Nobel assegnati per ricerche coinvolgenti i Raggi X. Oltre a W. C. Roentgen, che scoprì tale tipo di radiazione nel 1895 effettuando la prima radiografia sulla mano della moglie, va subito citato il lavoro di M. von Laue e P. Knipping, i quali nel 1912 ottennero per primi le immagini di Raggi X diffratti da un cristallo. Sfruttando la diffrazione dei Raggi X è stato possibile da allora ottenere la struttura 3D di una serie quasi infinita di composti

di diffrazione (che ovviamente dipendono dal tipo di atomi presenti nel composto e dalla loro posizione nello spazio) è possibile risalire, mediante calcoli molto complessi, alla struttura 3D del composto.

Dalla Figura 4 vediamo che il Premio Nobel per la Chimica nel 1962 fu assegnato a M. Perutz e J. Kendrew per aver elucidato per la prima volta la struttura di una proteina, cioè l'emoglobina, grazie ad un lavoro enorme dato l'elevato numero di atomi che costituiscono anche una relativamente semplice proteina. Da allora è stata determinata la struttura di una lunghissima serie di proteine via via più complesse. Nello stesso anno il Premio Nobel per la Medicina fu asse-

dei Raggi X che ha prodotto una figura di diffrazione molto complessa e senza i calcoli fisico-matematici ancora più complessi la scoperta non sarebbe stata possibile.

Numerosi esperimenti di Biologia Strutturale sono stati effettuati all'ESRF di Grenoble negli ultimi 15 anni, di cui mostreremo diversi esempi, il più eclatante del quale è consistito nella determinazione della struttura a livello atomico del ribosoma (uno dei più complessi meccanismi della cellula), che ha valso l'assegnazione del Premio Nobel per la Chimica nel 2009 a A. E. Yonath, T. A. Steitz e V. Ramakrishnan. Ricordiamo che il ribosoma possiede il ruolo fondamentale di leggere l'informazione contenuta nel RNA messaggero e di utilizzarla per produrre le proteine. La figura 7 mostra in maniera schematica le varie fasi di tali processi estremamente vitali, a partire dalla trascrizione del DNA nel RNA messaggero fino alla produzione della successione di aminoacidi caratteristici di un enzima o di un'altra proteina. I ribosomi esistono in tutti gli organismi viventi, dai batteri fino agli esseri umani, e pertanto sono dei bersagli ideali nei batteri per dei farmaci antibiotici, come sarà discusso più avanti.

L'avventura che ha portato a conoscere la struttura del ribosoma inizia alla fine degli anni 70, quando una ricercatrice israeliana, Ada Yonata, decise di lanciarsi coraggiosamente in tale sfida, preparandosi ad affrontare tutta una serie di problemi, ritenuti insuperabili dalla maggior parte della comunità scientifica. Infatti il ribosoma è uno dei complessi proteine/RNA più complicati, consistente in una "piccola subunità" e una "grande subunità": nel ribosoma umano la "piccola subunità" è costituita da una molecola di DNA circondata da 32 proteine, men-

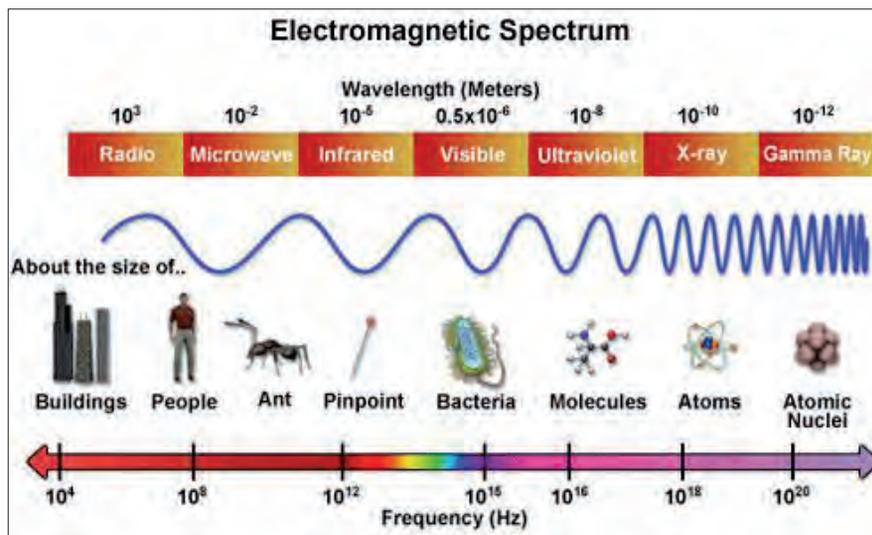


Figura 3. Le onde elettromagnetiche

chimici, con la localizzazione nello spazio degli atomi costituenti. In effetti gli elettroni degli atomi che costituiscono il cristallo del composto studiato, una volta investiti dalle onde dei Raggi X divengono a loro volta dei centri di diffusione di onde, come dei sugheri in una piscina: l'interferenza di tutte le onde diffuse dagli elettroni di tutti gli atomi produce su di una lastra fotografica delle macchie di fotoni X di diversa intensità. Dalla posizione e dall'intensità delle macchie

gnato a J. Watson, M. Wilkins e F. Crick per la struttura a doppia elica del DNA dedotta dall'analisi della diffrazione dei Raggi-X eseguita da R. Franklin nel laboratorio di Fisica di M. Wilkins. La Figura 5 mostra la foto della diffrazione dei Raggi X dal DNA e la Figura 6 la foto di Watson e Crick con il modello del DNA a doppia elica. Anche se spesso si attribuisce a questi due scienziati la paternità di questa scoperta epocale, vorrei sottolineare che senza la diffrazione

tre la “grande subunità” è costituita da 3 molecole di DNA circondate da 46 proteine. Di conseguenza ogni subunità consiste di migliaia di nucleotidi e di migliaia di amminoacidi, per un totale di centinaia di migliaia di atomi: la sfida di Ada Yonath era trovare esattamente le tre coordinate cartesiane (x,y,z) di ognuno di questi atomi!

Il primo enorme problema che Ada dovette risolvere fu quello di ottenere un cristallo singolo di buona qualità del ribosoma (come succede per chiunque voglia elucidare la struttura atomica di una macromolecola) nel quale i ribosomi siano disposti nello spazio in maniera estremamente ordinata e cioè secondo un reticolo triplamente periodico lungo ognuno degli assi cartesiani. Solo dopo dieci anni

potessero essere pubblicate le strutture a livello atomico della “grande subunità” da *Halorcula marismortui* e della “piccola subunità” da *Thermus thermophilus*.

E’ nota la corsa a produrre nuovi antibiotici per combattere i batteri, che divengono progressivamente resistenti. I ricercatori di diverse case farmaceutiche si avvalgono della conoscenza della struttura del ribosoma per comprendere i meccanismi di azione degli antibiotici e sviluppare dei nuovi farmaci. La Figura 8 mostra come una molecola di antibiotico si lega alla piccola subunità del ribosoma di un batterio.

Le proteine di membrana svolgono un ruolo fondamentale in ogni essere vivente, ma ancora gli scienziati non hanno delle conoscenze approfondite

delle particolari difficoltà a essere risolte. Dei contributi significativi in tale campo sono stati prodotti da un gruppo del Max Planck Institute for Biophysics di Francoforte. L’espressione, la purificazione e la cristallizzazione di tali proteine sono degli obiettivi fondamentali della ricerca. Molte delle proteine che essi studiano vengono dal batterio “*Escherichia Coli*” e trasportano delle molecole nelle cellule, ma in certe patologie tale trasporto è alterato. La fibrosi cistica

### Nobel Prizes for Research with X-Rays



- 1901 **W. C. Rontgen** in Physics for the discovery of x-rays.
- 1914 **M. von Laue** in Physics for x-ray diffraction from crystals.
- 1915 **W. H. Bragg** and **W. L. Bragg** in Physics for crystal structure determination.
- 1917 **C. G. Barkla** in Physics for characteristic radiation of elements.
- 1944 **K. M. G. Siegbahn** in Physics for x-ray spectroscopy.
- 1927 **A. H. Compton** in Physics for scattering of x-rays by electrons.
- 1936 **P. Debye** in Chemistry for diffraction of x-rays and electrons in gases.
- 1962 **M. Perutz** and **J. Kendrew** in Chemistry for the structure of hemoglobin.
- 1962 **J. Watson**, **M. Wilkins** and **F. Crick** in Medicine for the structure of DNA.
- 1979 **A. McLeod Cormack** and **G. Newbold Hounsfield** in Medicine for computed axial tomography.
- 1981 **K. M. Siegbahn** in Physics for high resolution electron spectroscopy.
- 1985 **H. Hauptman** and **J. Karle** in Chemistry for direct methods to determine x-ray structures.
- 1988 **J. Deisenhofer**, **R. Huber** and **H. Michel** in Chemistry for the structures of proteins that are crucial to photosynthesis
- 2006 **R. D. Kornberg** in Medicine for studies on molecular bases of eukaryotic transcription
- 2009 **A. E. Yonath**, **T. A. Steitz** and **V. Ramakrishnan** in Chemistry for mapping the ribosome at the atomic level

Figura 4. Premi Nobel ottenuti con ricerche mediante Raggi X

di lavoro riuscì ad ottenere un cristallo sufficientemente perfetto utilizzando batteri termofili del Mar Morto. Ma furono necessari altri dieci anni per superare le altre grandi difficoltà, anche di natura fisico-matematica, con la collaborazione degli altri due scienziati perchè nel 2000

dite su di esse. La radiazione di sincrotrone all’ESRF aiuta la comunità scientifica a risolvere progressivamente un sempre maggior numero di strutture di tali proteine (più difficili da essere elucidate rispetto agli altri tipi di proteine), che possiedono una parte idrofobica e una parte idrofila e presen-

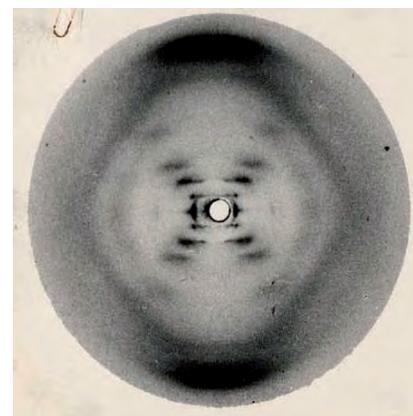


Figura 5. Diffrazione dei Raggi X dal DNA [Da *Fundamental molecular biology* (2007) Blackwell Publishing Ltd, Oxford]



Figura 6. I due premi Nobel J. Watson e F. Crick, con il modello a doppia elica del DNA [Da *Fundamental molecular biology* (2007) Blackwell Publishing. Ltd Oxford]

per esempio è determinata da malfunzionamento di proteine di membrana, che dovrebbero trasportare cloro in certe cellule di ghiandole, incluse quelle che secernono il muco. Un simile esempio è il morbo di Crohn, tuttora incurabile, causato da un trasporto difettoso dell’importante nutriente car-

nitina all'interno delle cellule. La Figura 9. riporta la struttura della proteina trasportatrice di membrana della carnitina, CaiT, che forma nella membrana dei trimeri, costituiti da identici monomeri.<sup>1</sup>

E' importante per tutti gli organismi viventi poter controllare le concentrazioni intracellulari di ioni. In particolare di quelli di Sodio e Potassio.

glia di proteine di membrana, che trasportano gli ioni Sodio o Potassio. La Figura 10 riporta la struttura della proteina di membrana Ktr AB trasportatrice di ioni Potassio nel batterio *Bacillus subtilis*<sup>2-4</sup>. Essa è composta di due diversi polipeptidi, il KtrB posizionato all'interno della membrana, che è responsabile per il trasporto di ioni Potassio o Sodio

na. Molti organismi sulla Terra, come ad esempio le piante, i batteri e diversi microorganismi, utilizzano la luce del sole per svolgere le loro funzioni biologiche. Essi utilizzano delle proteine sensibili alla luce, chiamati fitocromi, che controllano alcune funzioni cellulari sulla base dei fotoni da cui vengono investiti. Lo studio effettuato all'ESRF ma anche presso due altri sincrotroni, ha riguardato il fitocromo di un batterio che assorbe la luce nel rosso/lontano infrarosso, il *Deinococcus radiodurans*, con delle implicazioni sulla produzione di pigmenti.

La struttura di diversi fitocromi era già stata elucidata in precedenza nello stato di riposo, ma poco si sapeva dei dettagli strutturali connessi al meccanismo di attivazione stimolato dai fotoni. Una prima serie di esperimenti con la tecnica SAXS (Diffusione dei Raggi X di piccoli angoli) di cui

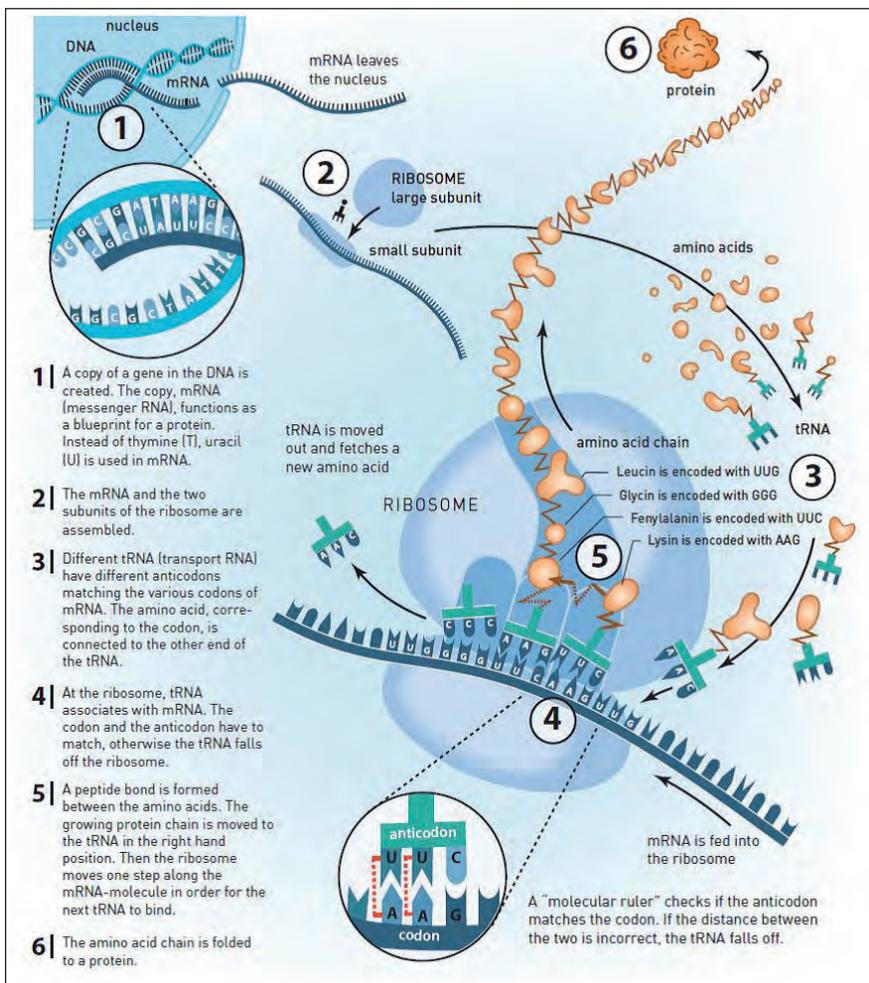


Figura 7. Schema di funzionamento del ribosoma partendo dal DNA e arrivando alle proteine [Da The Nobel Prizes in Chemistry (2007). The Royal Swedish Academy of Science. <http://KVA.SE>]

Poichè i batteri, le piante e i funghi non possono controllare il loro ambiente cellulare, essi hanno sviluppato un meccanismo di adattamento alle variazioni ambientali, come la salinità o la siccità, che non è presente negli animali. Uno di tali meccanismi di adattamento involve una superfamiglia

e la proteina KtrA, solubile, che si trova all'interno della cellula ed è responsabile dell'attività del trasportatore.

Un altro esempio originale è dato dalla determinazione del cambiamento della conformazione di un fitocromo indotta dall'illuminazione, che determina un'apertura della protei-

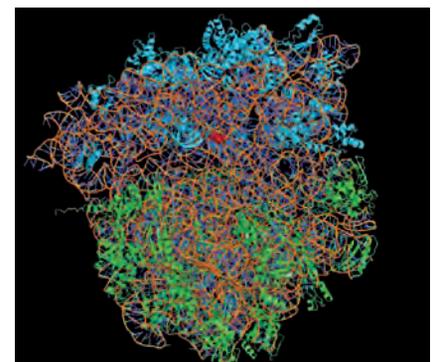


Figura 8. Struttura ottenuta dalla diffrazione dei Raggi X del ribosoma che ha legato una molecola di antibiotico (in rosso) [Da The Nobel Prizes in Chemistry (2007). The Royal Swedish Academy of Science. <http://KVA.SE>]

si parlerà in seguito, in cui la proteina veniva bombardata con fotoni di diverse lunghezze d'onda nella regione del rosso, hanno permesso di rivelare dei grandi cambiamenti conformazionali durante il processo di attivazione.

In seguito sono stati determinati esattamente i cambia-

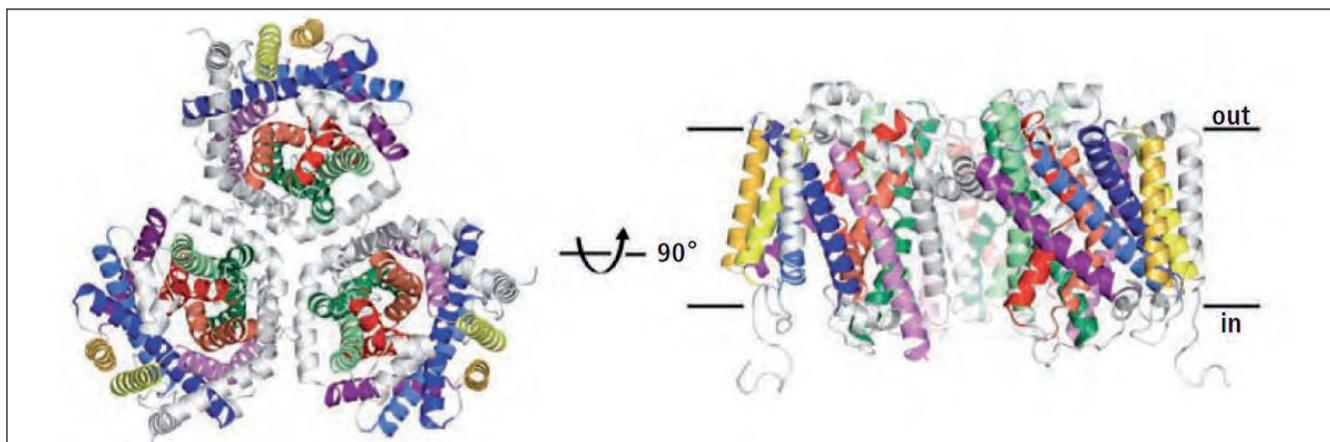


Figura 9. Struttura del trasportatore CaiT della carnitina dal batterio *Escherichia coli* [Da ref. 1]

menti della struttura a livello atomico mediante la cristallografia a Raggi X. Dapprima il fitocromo è stato cristallizzato nel buio, corrispondente allo stato di quiete, mentre il cristallo del fitocromo nello stato attivo è stato ottenuto in seguito a illuminazione con luce rossa. La diffrazione dei Raggi X eseguita sui due cristalli ha permesso di ottenere le due strutture corrispondenti ai diversi stati, che sono riportate in Figura 11. In entrambi gli stati, il fitocromo appare come un dimero parallelo: tuttavia mentre la configurazione dello stato in quiete è “chiusa”, quella dello stato attivo è “aperta” con una distanza di diversi nanometri tra le subunità estreme<sup>5-6</sup>. L'interpretazione fornita dagli autori è la seguente: dapprima la luce rossa determina dei piccoli cambiamenti strutturali nel cromoforo (rosso in Figura 11) che sono amplificati e trasmessi nel seguente modo. Le regioni rappresentate in verde si trasformano da foglietti  $\beta$  ad  $\alpha$  eliche accorciandosi e determinando un'apertura del dimero come appare evidente osservando la geometria della Figura 11. Tale scoperta pone le basi per decifrare le implicazioni biochimiche di tale modifica strutturale e per lo sviluppo di nuove applicazioni, ad esempio in agricoltura.

L'enzima PI4KIII $\beta$  ha un ruolo importante nel processo

di replicazione di una serie di virus, incluso quello della malaria e gli enterovirus, per cui molti farmaci volti ad inibire tale processo tendono a colpire tale enzima. Uno dei compiti di questo enzima è quello di reclutare una piccola molecola denominata Rab11 [7].

La Figura 12 mostra la struttura dell'enzima complessato con tale molecola, ottenuta da diffrazione X da cristallo singolo. Tale struttura può costituire la base per progettare nuovi farmaci antivirali ed efficaci contro la malaria.

Le alfa-2-macroglobuline (A2Ms) sono proteine plasmatiche che costituiscono uno dei componenti più importanti del sistema immunitario degli eucarioti. Uno dei suoi compiti principali è l'eliminazione dalla circolazione delle proteasi patogene, che partecipano ai processi infiammatori e della coagulazione del sangue. Tali proteine sono state identificate recentemente in batteri, pesci e insetti, suggerendo che anche tali organismi potreb-

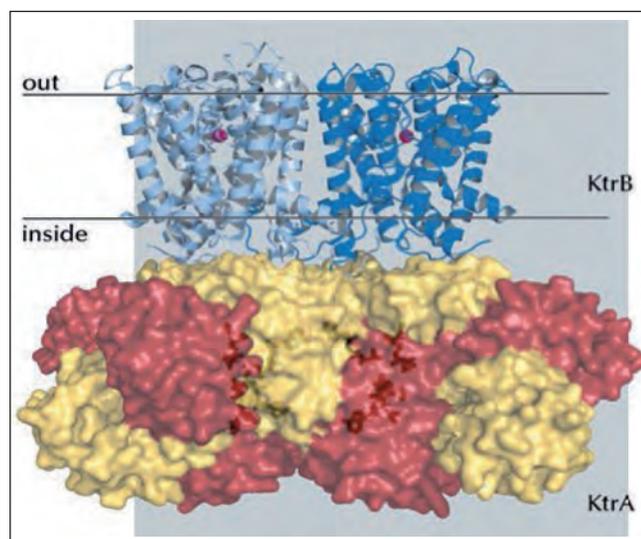


Figura 10. Struttura della proteina di membrana Ktr AB trasportatrice di ioni Potassio nel batterio *Bacillus subtilis* [Esrf Highlights 2013]

bero necessitare di una protezione contro le proteasi.

La Figura 13 mostra la struttura cristallina dell'A2M ottenuta dal patogeno umano *Salmonella typhimurium*<sup>8-9</sup>. L'interpretazione dei risultati ottenuti hanno portato gli autori a dedurre come i batteri possono difendersi dall'attacco delle proteasi e alla conclusione che anche essi hanno sviluppato un rudimentale sistema immunitario il cui meccanismo mima quello degli eucarioti.

In tutti gli esempi finora mostrati è stato possibile ottenere la struttura 3D a livello atomico delle molecole studiate a condizione di essere riusciti a produrre un monocristallo della molecola. Tale impresa, piuttosto difficile in

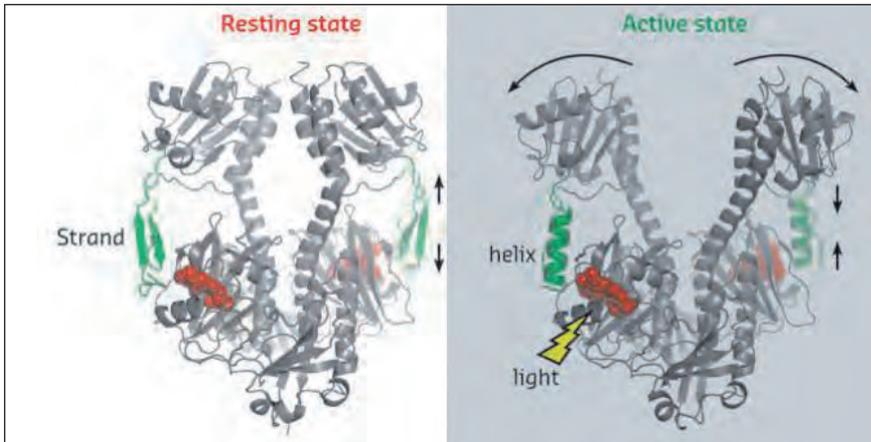


Figura 11. Struttura cristallina di un fitocromo da *D. radiodurans* nello stato di riposo e nello stato attivato in seguito ad illuminazione con luce rossa [Esrif Highlights 2014]

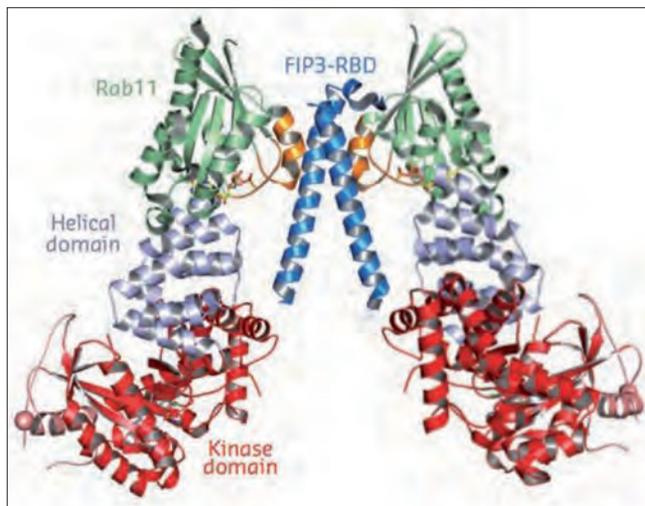


Figura 12. Struttura dell'enzima PI4KIIIβ complessato con la molecola Rab<sup>11</sup> [Esrif Highlights 2014]

generale, si rivela talora impossibile. In questo caso si può ricorrere ad una tecnica diversa, facente ugualmente uso della radiazione X di Sincrotrone, denominata "Diffusione dei Raggi X ai piccoli angoli (SAXS)". Tale tecnica non si basa sulla diffrazione dei Raggi X, ma sull'interferenza dei Raggi-X diffusi dai vari atomi della molecola che si trova in genere in soluzione. In tal caso non è possibile ottenere la struttura a livello atomico, ma comunque una serie di utili informazioni strutturali sia pure a bassa risoluzione spaziale. Tale tecnica, insieme a quella complementare (SANS) basata sulla Diffusione dei Neutroni, viene utilizzata dal Laboratorio di Biologia Molecolare del

Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente di UNIVPM per studiare tra l'altro la struttura e lo stato di aggregazione delle proteine in soluzione. Nel caso delle proteine non cristallizzate è possibile ottenere, tra l'altro, anche la determinazione delle loro dimensioni, della loro forma e dei cambiamenti indotti nella loro conformazione da agenti esterni. Uno degli ultimi lavori effettuato dai ricercatori di tale Laboratorio, la cui attività in tale linea di ricerca iniziò molti anni fa all'interno dell'Istituto di Scienze Fisiche della Facoltà di Medicina da me diretto, ha riguardato la determinazione della struttura quaternaria di due chaperoni della famiglia delle Heat Shock Proteins (HSP), cioè la 60 kDa GroEL e la sua omologa umana Hsp60 nella sua forma nativa<sup>10</sup>. Tali tipi di proteine vanno acquistando un'importanza sempre maggiore nel campo della diagnosi e nello sviluppo di nuovi farmaci, per cui le conoscenze

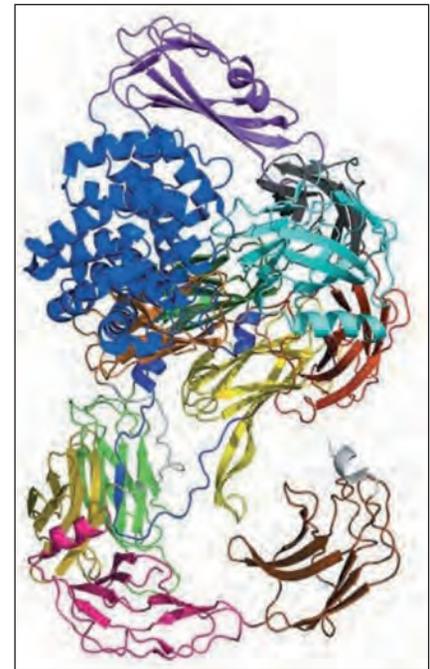


Figura 13. Struttura della proteina plasmatica alfa-2-macroglobulina (A2M) ottenuta dal patogeno umano *Salmonella typhimurium* [Esrif Highlights 2014]

strutturali in condizioni fisiologiche sono fondamentali.

Un'altra linea di ricerca del Laboratorio riguarda lo studio dell'autoassemblaggio della guanosina, che avviene in soluzione acquosa in presenza di cationi monovalenti. La Figura 14 mostra le fasi salienti di tale processo. In alto a sinistra è mostrato un residuo di guanosina e a destra la formazione del tetramero. In (B) a sinistra e al centro la vista di un ottamero di guanosina, costituito da due tetrameri impilati, contenenti nel canale centrale i cationi monovalenti, mentre a destra si ha l'impilamento di quattro tetrameri. Le colonne di tetrameri impilati si comportano come singole molecole di Cristalli Liquidi e possono organizzarsi nella fase Colesterica o Esagonale, come si può vedere rispettivamente nella parte sinistra e destra di (C). Tali sistemi sono stati studiati in funzione di diversi parametri, tra i quali la temperatura, la pressione meccanica e la forza ionica<sup>11</sup>. E' da notare l'importanza di tali ricerche non solo in campo biologico,

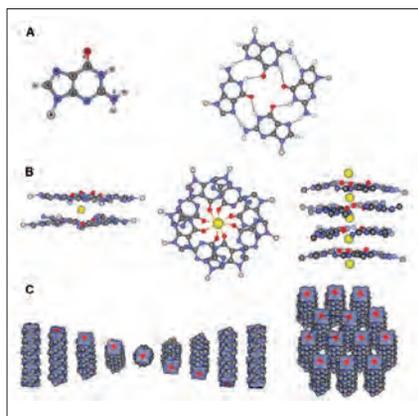


Figura 14. Schema dell'autoassemblaggio della guanosina in soluzione acquosa (a), (b) e fasi colesteriche ed esagonale (c) [Da ref. 11]

ad esempio per la correlazione con il meccanismo di azione della telomerasi e per lo sviluppo di farmaci antitumorali, ma anche nel campo della nanoelettronica, dove l'utilizzo delle colonne di tetrameri presenta diversi vantaggi rispetto a filamenti di DNA.

Nella Ref.<sup>15</sup> sono riportati gli ultimi sviluppi delle tecniche di Cristallografica delle proteine presso Sincrotroni e "Free Electron Lasers" (FEL), che generano degli impulsi di Raggi X ancora più intensi dei fasci prodotti dai Sincrotroni. Da un lato si è arrivati ad una quasi completa automa-

zione della raccolta dei dati sperimentali con il ricorso alla robotica, dall'altro a poter effettuare con i FEL delle misure risolte nel tempo nel range dei femtosecondi ( $10^{-15}$  secondi) con possibilità di studiare la cinetica di reazioni chimiche ultraveloci nelle proteine. E' da segnalare la disponibilità anche in Italia, a Trieste, di un FEL entrato in funzione da poco.

### Conclusione

In conclusione spero che queste poche righe servano a convincere i lettori più o meno giovani che operano in campo biomedico e che aspirano ad effettuare delle scoperte molto importanti riguardanti i meccanismi più profondi della vita (talora custoditi molto gelosamente, come mostra l'esempio del ribosoma) a sfruttare al massimo le tecniche di indagine sempre più sofisticate che i fisici vanno sviluppando di giorno in giorno, e a collaborare possibilmente con qualcuno di loro. In tal modo potranno sicuramente ottimizzare i risultati dei loro sforzi nella lotta contro la malattia e la morte, condotta con sempre maggior successo dalla

moderna Medicina, coadiuvata per l'appunto anche dalla Fisica. La mia più grande soddisfazione sarebbe se qualcuno dei lettori, stimolato da questi miei modesti consigli, potesse finire, prima della fine di questo secolo, nella lista dei nomi riportati in Figura 4.

### Postilla

Nel presentare le innovative tecniche di indagine, che vengono sviluppate di giorno in giorno da noi fisici (in particolare all'ESRF di Grenoble), ai miei colleghi ricercatori dell'area biomedica, che talora mi guardano inizialmente con sospetto, li prego di considerarmi come colui che offre al Sultano di Istanbul, che aveva un harem di 800 concubine, poche nuove ragazze di qualità da testare e decidere se aggiungere o meno al suo harem, senza dover rinunciare ad alcuna delle ragazze preesistenti (ossia alle collaudate tecniche squisitamente biomediche).

### Ringraziamenti

Desidero ringraziare sentitamente, per il prezioso aiuto fornitomi, la Dott.ssa Serena Mazzoni e il Sig. Mario Pergolini.

### Bibliografia

1. S. Schulze, S. Koster, U. Geldmacher, A.C. Terwisscha van Scheltinga, and W. Kuhlbrandt. Structural basis of Na(+)-independent and cooperative substrate/product anti port in CaiT. *Nature*, 467, 233-236 (2010)
2. R.S. Vieira-Pires, A. Szollosi and J.H. Morais-Cabral. The structure of the KtrAB potassium transporter. *Nature* 496, 323-8 (2013)
3. D. A. Doyle, J. Morais-Cabral, R. A. Pfuetzner, A. Kuo, J. M. Gulbis, S. L. Cohen, B. T. Chait and R. Mackinnon. The structure of the potassium channel: molecular basis of K<sup>+</sup> conduction and selectivity. *Science* 280, 69-77 (1998)
4. Y. Jiang, A. Lee, J. Chen, M. Cadene, B.T. Chait and R. Mackinnon. Crystal structure and mechanism of a calcium-gated potassium channel. *Nature* 417, 515-22 (2002)
5. A. T. Ulijasz and R. D. Vierstra. Phytochrome structure and photochemistry: recent advances toward a complete molecular picture. *Curr Opin Plant Biol.* 14, 498-506 (2011).
6. A. W. Baker and K. T. Forest. Structural biology: Action at a distance in a light receptor. *Nature*. 509, 174-5 (2014).
7. N. Altan-Bonnet and T. Balla. Phosphatidylinositol 4-kinases: hostages harnessed to build panviral replication platforms. *Trends Biochem. Sci.*, 37, 293-302 (2012).
8. A. Budd, S. Blandin, E. Levashina and T. J. Gibson. Bacterial alpha2-macroglobulins: colonization factors acquired by horizontal gene transfer from the metazoan genome? *Genome Biol.*, 5, R38 (2004).
9. N. Doan and G. W. Gettins. -Macroglobulins are present in some gram-negative bacteria. *J. Biol. Chem.*, 283, 28747-28756 (2008).
10. A. Spinello, M. G. Ortore, F. Spinozzi, C. Ricci, G. Barone, A. Marino Gammazza and A. Palumbo Piccionello. Quaternary structures of GroEL and native-Hsp60 chaperonins in solution: a combined SAXS-MD study. *RSC Adv*, 5, 49871-49879 (2015)
11. P. Mariani, F. Spinozzi, F. Federiconi, H. Amenitsch, L. Spindler and I. Drevsenk-Olenik. Small Angle X-ray Scattering Analysis of Deoxyguanosine 5'-Monophosphate Self-Assembling in Solution: Nucleation and Growth of G-Quadruplexes; *J. Phys. Chem. B*, 113, 7934-7944 (2009)
12. www.esrf.eu
13. Synchrotron Radiation News. Vol. 28, n. 6 (2015)

# ELECTRIFIED MIND /1

## Panoramica sulle stimolazioni elettromagnetiche cerebrali

Marianna Capecci

Clinica di Neuroriabilitazione

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica

L'utilizzo di onde elettriche ed elettromagnetiche nel trattamento di diverse condizioni neurologiche e psichiatriche è antichissima; tuttavia, l'innovazione tecnologica e l'evoluzione delle conoscenze neurobiologiche hanno permesso di ottimizzare l'uso sia per la diagnosi che per la cura, solo negli ultimi 40 anni. Nonostante la lunga storia, non è ancora del tutto chiarito come le stimolazioni elettrico/magnetiche funzionino: la ricerca traslazionale ha aiutato a capirne l'effetto, ma l'utilizzo diretto sull'uomo ha anche fornito conoscenze nuove sulle funzioni cerebrali compromesse nei disordini per i quali vengono utilizzate.

Le *stimolazioni* possono essere di tipo *elettrico diretto* oppure *elettromagnetico*. Le onde elettromagnetiche influenzano l'attività cerebrale, ovvero inducono una neuromodulazione, modificando l'eccitabilità neuronale. In genere le procedure di stimolazione sono distinte, in base alla posizione del target ed alla modalità di raggiungimento dello stesso, come segue:

1. *Stimolazioni cerebrali profonde (deep brain stimulation -DBS)*: sono procedure invasive per la

necessità di ricorrere alla chirurgia nel raggiungimento del target. La neurochirurgia in questione è raffinata, precisa e poco invasiva: ha utilizzato finora un sistema di riferimento (casco) stereotassico per il raggiungimento del target in regioni profonde del sistema nervoso centrale (DBS), ma la tecnologia sta modificando tale approccio rendendo la procedura sempre meno invasiva e *frame-less*. Sono invasive anche le procedure di stimolazione epidurale, corticale e spinale, nonché la stimolazione di nervi periferici (ad esempio la vagal nervus stimulation -VNS diffusa nel trattamento dell'epilessia farmaco-resistente);

2. *Stimolazioni transcraniche ovvero non invasive*: la stimolazione magnetica extracranica (*transcranial magnetic stimulation TMS*), le stimolazioni galvaniche vestibolari e la *transcranial direct current stimulation (tDCS)*.

La prima descrizione sull'uso dell'elettricità in medicina risale a Dioscorides, nel trattato "De Materia Medica", 76 AD, come riportato in "The part played by electric fish in the early history of bioelectricity and electrotherapy" (Bul-

lHist Med, 20, 112-137, 1946). Successivamente si ha notizia del medico romano, Scribonius Largus, il quale tra il 43 ed il 48 DC riferiva del trattamento dell'emicrania applicando al capo la torpedine nera.

Nell'11° sec. il medico arabo Ibn-Sidah utilizzò un pesce elettrico (siluro) per il trattamento dell'epilessia. Pietre miliari sono rappresentate dagli esperimenti di Galvani (1791) e Volta (1792) su animali. Aldini avviò, nel 1804, l'applicazione clinica della stimolazione in corrente continua su pazienti malinconici (Utza et al '10). Nel 1870, Fritsch e Hitzig dimostrarono che la stimolazione elettrica diretta della corteccia cerebrale del cane ne elicitava il movimento degli arti. Dal 1884 la stimolazione elettrica fu introdotta come strumento di supporto della neurochirurgia (Gildenberg '05). Nel 1896 a Parigi, il medico francese Jacques-Arsène d'Arsonval riportò che un intenso campo magnetico alternato poteva produrre la percezione di lampi luminosi (fosfeni). Da questi primi tentativi nascono le tecniche di neurostimolazione odierne. Da una parte la stimolazione elettrica del sistema nervoso è impiegata per rivelare il funzionamento di aree cerebrali nell'animale da esperimento e nell'uomo.

Dall'altra parte la stimolazione cerebrale viene utilizzata efficacemente in campo terapeutico nel caso di alcune disabilitanti malattie farmaco-resistenti.

Nell'uomo, dopo i primi pionieristici tentativi di stimolazione cerebrale attraverso brecche traumatiche del cranio, la stimolazione elettrica cerebrale veniva utilizzata durante gli interventi neurochirurgici per individuare la funzione di varie parti del sistema nervoso centrale umano, consentire di elaborare mappe funzionali del cervello, evitando di ledere nell'azione resettiva aree funzionalmente importanti come quelle del linguaggio e del movimento.

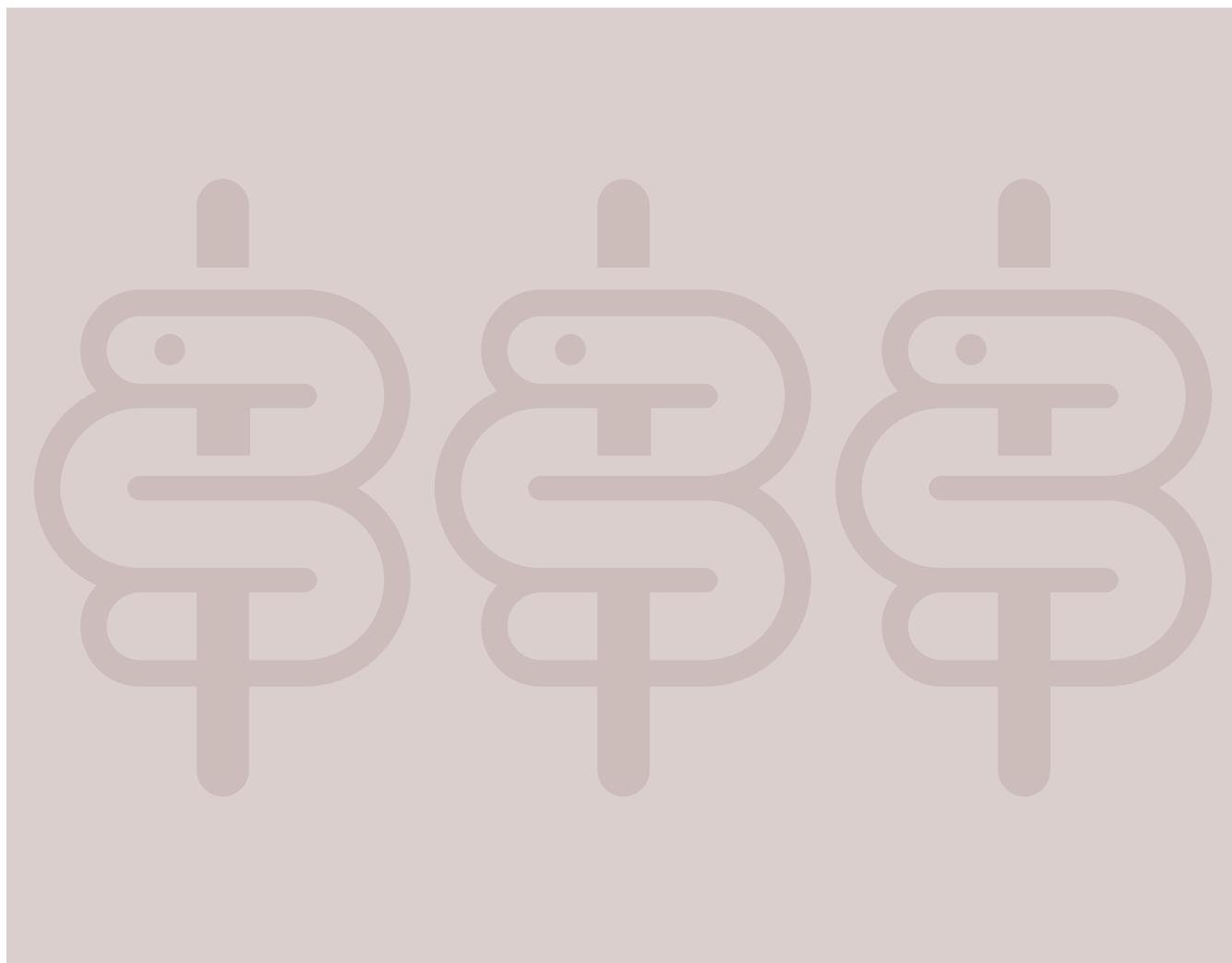
Le patologie nelle quali, oggi, la stimolazione cerebrale profonda (Deep Brain Stimula-

tion - DBS) è una riconosciuta opzione terapeutica sono i disturbi del movimento: tremore, Malattia di Parkinson e distonia (Kringelbach et al '07; la DBS rappresenta, invece, un'opzione in fase sperimentale nel caso di epilessia, dolore cronico e diverse sindromi psichiatriche compresi i disturbi della condotta alimentare.

La stimolazione non invasiva è utilizzata di routine per l'analisi della funzione cerebrale e del controllo sensori-motorio del movimento (potenziali evocati motori e sensoriali), mentre sono di grande interesse scientifico le possibili applicazioni nello studio della neuroplasticità e per la promozione dell'apprendimento motorio e cognitivo associato all'esercizio riabilitativo in soggetti con lesioni neurologiche.

#### Bibliografia

1. Utza KS, Dimovaa V, Oppenländerb K, Kerkhoffa G. Electrified minds: Transcranial direct current stimulation (tDCS) and Galvanic Vestibular Stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology — A review of current data and future implications. *Neuropsychology* 2010; 48:2789–2810
2. Fritsch, G. & Hitzig, E. Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. *Arch Anat Physiol* 1870; 37: 300–332
3. Gildenberg, P. L. Evolution of neuromodulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 2005; 83:71–79.
4. Kringelbach ML, Jenkinson N, Owen SL, Aziz TZ. Translational principles of deep brain stimulation. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:623–35.



# ELECTRIFIED MIND /2

## Stimolazione cerebrale profonda

### Definizione, meccanismi di funzionamento ed applicazioni

Massimo Scerrati\*  
Riccardo Antonio Ricciuti\*\*  
Marianna Capecci\*\*\*  
Maria Gabriella Ceravolo\*\*\*

La natura causale ed interventistica della stimolazione cerebrale profonda (Deep Brain Stimulation - DBS) è particolarmente intrigante. La DBS utilizza il campo elettromagnetico, indotto da un circuito di corrente alternata ad onda quadra, per modificare l'attività cerebrale in maniera reversibile e controllata, con effetti che possono essere misurati localmente ed a distanza. Pertanto da sola, mediante l'uso di elettrodi registranti e stimolanti, o accompagnata da altre tecniche di rilevazione funzionale (ad es. neuroimaging) la DBS offre la possibilità di studiare nello spazio le modifiche indotte nel sistema nervoso dalla stimolazione, di eseguire studi clinici controllati in cieco e fornire informazioni sul funzionamento del sistema nervoso umano.

La DBS rappresenta un'evoluzione della neurochirurgia funzionale stereotassica: questa veniva usata per produrre lesioni selettive in regioni cerebrali profonde (nuclei tala-

mici o cerebellari)<sup>1</sup> per la cura di malattie psichiatriche, disturbi del movimento, sindromi epilettiche e dolore cronico; si avvaleva dell'aiuto di elettrodi registranti per identificare la corretta posizione dell'elettrodo coagulante, e così emersero ben presto le potenzialità della stimolazione di strutture profonde del cervello piuttosto che della lesione: iniziò la neurostimolazione come tecnica terapeutica nel trattamento di disturbi del comportamento, dell'epilessia e del dolore cronico.<sup>2,3</sup>

Tra gli anni 50 e 80 numerosi impianti cronici di elettrodi vennero effettuati: inizialmente per il dolore cronico (grigio periacqueduttale, lemnisco mediale), successivamente per il tremore (nucleo ventrale intermedio del talamo - VIM), quindi per il trattamento della Malattia di Parkinson (MP) (globo pallido interno - Gpi, e subtalamo - STN), mentre per l'epilessia e la spasticità Cooper studiava il cervelletto con risultati parziali.<sup>1</sup> La tecnologia però non sosteneva un'usabilità ed accettabilità completa del sistema, mentre l'efficacia clinica della levodopa sui disturbi della MP, scoperta intorno gli anni '60, determinò un iniziale declino dell'interesse verso la neurochirurgia funzionale almeno nel caso di questa patologia. Successivamente,

all'emergere dei limiti della terapia farmacologica della MP per gli effetti collaterali da trattamento da lunga durata, nuova energia venne impressa alle sperimentazioni in merito alla stimolazione cerebrale profonda, la quale, nel frattempo, era stata dotata di sistemi impiantabili di generatori d'impulsi altamente portabili.

### DESCRIZIONE DEL SISTEMA

Un dispositivo impiantabile di stimolazione cerebrale profonda (DBS) è costituito da tre parti principali: l'elettrodo, il generatore di impulsi e l'estensione (Fig 1). L'elettrodo è un filo in platino ed iridio del diametro di 1,27 mm che viene impiantato in profondità nella regione cerebrale coinvolta nei sintomi della malattia. La superficie dell'elettrodo ha un numero ed una disposizione variabile di placche metalliche, dette contatti, utilizzate per generare un campo elettromagnetico. Il generatore di impulsi (IPG) è un piccolo dispositivo, scatolare che genera i segnali elettrici inviati all'elettrodo attraverso le estensioni, che sono cavi di connessione. Il generatore di impulsi è solitamente impiantato in regione sottoclaveare. Esso comprende una batteria attualmente disponibile anche in versione ricaricabile per induzione esterna.

\* Clinica di Neurochirurgia,  
Dipartimento di Medicina  
Sperimentale e Clinica - UNIVPM

\*\* Divisione di Neurochirurgia,  
Dipartimento di Scienze Neurologiche  
- Azienda Ospedali Riuniti di Ancona

\*\*\* Clinica di Neuroriabilitazione,  
Dipartimento di Medicina  
Sperimentale e Clinica - UNIVPM



Figura 1. Sistema per DBS posizionato a livello del nucleo ventrale intermedio del talamo bilateralmente in un caso di tremore essenziale: 1a = generatore di impulsi posizionato in sede sottoclaveare sinistra; 1b = elettrodi per la DBS ed estensioni a livello extracranico sottocutaneo lateralità sinistra; 1c = RMN sezione trasversale localizzazione talamica degli elettrodi (VIM)

## TECNICA CHIRURGICA

Le tecniche chirurgiche si sono evolute divenendo, progressivamente esse stesse meno invasive. La tecnologia ha fornito strumenti utili a migliorarne l'accettabilità e la sicurezza, anche mediante il raffinamento della risoluzione del neuroimaging. Negli anni '80, la tecnica di reperi chirurgico stereotassico si basava prevalentemente sulla ventricolografia, successivamente è stato proposto ed utilizzato un sistema di reperi anatomico basato sulla simulazione della traiettoria mediante un software capace di fondere immagini TC e RMN dell'encefalo del paziente per unire la risoluzione della RMN con la precisione della TC (Fig. 2A). Questa tecnica implica un lavoro sul paziente in due tempi, un primo tempo dedicato all'acquisizione delle immagini ed alla pianificazione del percorso dell'elettrodo, per il raggiungimento del target, ed un secondo tempo chirurgico guidato dal casco stereotassico. Negli ultimi cinque anni si sta validando, con ottimi risultati, l'uso di sistemi stereotassici frameless basati su sistemi di neuronavigazione (Fig 2B). Infine una nuova tecnica sarebbe basata sulla MRI intraoperatoria, ma la sua diffusione è, per ora, ostacolata dai costi e dalla complessità.

## MECCANISMI DI FUNZIONAMENTO DELLA DBS

La DBS del tessuto normale e patologico dipende da diversi parametri comprese le caratteristiche fisiologiche del tessuto cerebrale, le quali possono cambiare con la patologia, i parametri di stimolazione (ampiezza e caratteristiche temporali), la configurazione geometrica dell'elettrodo ed il tessuto circostante.<sup>4,5</sup>

Il parametro che generalmente determina l'effetto clinico è la frequenza dell'impulso: la stimolazione a bassa frequenza (Low Frequency Stimulation : LFS < 15Hz) induce generalmente effetti eccitatori sui neuroni attraverso meccanismi ben noti di neurofisiologia classica. La stimolazione ad alta frequenza (High-Frequency Stimulation - HFS= 50-200Hz), che rappresenta il più potente e flessibile strumento in mano alla neurochirurgia, non sembra seguire le stesse regole classiche; il risultato, inoltre, cambia in base alle patologie. L'HFS funzionalmente mima un effetto lesionale nel tessuto circostante l'anodo, tuttavia studi in vivo e vitro hanno dimostrato che essa induce attività sia inibitoria che eccitatoria nei tessuti nervosi.<sup>6,7</sup>

L'HFS probabilmente agisce attraverso i diversi meccanismi e presenta una scarsa specificità

d'azione spaziale: il cambiamento indotto nel campo elettrico si distribuisce in tutte le direzioni in maniera dipendente dalle differenze tissutali di conduttività.<sup>4</sup>

Gli altri parametri, dai quali dipende l'effetto della DBS, sono la durata dello stimolo (pulse width) e l'ampiezza (Voltage- Current): essi non hanno una relazione lineare con la stimolazione degli elementi neurali. L'eccitabilità di un neurone in termini di rebase (minima corrente necessaria a stimolare l'elemento neurale con uno stimolo di lunga durata) e la cronassia (la minima lunghezza di tempo per eccitare un elemento neurale usando metà dell'intensità che determina una risposta sogliata) dipendono dal tipo di neurone, dalla porzione di esso (assone mielinico, piuttosto che non mielinico o corpo e albero dendritico). Poiché la cronassia di un assone mielinico è di circa 30-200 microsec mentre quello del corpo o dell'albero dendritico è superiore al millisecondo (1-10msec), i parametri generalmente usati per la DBS influenzano l'attività di assoni efferenti.

La definizione dei parametri è finora derivata da un processo di prove d'efficacia sull'effetto clinico immediato (per esempio su tremore, bradicinesia, parestesie, dolore ..). I parametri, in termini di ampiezza e durata dell'impulso variano a seconda della patologia trattata e della regione target. Attualmente tali parametri sono programmati da clinici specialisti mediante un dispositivo esterno. La tecnologia fornisce una stimolazione continua open-loop, che non è adattativa e non tiene conto del continuo feedback fornito dai neuroni del paziente: lo stato clinico-funzionale globale del paziente guida la programmazione e la modulazione dei parametri. Questo sistema può non essere massimamente efficiente in questo modo, favorendo inoltre effetti

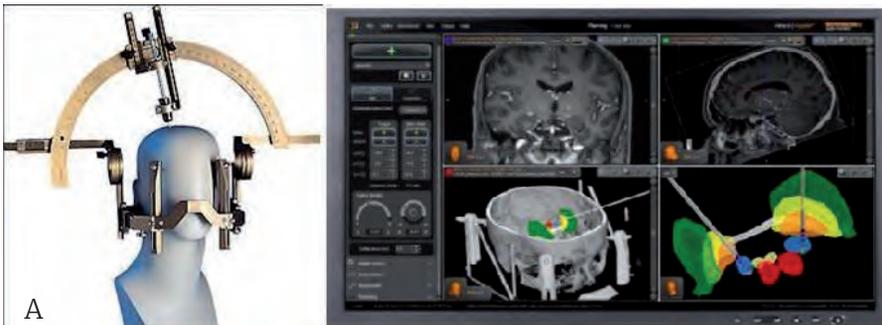


Figura 2A. Casco stereotassico e data-sheet della simulazione della traiettoria  
Figura 2B. Sistema stereotassico frameless con neuronavigazione intraoperatoria



collaterali (distonia, atassia, disartria...).

La configurazione geometrica dell'elettrodo e del campo elettromagnetico generato influenza l'effetto della stimolazione in relazione all'orientamento delle cellule e degli assoni, modificando significativamente l'efficacia<sup>5, 8-10</sup>. In particolare, la stimolazione può bloccare l'attività somatica negli elementi vicini e causare contestualmente un'attivazione sotto-soglia di elementi lontani, lasciando che siano gli assoni mielinici delle cellule intermedie a subire l'influenza maggiore. Studi di registrazione durante la DBS, di neuromigrazione funzionale e di neurochimica recettoriale hanno evidenziato molteplici effetti concomitanti della stimolazione sul tessuto cerebrale:<sup>4</sup> la DBS influenza molteplici elementi neurali, inclusi gli assoni mielinici e in minor misura i corpi cellulari<sup>6, 11,12</sup>; inoltre, determina il rilascio di neurotrasmettitori a distanza dalla sede di stimolazione ed in parte in maniera non correlabile direttamente agli effetti che la DBS esercita localmente (Fig 3).<sup>7,13</sup>

## AREE DI IMPLEMENTAZIONE CLINICA DELLA DBS

### Disturbi del movimento

La DBS per il trattamento dei disturbi del movimento, quali malattia di Parkinson (MP), distonia e tremore ha come target regioni differenti dei gangli della base e rappresenta l'ambito clinico nel quale le evidenze di

efficacia sono più corpose, tanto da farne la terapia d'elezione quando soggetti, che siano stati sottoposti a tutte le terapie farmacologiche disponibili, continuano a presentare una severa disabilità per inefficacia o scarsa tollerabilità ai farmaci (tab. 1). I nuclei introdotti in successione per la DBS della MP sono stati il Nucleo Ventrale Intermedio del Talamo (VIM), il Globo Pallido Interno (GPi) ed il subtalamo (SubThalamic Nucleus - STN). Il modello animale con 1-methyl-4-phenyl-<sup>1,2,3,6</sup>-tetrahydropyridine (MPTP) per la MP ha evidenziato che la stimolazione del GPi hanno la stessa efficacia<sup>14,15</sup>: i dati sull'uomo appaiono confermare il risultato sia sulle forme idiopatiche che genetiche di malattia.<sup>16-18</sup> La DBS sul VIM è stata abbandonata perché utile solo per il tremore. L'effetto a lungo termine è altresì documentato fino a follow-up di oltre 10 anni.<sup>19,20</sup> Gli studi sulla DBS per il trattamento della MP hanno mostrato nel breve e medio termine un miglioramento significativo dei sintomi motori (bradicinesia, tremore e rigidità pari al 40-80%), di alcuni sintomi non motori (incontinenza da urgenza, dolore, parestesie), della disabilità ed una riduzione della terapia farmacologica.<sup>19-21</sup>

Vengono, generalmente, utilizzate frequenze di stimolazione comprese tra 120 e 210 Hz, durata dell'impulso di 60-90 microsec ed ampiezze di 1-4 Volt. Nel lungo termine la disabilità peggiora nuovamente per l'emergere di sintomi assiali e possibili sintomi cognitivi scar-

samente influenzati dalla terapia combinata neurochirurgica e farmacologica, nonostante il continuo ottimo controllo dei sintomi segmentali. Recentemente, la ricerca traslazionale ha identificato il nucleo peduncolopontino (PPN) come potenziale nuovo target per il trattamento dei sintomi assiali della MP.<sup>22,23</sup>

Il target maggiormente utilizzato per la distonia ed il torcicollo spasmodico è il GPi. Tuttavia, i parametri utilizzati per la distonia differiscono da quelli per la MP, per una ampiezza di impulso maggiore (200-400 microsec) e tensione più elevate (tipicamente tra 2.2 e 7 V), portando ad un rapido consumo della batteria: studi in cieco hanno misurato un miglioramento pari al 52% della distonia dopo DBS del GPi in un follow-up di 12 mesi.<sup>24-25</sup>

Per il tremore essenziale di solito si raggiunge con la DBS il nucleo intermedio ventrale del talamo (Vim), mentre per il tremore nella MP è preferibile il STN.<sup>26-27</sup>

Effetti a lungo termine di DBS in VIM hanno evidenziato una riduzione media del tremore di oltre l'80% nella maggior parte dei pazienti. Rispetto alla talamotomia, l'intervento è bilaterale e ha minori eventi avversi.<sup>28</sup>

### Epilessia farmaco-resistente

L'epilessia colpisce circa l'1% della popolazione mondiale.

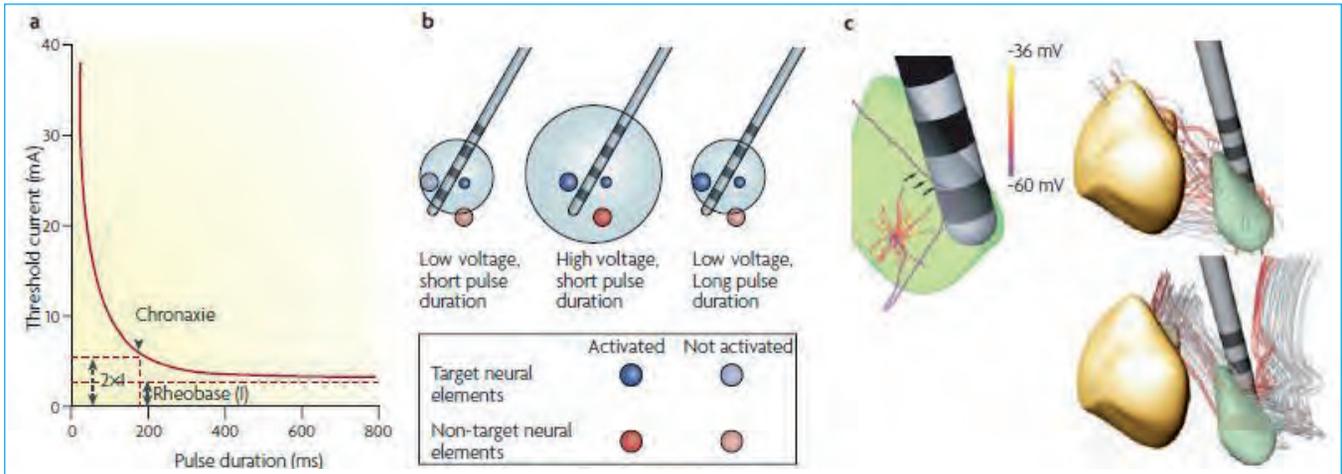


Figura 3. Principi elettrofisiologici della DBS. a) Il grafico illustra la relazione non lineare tra durata dell'impulso e corrente soglia necessaria a stimolare un elemento neurale: mediante tale relazione si identificano la reobase e la cronassia (vedi testo). (b) Effetti pratici della relazione tra voltaggio e durata dell'impulso rispetto agli elementi neurali circostanti un elettrodo che presenti 4 contatti (barre grigie): i pallini sono elementi neurali target (blu) o non target (rossi). Il colore brillante indica che sono stati attivati. Qualora vengano attivati elementi che non avrebbero dovuto essere target della stimolazione possono verificarsi effetti collaterali. (c) Modello di interazione tra GPi (in giallo) e subtalamo (in verde) sottoposto a neurostimolazione. La figura a sinistra mostra come i potenziali extracellulari generati dall'elettrodo inducano una polarizzazione transmembrana lungo l'assone di un neurone di proiezione subtalamica. I segmenti neurali sono colorati secondo il loro potenziale transmembrana al momento della comparsa di un impulso con stimolo sotto-soglia. Le frecce indicano i nodi di Ranvier depolarizzati. Le due figure di destra mostrano l'attivazione neurale (rosso) a livello degli assoni STN (in alto) e delle fibre del GPi (in basso) durante una DBS clinicamente efficace. Gli assoni che non rispondono sono di colore grigio. Le immagini mostrano come la stimolazione subtalamica può provocare la diffusione dell'attivazione agli assoni subtalamici e contestualmente alle fibre del GPi, le quali a loro volta possono generare cambiamenti specifici nell'attività oscillatoria neurale tra la corteccia e gangli della base. (da Kringsbach ML, Jenkinson N, Owen SL, Aziz TZ. 2007)

Anche se esistono molti farmaci efficaci, circa il 30% dei pazienti presenta una sindrome intrattabile per resistenza o effetti collaterali. Questa condizione si associa ad una persistente severa disabilità personale e sociale. Per questa popolazione, la terapia chirurgica è indicata. Il trattamento chirurgico più efficace è quello resettivo, nel sottogruppo di pazienti appropriato.<sup>23,30</sup> Per i pazienti ritenuti non candidabili alla chirurgia resettiva, tuttavia, la neurosti-

	Indicazioni/compatibilità	Controindicazioni	Note
<b>DIAGNOSI</b>	Diagnosi Probabile MP	Parkinsonismi atipici	UKBBcr; Gelb '99
<b>DURATA MALATTIA</b>	≥ 5 anni		
<b>ETÀ</b>	<70 anni ?		Comorbidità, ↑ Rischi
<b>SEVERITÀ MALATTIA</b>	STADIO CLINICO sec Hoehn & Yahr ('67) _ UPDRS III score/ UPDRS II ? La severità della malattia è correlata all'outcome e alla disabilità		No consensus su specifica scala di valutazione e sul CUT-OFF. La disabilità è influenzata da fattori personali e ambientali
<b>RISPOSTA A LEVODOPA</b>	>30% UPDRS III (tremore = eccezione)	Disordini motori non L-dopa responsivi	Effetto clinico della levodopa (LEVODOPA CHALLENGE) predittore dell'effetto della STN-S
<b>ABILITA' COGNITIVE</b>	Sdr disesecutiva lieve ? MCI?	Demenza	No consensus su test
<b>CONDIZIONE EMOTIVO/COMPORMENTALE</b>	Depressione lieve, sdr psicotiche gestite con bassi dosaggi di neurolettici o sospendendo dopaminoagonisti	Condizioni psichiatriche gravi ed instabili, depressione maggiore	No consensus su criteri di esclusione
<b>NEUROIMAGING</b>	RMN encefalo	Atrofia cerebrale severa, vasculopatia cerebrale	OK per Meningiomi non sintomatici (Broggi '01)
<b>COMORBIDITA'</b>		Demenza .Patologie che limitino l'aspettativa di vita.	

Tabella 1. A: criteri di eleggibilità per la DBS nella Malattia di Parkinson.

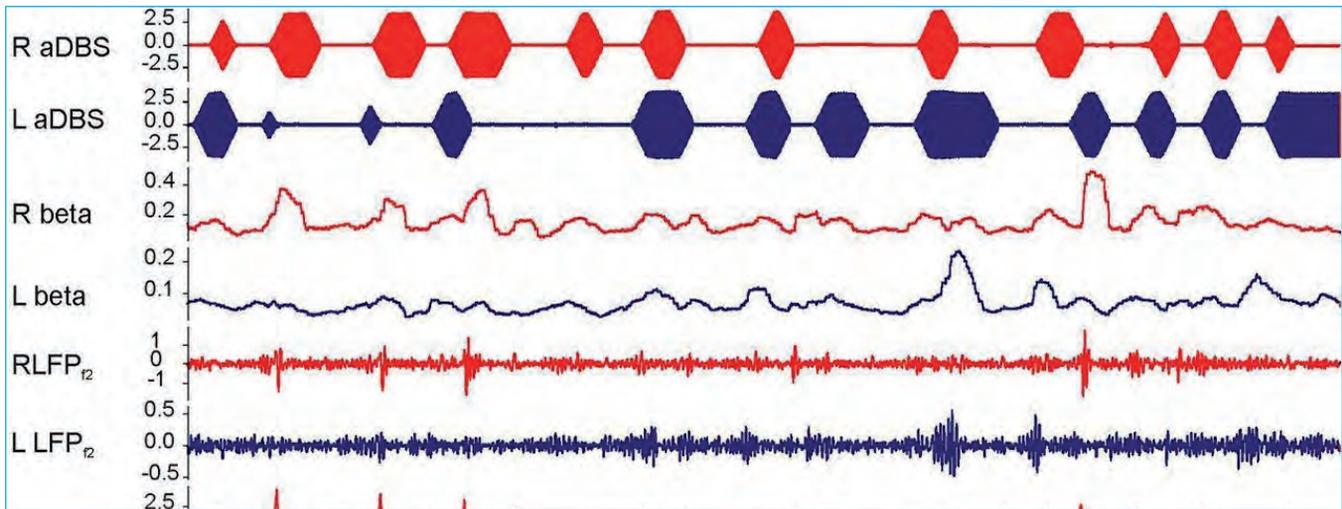


Figura 4. Screen shot di 15 secondi di adaptive deep brain stimulation (aDBS) bilaterale in un paziente. Si noti la risposta degli elettrodi all'attivazione corticale (onde beta) e sottocorticale (LFP) omolaterale. (By Simon Little et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry doi:10.1136/jnnp-2015-310972).<sup>42</sup> Legenda: R/L aDBS stimolo a destra o sinistra; R/L: beta onde beta registrate a destra o sinistra; R/L LFP 12/11: 12 e 11 local field potential registrato a destra e sinistra rispettivamente

molazione del sistema nervoso centrale o periferico è ipotizzabile. Questo metodo ha diversi potenziali vantaggi rispetto alla chirurgia resettiva: (1) è reversibile, nel senso che la maggior parte degli effetti negativi può essere controllato interrompendo o cambiando parametri di stimolazione; (2) è regolabile

e una vasta gamma di impostazioni possono essere modificate in base alle esigenze di ogni paziente; (3) una molteplicità di foci può essere influenzato da un singolo target; e (4) i foci che non possono essere rimossi in modo sicuro possono essere stimolati. Nonostante questi vantaggi, il ruolo di neuromodula-

zione per trattare l'epilessia non è ancora chiaro, perché il risultato di queste procedure varia tra i pazienti e gli studi.<sup>30-32</sup>

Benché tentativi di controllare sintomi neurologici con l'elettricità si rinvergono sin da un passato lontano, la prima prova di neurostimolazione cronica per trattare l'epilessia è

Target	Possibili meccanismi neurof.	Dimensione effetto clin. % riduzione delle crisi (n. sogg.)	Referenze
<b>Cervelletto</b>	Stimolazione delle fibre cerebellari efferenti GABAergiche	0-50% dell'80% dei pazienti (27)	Van Buren (1978) Velasco (2005)
<b>Nucleo centromediano del talamo</b>	Corticale mediante la stimolazione delle proiezioni cortico-talamiche.	>50% del 50-90% dei pazienti (25)	Fisher (1992) Velasco (2000)
<b>Nucleo anteriore del talamo</b>	Corticale mediante la stimolazione delle proiezioni cortico-talamiche.	>40% (mediana) (110)	Fisher (2010) (studio SANTE)
<b>Nucleo Subtalamico</b>	Aumento della scarica in SNr (GABAergica) mediante la stimolazione delle vie glutammatergiche del STN	50-80% in 4/5 soggetti arruolati (5)	Lado (2003) Capecci (2003)
<b>Nucleo Caudato</b>	Inibizione corticale		Oakley (1982)
<b>Ippocampo</b>	Modulazione diretta del network del focus	15% ->50% in tutto il campione (4)	Tellez-Zenteno (2006) Velasco (2007)
<b>Stimolazione corticale</b>	Modulazione diretta del network del focus		Parrent (2006)
<b>Ipotalamo posteriore e tratto mammillo-talamico</b>	Desincronizzazione dell'attività ippocampale e modulazione del network del sito epilettico	>50% enlla maggioranza dei soggetti	Velasco (2000)

Tabella 2. target studiati nella DBS per l'epilessia farmaco-resistente. Possibili meccanismi neurofisiologici e risultati ( crisi media/mediana per campione). Modificato da Krishna et al 2016

stato eseguito nel 1958 da Cooper et al,<sup>3</sup> quali hanno riferito di una riduzione della frequenza delle crisi dopo la stimolazione del cervelletto a livello del lobo anteriore. Da allora in poi, sono state condotte diverse sperimentazioni mediante DBS a livello di: nucleo centromediano del talamo, nucleo anteriore del talamo, nucleo caudato, subtalamo, corpo mammillare, complesso amigdaloippocampale, locus coeruleus e più recentemente il tratto mammillotalamico.<sup>32,33</sup> Nella tabella 2 sono riportate i possibili meccanismi neurofisiologici correlati alla scelta del target ed i risultati in termini di riduzione delle crisi (media/mediana) per campione.

### DBS per disturbi non motori ed affettivi

La ricerca dei target e la valutazione d'efficacia della DBS per il trattamento dei disturbi affettivi e del dolore (depressione, disturbo ossessivo-compulsivo, sindrome di Tourette, dolore cronico e cefalea a grappolo) sono state finora basate principalmente su tentativi sull'uomo, poiché esistono pochi modelli animali per questi disturbi. Tuttavia, il modello 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina modello (MPTP) può essere utile per studiare anche gli effetti della DBS in alcuni disturbi affettivi, perché molte delle strutture cerebrali colpite in questo modello sono implicate nei disturbi affettivi. Questo è anche stato evidenziato dal fatto che la depressione grave può essere reversibilmente indotta dalla DBS sull'STN nella MP.<sup>34</sup>

La DBS per il trattamento del dolore cronico è stata usata per oltre 50 anni<sup>35</sup> con l'ipotalamo come target. Target più efficaci risultarono apparentemente il talamo periventricolare /grigio periacqueduttale (PVG / PAG).<sup>36</sup> Tuttavia, dopo due studi clinici controllati falliti e l'assenza dell'approvazione della FDA per la DBS in queste regioni cerebrali, gli impianti si sono ridotti

significativamente.

I target selezionati per il trattamento della depressione includono il peduncolo inferiore del talamo e la corteccia cingolata subgenuale. La DBS per il trattamento del disturbo ossessivo-compulsivo può coinvolgere il braccio anteriore della capsula interna, il cingolato anteriore e le aree associative dello striato: i risultati preliminari sembrano decisamente incoraggianti.<sup>37</sup> Recentemente è stata proposta la stimolazione dell'ipotalamo in caso di obesità refrattaria e grave.

La DBS di talamo, globus pallidus internus (parte posteroventrolaterale e anteromediale), braccio anteriore della capsula interna e nucleus accumbens, è stata segnalata nel trattamento della sindrome di Tourette.<sup>38</sup>

Le implicazioni etiche della DBS per il trattamento dei disturbi affettivi dovrebbero essere considerate con attenzione anche se va ricordato che la DBS è reversibile, in linea di principio.<sup>39</sup>

Le procedure stereotassiche, in generale, portano comunque con sé un rischio significativo emorragico, pari al 1,0-2,5%, tale da farle diventare risorse terapeutiche di secondo livello. Altre possibili complicanze comprendono quelle relative all'hardware, quali dislocazione, rottura ed infezioni. Il tasso di infezione è uguale a quella di altre procedure chirurgiche, ma può rendere necessario l'espanto dello stimolatore.<sup>40</sup> Effetti collaterali stimolazione indotta, come parestesie, contrazioni toniche muscolari, discinesie ed atassia sono riportate per i diversi target, così come disturbi comportamentali ed emotivi, aggressività, riso, depressione, mania.<sup>41</sup>

## PROSPETTIVE FUTURE

La ricerca nel campo della DBS è in grande evoluzione, da una parte perché non sono

ancora chiarite le basi neurofisiologiche di funzionamento e l'entità dell'effetto clinico, dall'altra perché è evidente che i dispositivi disponibili hanno una tecnologia ferma a 25 anni fa. Le prospettive di ricerca pertanto dovrebbero affrontare i seguenti ambiti:

### Aspetti neurofisiologici e clinici:

1. Comprensione del meccanismo d'azione
2. Definizione di Evidenze d'efficacia
3. Nuovi targets
4. Nuovi obiettivi di trattamento

### Innovazione tecnologica dei sistemi impiantabili:

1. Miniaturizzazione
2. Wireless
3. Stimolazione on demand

Una delle scommesse più importanti che si inizia ad affrontare è quella relativa alla creazione di *Adaptive closed loop stimulators*: ovvero, sistemi di stimolazione che lavorino in un circuito chiuso in risposta a stimoli cerebrali. Questa possibilità dipende dalla conoscenza dei biomarcatori funzionali d'attività: ovvero di quei segnali che un elettrodo può registrare e che rappresentano la risposta di un sistema neuronale ad una stimolazione. La ricerca dei biomarcatori di funzione rappresenta la prima fase di un progetto mirato ad un sistema di neuromodulazione personalizzata. Lo studio dei *local field potential* ha fornito i biomarcatori che sono stati implementati nella recente pubblicazione di Little et al 2015 dove un sistema di *Adaptive Deep Brain Stimulation* è stato sperimentato in 4 pazienti con beneficio.<sup>42</sup> Un esempio di funzionamento del sistema è illustrato nella figura 4.

### Bibliografia

1. Sironi VA. Origin and evolution of deep brain stimulation. *Front Integr Neurosci.* 2011 18;5:42.
2. Delgado, J., Hamlin, H., and Chapman, W. (1952). Technique of intracranial electrode placement for recording and stimulation and its possible thera-

- peutic value in psychotic patients. *Confin Neurol* 12,315–319.
3. Cooper IS. *Cerebellar Stimulation in Man*. New York: Raven Press (1978).
  4. Kringelbach ML, Jenkinson N, Owen SL, Aziz TZ. Translational principles of deep brain stimulation. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:623–35.
  5. Volkmann, J., Herzog, J., Kopper, F. & Deuschl, G. Introduction to the programming of deep brain stimulators. *Mov. Disord.* 17, S181–S187 (2002).
  6. Brown, P. et al. Effects of stimulation of the subthalamic area on oscillatory pallidal activity in Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 188, 480–490 (2004).
  7. Windels, F. et al. Effects of high frequency stimulation of subthalamic nucleus on extracellular glutamate and GABA in substantia nigra and globus pallidus in the normal rat. *Eur. J. Neurosci.* 12, 4141–4146 (2000).
  8. Ranck, J. B. Jr. Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. *Brain Res.* 98, 417–440 (1975).
  9. McIntyre, C. C., Mori, S., Sherman, D. L., Thakor, N. V. & Vitek, J. L. Electric field and stimulating influence generated by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Clin. Neurophysiol.* 115, 589–595 (2004).
  10. Holsheimer, J., Demeulemeester, H., Nuttin, B. & de Sutter, P. Identification of the target neuronal elements in electrical deep brain stimulation. *Eur. J. Neurosci.* 12, 4573–4577 (2000).
  11. Dostrovsky, J. O. et al. Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *J. Neurophysiol.* 84, 570–574 (2000).
  12. Pralong, E. et al. Effect of deep brain stimulation of GPI on neuronal activity of the thalamic nucleus ventralis oralis in a dystonic patient. *Neurophysiol. Clin.* 33, 169–173 (2003).
  13. Boulet, S. et al. Subthalamic stimulation-induced forelimb dyskinesias are linked to an increase in glutamate levels in the substantia nigra pars reticulata. *J. Neurosci.* 26, 10768–10776 (2006).
  14. Bergman, H., Wichmann, T. & DeLong, M. R. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 249, 1436–1438 (1990).
  15. Aziz, T. Z., Peggs, D., Sambrook, M. A. & Crossman, A. R. Lesion of the subthalamic nucleus for the alleviation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism in the primate. *Mov. Disord* 6, 288–292 (1991).
  16. Limousin, P. et al. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 345, 91–95 (1995).
  17. Capecchi M, Passamonti L, Annesi F, Annesi G, Bellesi M, Candiano IC, Ricciuti R, Iacoangeli M, Scerrati M, Zappia M, Tarantini P, De Marco EV, Civitelli D, Carri-deo S, Provinciali L, Ceravolo MG, Quattrone A. Chronic bilateral subthalamic deep brain stimulation in a patient with homozygous deletion in the parkin gene. *Mov Disord.* 2004 Dec;19(12):1450–2.
  18. Odekerken VJ, Boel JA, Schmand BA, de Haan RJ, Figees M, van den Munckhof P, Schuurman PR, de Bie RM; NSTAPS study group. GPI vs STN deep brain stimulation for Parkinson disease: Three-year follow-up. *Neurology.* 2016
  19. Moro E, Lozano AM, Pollak P, Agid Y, Rehnrona S, Volkmann J, Kulisevsky J, Obeso JA, Albanese A, Hariz MI, Quinn NP, Speelman JD, Benabid AL, Fraix V, Mendes A, Welter ML, Houeto JL, Cornu P, Dormont D, Tornqvist AL, Ekberg R, Schnitzler A, Timmermann L, Wojtecki L, Gironell A, Rodriguez-Oroz MC, Guridi J, Bentivoglio AR, Contarino MF, Romito L, Scerrati M, Janssens M, Lang AE. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010 Apr 15;25(5):578–86.
  20. Rizzone MG, Fasano A, Daniele A, Zibetti M, Merola A, Rizzi L, Piano C, Piccinini C, Romito LM, Lopiano L, Albanese A. Long-term outcome of subthalamic nucleus DBS in Parkinson's disease: from the advanced phase towards the late stage of the disease? *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 Apr;20(4):376–81.
  21. Capecchi M, Ricciuti RA, Burini D, Bombace VG, Provinciali L, Iacoangeli M, Scerrati M, Ceravolo MG. Functional improvement after subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a non-equivalent controlled study with 12–24 month follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 Jun;76(6):769–74.
  22. Jenkinson, N., Nandi, D., Aziz, T. Z. & Stein, J. F. Pedunculopontine nucleus: a new target for deep brain stimulation for akinesia. *Neuroreport* 16, 1875–1876 (2005).
  23. Jenkinson, N., Nandi, D., Oram, R., Stein, J. F. & Aziz, T. Z. Pedunculopontine nucleus electric stimulation alleviates akinesia independently of dopaminergic mechanisms. *Neuroreport* 17, 639–641 (2006).
  24. Kumar, R., Dagher, A., Hutchison, W. D., Lang, A. E. & Lozano, A. M. Globus pallidus deep brain stimulation for generalised dystonia: clinical and PET investigation. *Neurology* 53, 871–874 (1999).
  25. Bittar, R. G. et al. Deep brain stimulation for generalised dystonia and spasmodic torticollis. *J. Clin. Neurosci.* 2005; 12: 12–16 .
  26. Krack, P., Pollak, P., Limousin, P., Benazzouz, A. & Benabid, A. L. Stimulation of subthalamic nucleus alleviates tremor in Parkinson's disease. 1997; *Lancet* 350, 1675.
  27. Sydow, O., Thobois, S., Alesch, F. & Speelman, J. D. Multicentre European study of thalamic stimulation in essential tremor: a six year follow up. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 74, 1387–1391 (2003).
  28. Schuurman, P. R. et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342, 461–468
  29. Guerrini R, Scerrati M, Rubboli G, Esposito V, Colicchio G, Cossu M, Marras CE, Tassi L, Tinuper P, Paola Canevini M, Quarato P, Giordano F, Granata T, Villani F, Giulioni M, Scarpa P, Barbieri V, Bottini G, Del Sole A, Vatti G, Spreafico R, Lo Russo G; Commission for Epilepsy Surgery of the Italian League Against Epilepsy. Overview of presurgical assessment and surgical treatment of epilepsy from the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 2013 Oct;54 Suppl 7:35–48. doi: 10.1111/epi.12308. Review.
  30. Sakas DE, Krauss JK, Schramm J, Scerrati M, Reulen HJ, Cunha E Sá M, van Loon J, Nuttin B, Gonçalves-Ferreira A, Regis J, Van Roost D. Training charter in epilepsy surgery added competence. *Acta Neurochir (Wien).* 2013 Sep;155(9):1725–9; discussion 1729. doi: 10.1007/s00701-013-1758-1.
  31. Marras CE, Canevini MP, Colicchio G, Guerrini R, Rubboli G, Scerrati M, Spreafico R, Tassi L, LoRusso G, Tinuper P; Commission on Epilepsy Surgery of the Italian League Against Epilepsy. Health Technology Assessment report on the presurgical evaluation and surgical treatment of drug-resistant epilepsy. *Epilepsia.* 2013 Oct;54 Suppl 7:49–58. doi: 10.1111/epi.12309. Review
  32. Krishna V, Sammartino F, King NK, So RQ, Wennberg R. Neuromodulation for Epilepsy. *Neurosurg Clin N Am.* 2016 Jan;27(1):123–31. doi: 10.1016/j.nec.2015.08.010.
  33. Capecchi M, Ricciuti RA, Ortenzi A, Paggi A, Durazzi V, Rychlicki F, Provinciali L, Scerrati M, Ceravolo MG. Chronic bilateral subthalamic stimulation after anterior callosotomy in drug-resistant epilepsy: long-term clinical and functional outcome of two cases. *Epilepsy Res.* 2012 Feb;98(2–3):135–9. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2011.08.017. Epub 2011 Oct 1.
  34. Bejjani BP et al. Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation. *N. Engl. J. Med.* 340, 1476–1480 (1999).
  35. Pool JL, Clark, WD, Hudson, P & Lombardo M. in *Hypothalamic–Hypophysial Interrelationships* (eds Fields, W. S., Guillemin, R. & Carton, C. A.) 114–124 (Charles C. Thomas Ltd, Illinois USA, 1956).
  36. Richardson, D. E. & Akil, H. Long term results of periventricular gray self-stimulation. *Neurosurgery* 1, 199–202 (1977).
  37. Brown LT, Mikell CB, Youngerman BE, Zhang Y, McKhann GM 2nd, Sheth SA. Dorsal anterior cingulotomy and anterior capsulotomy for severe, refractory obsessive-compulsive disorder: a systematic review of observational studies. *J Neurosurg.* 2016 Jan;124(1):77–89. doi: 10.3171/2015.
  38. Baldermann JC, Schüller T, Huys D, Becker I, Timmermann L, Jessen F, Visser-Vandewalle V, Kuhn J. Deep Brain Stimulation for Tourette-Syndrome: A Systematic Review and Meta Brain Topogr. 2014 Jan;27(1):33–45. doi: 10.1007/s10548-013-0296-8. Epub 2013 Jun 4.
  39. Cabrera LY, Evans EL, Hamilton RH. Ethics of the electrified mind: defining issues and perspectives on the principled use of brain stimulation in medical research and clinical care. *Brain Stimul.* 2015 Dec 29. pii: S1935–861X(15)01227–9. doi: 10.1016/j.brs.2015.11.005.
  40. Doshi PK. Long-term surgical and hardware-related complications of deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2011;89(2):89–95. doi: 10.1159/000323372.
  41. Jahanshahi M, Obeso I, Baunez C, Alegre M, Krack P. Parkinson's disease, the subthalamic nucleus, inhibition, and impulsivity. *Mov Disord.* 2015 Feb;30(2):128–40. doi: 10.1002/mds.26049.
  42. Little S, Beudel M, Zrinzo L, Foltynie T, Limousin P, Hariz M, Neal S, Cheeran B, Cagnan H, Grätwick J, Aziz TZ, Pogonyan A, Brown P. Bilateral adaptive deep brain stimulation is effective in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015 doi:10.1136/jnnp-2015-310972

## ELECTRIFIED MIND /3

### La stimolazione cerebrale non invasiva per lo studio della neuroplasticità e la promozione del recupero post-lesione celebrale

Elisa Andrenelli  
Marianna Capecci  
Maria Gabriella Ceravolo

Clinica di Neuroriabilitazione  
Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica – UNIVPM

La neuroplasticità è il processo mediante il quale il sistema nervoso codifica, elabora e tesauroizza le esperienze, apprendendo nuovi comportamenti: esso consiste nel cambiamento dei network neuronali esistenti, per aggiunta o modifica della rete sinaptica in risposta a stimoli sensoriali e alla loro integrazione sensorimotoria. La neuroplasticità comprende una vasta gamma di meccanismi strutturali e fisiologici tra cui la sinaptogenesi, la neurogenesi, lo sprouting neuronale, e il potenziamento delle sinapsi, ognuno dei quali può portare al rafforzamento, al recupero o alla formazione di circuiti neuronali<sup>1</sup>. In ogni caso, si tratta di un fenomeno necessario per l'apprendimento e la memoria, nonché potenzialmente in grado di determinare il compenso di deficit insorti secondariamente ad una lesione. Sebbene la maggior parte degli studi sulla plasticità neuronale siano stati effettuati su preparati animali, nell'ultimo decennio sono state sviluppate diverse metodiche neurofisiologiche, non invasive, attraverso le quali si è riusciti a studiare tale processo a livello della corteccia umana<sup>2</sup>. Le metodiche in discussione sono rappresentate dalla Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) e dalla Stimolazione transcranica a Corrente Diretta (tDCS). Entrambe le tec-

niche sono in grado di modulare la corteccia cerebrale, in maniera indolore, per via transcranica e di indurre, attraverso l'applicazione di specifici protocolli di condizionamento, modificazioni della plasticità, valutabili attraverso le variazioni di ampiezza dei potenziali motori evocati e di durata del periodo silente corticale. La stimolazione cerebrale non invasiva è uno strumento di uso consolidato nel campo delle neuroscienze e diversi gruppi di ricerca hanno cominciato a sfruttarne il potenziale non solo diagnostico ma anche terapeutico<sup>3</sup>.

#### LA STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA (TMS)

La TMS si basa sul principio di induzione elettromagnetica di Faraday. Faraday ha mostrato come una corrente elettrica che attraversa una bobina sia in grado di indurre una corrente in una bobina posta nelle vicinanze, attraverso la generazione di un campo magnetico. Analogamente, la TMS, applicata sullo scalpo, genera un piccolo campo magnetico, che è in grado di indurre un flusso di corrente nel tessuto cerebrale sottostante. Il campo elettrico indotto dalla TMS è capace di modificare temporaneamente l'attività delle cellule nervose e attivare le vie motorie discendenti

consentendo la registrazione elettromiografica di un potenziale evocato motorio (MEP). In breve, la TMS può essere usata per indurre un'alterazione temporanea della normale attività cerebrale in una zona relativamente ristretta del cervello (Figura 1). Applicata nel 1985 con scopi di ricerca sulla corteccia motoria umana e sulle vie cortico-spinali, tale metodica permette di verificare l'integrità funzionale delle vie motorie centrali e studiare la localizzazione e le connessioni tra aree corticali, consentendo la riproduzione di mappe di rappresentazione del movimento<sup>4</sup>. L'uso della TMS ha permesso inoltre di studiare la fisiopatologia di numerose malattie neurologiche ed in particolar modo dei disordini nel movimento<sup>5,6,7,8</sup>. In aggiunta, nell'ultima decade, la TMS è stata utilizzata proprio come strumento per lo studio della plasticità in ambito neuroriabilitativo corticale<sup>9,10</sup>. In letteratura sono molteplici gli esempi di uso della TMS per il trattamento della depressione<sup>11</sup>, di allucinazioni nel disturbo schizofrenico<sup>12</sup>, delle distonie occupazionali<sup>13</sup>, delle complicanze motorie nella malattia di Parkinson<sup>14</sup>, degli esiti dell'ictus cerebri<sup>15</sup>, dell'epilessia farmacoresistente<sup>16</sup>. La TMS può essere erogata con stimolo singolo,

a coppie di stimoli o con stimoli ripetitivi. La prima modalità, che viene utilizzata soprattutto nella diagnostica neurofisiologica, è quella che permette di elaborare mappe della corteccia motoria e di studiare le vie di conduzione motorie all'interno del sistema nervoso centrale. Le altre due metodiche sono prevalentemente usate in ricerca e permettono di studiare i parametri di facilitazione e inibizione corticale, analizzare

le interazioni cortico-corticali e modulare l'eccitabilità corticale cambiando l'ampiezza dei potenziali evocati motori per un periodo di tempo variabile da millisecondi a secondi (short term plasticity) o da secondi a minuti/ore (long term plasticity)<sup>17</sup>. La plasticità espressa come Long-Term Potentiation (LTP) in caso di eccitazione neuronale e Long-Term Depression (LTD) in caso di inibizione, è caratterizzata da un persistente au-

mento o decremento della trasmissione sinaptica e può essere indotta da un treno di stimoli (TMS ripetitiva\_rTMS). L'rTMS consiste proprio nell'applicazione di treni di stimolo magnetici a frequenza variabili (1-50 Hz) capaci di modificare a lungo termine l'eccitabilità delle aree stimulate e di aree lontane dal sito di stimolazione ma connesse ad esso funzionalmente<sup>18</sup>. Frequenze inferiori a 3Hz risultano inibitorie per le aree corticali, mentre frequenze superiori a 3 Hz determinano un incremento dell'eccitabilità corticale. Tale tecnica ha fornito un nuovo approccio per lo studio della plasticità corticale in vivo e delle connessioni reciproche fra differenti aree corticali nonché uno strumento terapeutico nel trattamento di malattie neuropsichiatriche e di tutte le condizioni che si associano a un'alterata eccitabilità o funzione di una parte del sistema nervoso centrale. E' possibile indurre modificazioni tipo-LTP nella corteccia motoria umana (M1) mediante un protocollo sperimentale validato conosciuto come "Stimolazione Associativa" (Paired Associative Stimulation, PAS)<sup>9</sup>. Tale protocollo consiste nella stimolazione del nervo mediano a bassa frequenza accoppiata alla Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) sulla corteccia motoria primaria controlaterale ad un intervallo interstimolo di circa 25 ms, per aumentare l'eccitabilità corticale, e ad un intervallo di circa 10 ms, per deprimere l'eccitabilità corticale. I cambiamenti nell'eccitabilità corticale indotti dal PAS sono rapidi, durano per almeno un'ora, sono topograficamente specifici riscontrandosi esclusivamente nei muscoli innervati dal mediano, e sono annullati dal destrometorfano (antagonista dei recettori NMDA) o dalla nimodipina (antagonista dei canali voltaggio dipendenti di tipo L del calcio). Sulla base di questo profilo fisiologico e far-

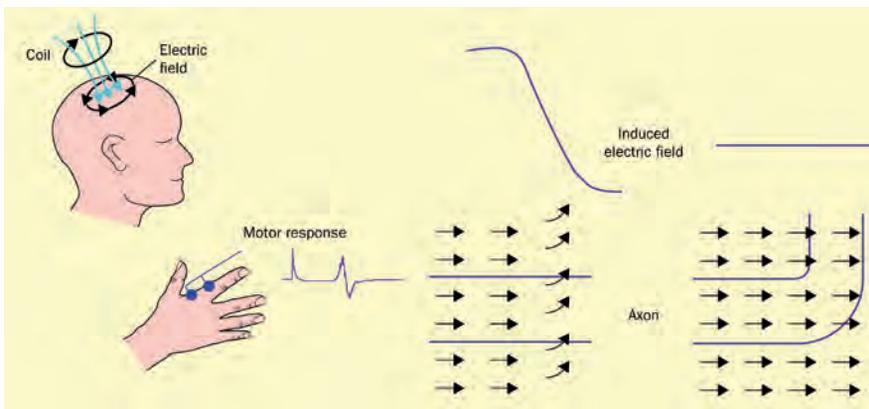


Figura 1. TMS\_Principi di funzionamento. A sinistra: la corrente che scorre nel coil genera un campo magnetico che induce una corrente elettrica nel tessuto cerebrale, in direzione opposta. Sotto si nota il potenziale evocato motorio (MEP) registrato da elettrodi montati sul muscolo 1° interosseo della mano destra. Al centro: illustrazione schematica del flusso di corrente causato dal campo elettrico che si modifica lungo la fibra nervosa generando una corrente transmembrana. A destra: decorso tortuoso di un nervo dove la corrente prosegue in linea retta attraversando la fibra per generare una corrente transmembrana [Kobayashi M and Pascual-Leone A, Lancet Neurology 2003<sup>18</sup>]

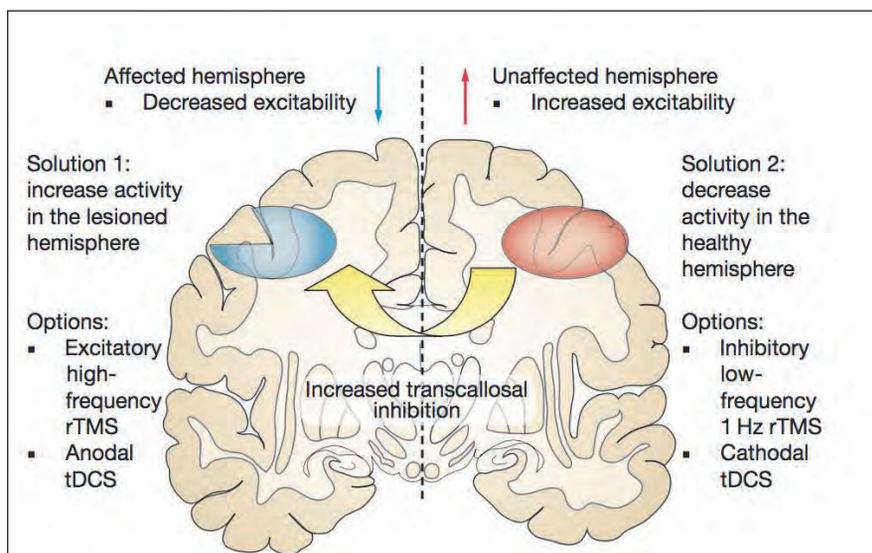


Figura 2. Stimolazione cerebrale non invasiva nell' ictus. Dopo un ictus, vi è un aumento dell'attività nell'emisfero sano (area rossa) e una riduzione dell'attività nell'emisfero lesso (area blu) come risultato di un aumento dell'inibizione transcallosale (freccia gialla) dal lato sano a quello lesso. In questi casi, aumentando l'eccitabilità dell'emisfero lesso (rTMS ad alta frequenza o tDCS anodica) o inibendo l'emisfero sano (rTMS a bassa frequenza o tDCS catodica), è possibile favorire il recupero della funzione motoria [Felipe Fregni and Alvaro Pascual-Leone 2007<sup>3</sup>]

macologico, si può affermare che un meccanismo tipo LTP-LTD sottenda le modificazioni dell'eccitabilità corticale indotte dal PAS. La rTMS, tuttavia, è una metodica relativamente costosa, che richiede ambiente e personale specializzate, e che difficilmente potrà trovare una diffusione capillare tale da renderla idonea a un'applicazione clinica di routine.

### LA STIMOLAZIONE TRANSCRANICA A CORRENTE DIRETTA (TDCS)

La tDCS consiste nell'erogazione da parte di due elettrodi posizionati sullo scalpo di una corrente elettrica continua a bassa intensità (<2.5 mA) che induce alterazioni dei potenziali di membrana a riposo nel

nodo che può produrre effetti anche prolungati sul funzionamento delle cellule nervose. La modulazione dell'eccitabilità neuronale, può persistere per un tempo variabile dopo l'interruzione della corrente stessa e dipende da alcuni parametri tra cui la polarità dell'elettrodo stimolante. L'eccitabilità corticale decrementa dopo l'applicazione di una corrente catodica e incrementa dopo l'applicazione di una corrente anodica. I cambiamenti di eccitabilità corticale indotti dalla tDCS possono essere rilevati sia avvalendosi dell'uso della TMS, sia valutando l'attività elettroencefalografica. Studi recenti indicano che la tDCS può essere impiegata anche per modulare in modo non invasivo l'eccitabilità del midollo spinale e del cervel-

non determinando infatti flussi transtoracici di corrente. Nei montaggi extracefalici, l'intensità di corrente erogata (<2 mA) rientra comunque nei limiti di sicurezza ottenuti dai modelli sperimentali specifici. In questo caso non sono tuttavia ancora disponibili dati in pazienti cardiopatici. La sicurezza, la semplicità, il basso costo e l'entità dei cambiamenti di eccitabilità indotti rendono attualmente la tDCS una metodica di neuromodulazione non invasiva particolarmente adatta alle applicazioni cliniche e terapeutiche in neuroriabilitazione.

### APPLICAZIONI CLINICHE

La stimolazione cerebrale non invasiva, magnetica ripetitiva (rTMS) e con corrente elettrica continua (tDCS), può facilitare la riorganizzazione centrale postlesionale e favorirne il recupero. Rispetto alla rTMS, la tDCS si sta recentemente affermando per la semplicità di utilizzo, il basso costo, l'assenza di effetti collaterali significativi, la trasportabilità e la persistenza dei risultati. La TMS in riabilitazione è utilizzata più come strumento di valutazione del cambiamento dell'eccitabilità corticale. Le applicazioni in neuroriabilitazione riguardano il trattamento degli esiti di ictus, dalla compromissione motoria ai disturbi cognitivi e del linguaggio fino alla disfagia, e il trattamento dei disturbi del movimento in particolare la malattia di Parkinson (MP). Per quanto riguarda la riabilitazione degli esiti di ictus la maggior parte degli studi scientifici fa riferimento al recupero motorio e al recupero del linguaggio. L'applicazione della tDCS nel recupero motorio dell'arto superiore post-ictus si basa principalmente sul concetto di competizione interemisferica tra le cortecce motorie ipsilesionale e controlaterale. A seguito della lesione si osserva un'inibizione della corteccia motoria lesa e una disin-

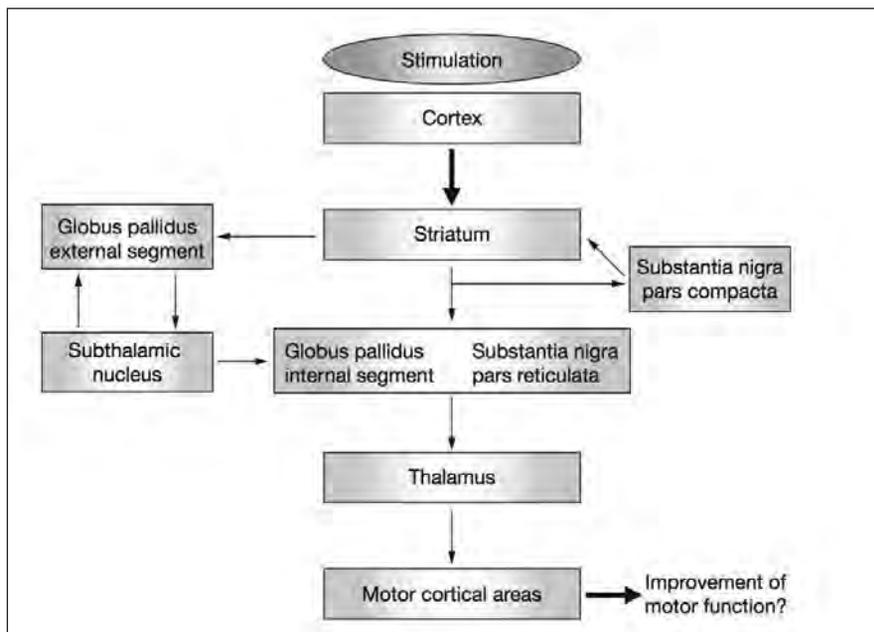


Figura 3. Stimolazione cerebrale non invasiva nella Malattia di Parkinson. Il diagramma mostra un modello di alterato network dei gangli della base. La modulazione della corteccia motoria primaria implica la modulazione dei gangli della base che si può tradurre in miglioramento della performance motoria [Felipe Fregni and Alvaro Pascual-Leone 2007<sup>31</sup>]

tessuto corticale e sottocorticale<sup>19</sup>. La tDCS, chiamata impropriamente stimolazione, non evoca una risposta apprezzabile come nel caso dei potenziali evocati motori durante la TMS, ma determina una polarizzazione dei tessuti, ossia un accumulo di ioni di carica differente al di sotto del catodo e dell'a-

letto. È una tecnica sicura, non emergono dagli studi pubblicati effetti collaterali significativi, sono riportati effetti avversi lievi e transitori come prurito, formicolio, mal di testa, sensazione di bruciore e discomfort<sup>20</sup>. Il rischio di aritmie è nullo, quando i due elettrodi sono applicati entrambi sullo scalpo,

bizione della corteccia motoria primaria controlaterale per un difetto di inibizione transcallosale reciproca. Sulla base di queste osservazioni si è tentato di facilitare con la tDCS la corteccia omolaterale lesa attraverso una corrente anodica e/o di inibire la corteccia controlaterale sana con l'applicazione di una corrente catodica (Figura 2). Gli elettrodi vengono posizionati sopra la corteccia motoria primaria (M1) in base al sistema internazionale 10/20 di elettroencefalografia. I risultati di una singola sessione sono stati incoraggianti, ma transitori, per cui si sono designati protocolli con applicazioni ripetute che hanno indotto miglioramenti persistenti per alcune settimane. Per modulare l'eccitabilità della corteccia motoria, che persista oltre il periodo di stimolazione, l'intensità di corrente deve essere di almeno 0,6 mA con una durata di almeno 3 minuti<sup>21</sup>. Cinque minuti di stimolazione ad una intensità di corrente di 1 mA, induce cambiamenti a breve termine di eccitabilità corticale della durata di 10-15 minuti dopo la fine della stimolazione. Per ottenere una facilitazione dell'eccitabilità corticale della durata di 90 minuti, come evidenziato da un aumento nei potenziali evocati motori (MEP) indotte da TMS, servono 13 minuti di tDCS<sup>19</sup>. La maggior parte degli studi presenti in letteratura ha dimostrato che la tDCS in combinazione con la fisioterapia tradizionale può facilitare il recupero motorio degli arti superiori nei pazienti con ictus in fase cronica, a condizione che il danno motorio sia di entità lieve-moderata e siano applicati i seguenti parametri di stimolazione: intensità di corrente tra 1-1,5 mA, singola durata della sessione di 20-30 minuti, un minimo di 5 sedute consecutive. Nessuna differenza significativa tra le modalità di erogazione, infatti sia la stimolazione anodica dell'emisfero lesa, che la stimolazione catodica dell'emis-

sfero sano o entrambe simultaneamente si sono dimostrate ugualmente efficaci. Per quanto riguarda la riabilitazione dei disturbi del linguaggio post ictus, la letteratura è concorde nell'affermare che la terapia logopedica in combinazione con la tDCS rappresenta l'approccio più efficace per ottenere miglioramenti nei pazienti con lieve o moderata afasia, effetti che sembrano persistere anche ad un mese dalla fine del trattamento<sup>22</sup>. La stimolazione cerebrale durante la terapia del linguaggio è in grado di influenzare sia le prestazioni che le fasi di consolidamento dell'apprendimento. In breve, quando i pazienti presentano lesioni dell'emisfero sinistro relativamente circoscritte possono trarre beneficio dalla stimolazione anodica dell'emisfero lesa o dalla stimolazione catodica dell'emisfero destro, perché la corteccia peri-lesionale è sufficiente per ottenere un recupero. D'altra parte, in pazienti con lesioni estese in cui le aree peri-lesionali sane dell'emisfero di sinistra sono praticamente assenti, la stimolazione anodica dell'emisfero destro può essere l'unica opzione di recupero per questi pazienti<sup>23</sup>. In relazione ai parametri di stimolazione, la maggior parte di questi studi applica 1-2mA di corrente per 10-30 minuti in 5-10 giorni sopra le aree di Broca e di Wernicke. Per quanto riguarda i disturbi del movimento, la maggior parte della letteratura concerne la MP. Il rationale dell'applicazione di un protocollo di neuromodulazione nella MP nasce dalla scoperta di un'alterata neuroplasticità nei gangli basali e nella corteccia motoria primaria (M1) in varie fasi della malattia<sup>24</sup> (Figura 3). L'alterata plasticità può essere direttamente responsabile del diminuito apprendimento di abilità motorie osservato nei pazienti e svolge un ruolo essenziale nello sviluppo dei sintomi parkinsoniani. Essendo

difficile studiare nell'uomo i circuiti interni dei gangli della base se non nel corso di procedure neurochirurgiche, è stato proposto come approccio alternativo di esaminare l'eccitabilità e la plasticità della M1 essendo questa area un centro cruciale di output all'interno della rete dei gangli della base. I possibili meccanismi dell'alterata plasticità di M1 nei pazienti con MP sono: un'alterazione dell'output dei gangli della base su M1 e sulle aree premotorie attraverso le proiezioni talamo-corticali; cambiamenti nell'innervazione dopaminergica della M1 e delle aree premotorie a causa di proiezioni mesocorticali alterate<sup>25</sup>. I meccanismi di LTP e LTD possono essere compromessi fin dalle prime fasi della malattia. La tDCS si è dimostrata efficace nel modulare l'eccitabilità corticale e nell'indurre effetti sotto-corticali influenzando le connessioni cortico-striatali. Orban de Xivry and Shadmehr R (2014) hanno proposto tre fenomeni alla base degli effetti della tDCS sul controllo motorio e sull'apprendimento nella MP: l'alterazione della frequenza di scarica neuronale che può essere responsabile dell'effetto diretto sulle prestazioni motorie, il rafforzamento e il consolidamento delle sinapsi nella corteccia cerebrale e la formazione di nuovi e / o il prevalere di diversi pattern di scarica neuronale. Secondo gli autori questi ultimi due principi potrebbero essere correlati all'acquisizione e al consolidamento di un apprendimento motorio<sup>26</sup>. La tDCS potrebbe essere applicata sia per migliorare i disturbi cognitivi sia per i disturbi motori. Per quanto riguarda le funzioni cognitive, la tDCS ha mostrato effetti significativi sulle prove di working memory, fluenza fonologica e più in generale sulle funzioni esecutive se applicata con corrente anodica a livello della corteccia prefrontale dorsolaterale<sup>27,28</sup>. Nella MP, quest'a-

rea sembra coinvolta per il disturbo disesecutivo, attraverso la disfunzione della via fronto-striatale dopaminergica, e per il disturbo attentivo attraverso alterazioni della via fronto-parietale colinergica<sup>29</sup>. In diversi casi, migliorando la funzione cognitiva, si può ottenere un miglioramento anche in ambito motorio. Tuttavia per i disturbi motori il target più utilizzato è l'area M1 che ha mostrato ridurre in modo significativo il punteggio della parte

motoria alla scala di misura universale utilizzata nella MP (Unified Parkinson Disease Rating Scale)<sup>30</sup>. In generale la stimolazione non invasiva per i disturbi motori nella MP ha mostrato risultati molto variabili, questo può dipendere da diversi motivi, primo di tutti la variabilità clinica dei pazienti e poi l'uso dei farmaci. Ci sono studi che hanno evidenziato come la levodopa, farmaco cardine della terapia per la MP, sia in grado di invertire l'effetto

della stimolazione anodica, determinando un'azione inibitoria come da stimolazione catodica. Tuttavia, nonostante la variabilità dei risultati, si può affermare che la stimolazione non invasiva ha fornito cambiamenti incoraggianti nel mondo della riabilitazione, l'approccio combinato con la fisioterapia tradizionale rappresenta sicuramente una strada per il futuro, ma è necessario ancora molto lavoro per standardizzare i protocolli di stimolazione.

### Bibliografia

- Petzinger GM, Fisher BE, McEwen S, Beeler JA, Walsh JP, Jakowec MW. Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2013 Jul;12(7):716-26.
- Quartarone A, Siebner HR, Rothwell JC (2006) Task-specific hand dystonia: can too much plasticity be bad for you? *Trends Neurosci* 29: 192-199.
- Walsh V, Cowey A. Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci.* 2000 Oct;1(1):73-9.
- Hallett M, Epstein CM, Berardelli A, Sackeim H, Maccabee P. Topics in transcranial magnetic stimulation. *Suppl Clin Neurophysiol.* 2000;53:301-11. Review.
- Priori A, Berardelli A, Inghilleri M, Accornero N, Manfredi M. Motor cortical inhibition and the dopaminergic system. Pharmacological changes in the silent period after transcranial brain stimulation in normal subjects, patients with Parkinson's disease and drug-induced parkinsonism. *Brain.* 1994 Apr;117 ( Pt 2):317-23
- Rona S, Berardelli A, Vacca L, Inghilleri M, Manfredi M. Alterations of motor cortical inhibition in patients with dystonia. *Mov Disord.* 1998 Jan;13(1):118-24.
- Abbruzzese G, Marchese R, Buccolieri A, Gasparetto B, Trompetto C. Abnormalities of sensorimotor integration in focal dystonia: a transcranial magnetic stimulation study. *Brain.* 2001 Mar;124(Pt 3):537-45.
- Sohn YH, Hallett M. Disturbed surround inhibition in focal hand dystonia. *Ann Neurol.* 2004 Oct;56(4):595-9
- Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain.* 2000 Mar;123 Pt 3:572-84.
- Morgante F, Espay AJ, Gunraj C, Lang AE, Chen R. Motor cortex plasticity in Parkinson's disease and levodopa-induced dyskinesias. *Brain.* 2006 Apr;129(Pt 4):1059-69. Epub 2006 Feb 13.
- Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA, Daskalakis ZJ, De Castella A, Kulkarni J. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2003 Oct;60(10):1002-8.
- Daskalakis ZJ, Christensen BK, Chen R, Fitzgerald PB, Zipursky RB, Kapur S. Evidence for impaired cortical inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. *Arch Gen Psychiatry.* 2002 Apr;59(4):347-54.
- Murase N, Rothwell JC, Kaji R, Uru-shihara R, Nakamura K, Murayama N, Igasaki T, Sakata-Igasaki M, Mima T, Ikeda A, Shibasaki H. Subthreshold low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the premotor cortex modulates writer's cramp. *Brain.* 2005 Jan;128(Pt 1):104-15.
- Koch G, Brusa L, Caltagirone C, Peppe A, Oliveri M, Stanzione P, Centonze D. rTMS of supplementary motor area modulates therapy-induced dyskinesias in Parkinson disease. *Neurology.* 2005 Aug 23;65(4):623-5.
- Avenanti A, Coccia M, Ladavas E, Provinciali L, Ceravolo MG. Low-frequency rTMS promotes use-dependent motor plasticity in chronic stroke: a randomized trial. *Neurology.* 2012 Jan 24;78(4):256-64
- Tergau F, Naumann U, Paulus W, Steinhoff BJ. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy. *Lancet.* 1999 Jun 26;353(9171):2209
- Uppa A, Berardelli A. Horizons in LTP-like plasticity in human primary motor cortex. *nClin Neurophysiol.* 2012 Nov;123(11):2111-3.
- Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol.* 2003 Mar;2(3):145-56. Review.
- Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology.* 2001 Nov 27;57(10):1899-901.
- Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011 Sep;14(8):1133-45.
- Nitsche MA, Doemkes S, Karaköse T, Antal A, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W. Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Neurophysiol.* 2007 Apr;97(4):3109-17
- Fiori V, Coccia M, Marinelli CV, Vecchi V, Bonifazi S, Ceravolo MG, Provinciali L, Tomaiuolo F, Marangolo P. Transcranial direct current stimulation improves word retrieval in healthy and nonfluent aphasic subjects. *J Cogn Neurosci.* 2011 Sep;23(9):2309-23.
- Schlaug G, Renga V, Nair D. Transcranial direct current stimulation in stroke recovery. *Arch Neurol.* 2008 Dec;65(12):1571-6
- Udupa K, Chen R. Motor cortical plasticity in Parkinson's disease. *Front Neurol.* 2013 Sep 4;4:128.
- Bologna M, Suppa A, Conte A, Latorre A, Rothwell JC, Berardelli A. Are studies of motor cortex plasticity relevant in human patients with Parkinson's disease? *Clin Neurophysiol.* 2016 Jan;127(1):50-9
- Orban de Xivry JJ, Shadmehr R. Electrifying the motor engram: effects of tDCS on motor learning and control. *Exp Brain Res.* 2014 Nov;232(11):3379-95.
- Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, Co-vre P, Nitsche M, Pascual-Leone A, Fregni F. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2006 Nov 1;249(1):31-8
- Pereira JB, Junqué C, Bartrés-Faz D, Martí MJ, Sala-Llonch R, Compta Y, Falcón C, Vendrell P, Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Tolosa E. Modulation of verbal fluency networks by transcranial direct current stimulation (tDCS) in Parkinson's disease. *Brain Stimul.* 2013 Jan;6(1):16-24.
- Gratwicke J, Jahanshahi M, Foltyn T. Parkinson's disease dementia: a neural networks perspective. *Brain.* 2015 Jun;138(Pt 6):1454-76
- Fregni F, Boggio PS, Santos MC, Lima M, Vieira AL, Rigonatti SP, Silva MT, Barbosa ER, Nitsche MA, Pascual-Leone A. Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006 Oct;21(10):1693-702
- Fregni F, Pascual-Leone A. Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology—perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007 Jul;3(7):383-93.

# APPUNTI SULL'ESSENZA DELLA CURA

---

**Maurizio Mercuri**

Scienze infermieristiche generali cliniche e pediatriche  
Università Politecnica delle Marche

**N**e *La ricerca dell'Ideale*, discusso che Isaiah Berlin, filosofo e storico delle idee lettone e prestigioso docente oxoniense, tenne a Torino nel 1988 in occasione del Premio Giovanni Agnelli, si afferma che è bene rendersi conto che i grandi movimenti partono dalla testa degli uomini cominciando sotto forma di idee.<sup>1</sup> Idee che passano per le nostre menti e lì si fermano, mi verrebbe da dire si installano, prima imprecise e poi sempre più chiare, distillate, legate al flusso della propria vita personale, comprensiva del risvolto professionale quotidiano. I grandi movimenti passano per storie biografiche fissate in idee, quasi ruminare. L'idea che guida ogni professionista sanitario è quella della cura. Viene trasformata in disciplina, scienza ed etica, sebbene sia essenziale all'ente uomo già dai primi giorni della sua esistenza. Ma in cosa consiste questa idea di cura? E quanto c'è da raccontare dei vissuti di cura di chi abbiamo assistito, e quanto dei nostri vissuti, di ciò che resta dentro, noi che nella gioia e nel dolore abbiamo prestato assistenza e ci siamo interessati e ci siamo presi cura... Ha ragione il Molloy di Beckett: "Ciò di cui ho bisogno, sono delle storie", non importa quali; "anche le vite monotone, quelle piccole vite da mozzicone di candela, con gli episodi incatenati, da gioco dell'ultima sillaba"<sup>2</sup> od importanti ed esemplari.

Quanto abbiamo bisogno delle storie dei malati o delle storie dei bambini? Quanto ci prendono alla gola o allo stomaco? Anche per gli infermieri, come per tutti, masticare la propria vita è un grande lavoro.

La motivazione principale per la quale si è scritto questo articolo è la consapevolezza che la cura è l'aspetto fondamentale nel rapporto tra infermiere e paziente. L'assistenza infermieristica consiste essenzialmente nell'assumere come problema sanitario di propria competenza non tanto la malattia, quanto le risposte umane a questa, di tipo fisiologico, psicologico e sociale, e la gestione assieme all'assistito delle conseguenze che la malattia porta al vivere quotidiano e all'autonomia della persona malata. L'infermiere oltre agli interventi tecnici svolge, nel prendersi quotidianamente cura del malato, una funzione terapeutica e di supporto attraverso il dialogo e lo stabilire un'interazione efficace e personalizzata finalizzata al soddisfacimento dei bisogni, al recupero dell'autonomia e all'adattamento allo stress che ogni forma di malattia porta con sé. Una comunicazione non adeguata tra professionista sanitario e persona di cui ci si fa carico può essere alla base del fallimento di tutto il processo assistenziale, con conseguenze negative sia per la salute della persona, olisticamente intesa, sia sulla qualità dell'assisten-

za infermieristica e sull'aspetto economico e gestionale delle prestazioni puramente tecniche. La formazione specifica per gli studenti è basilare e indispensabile per insegnar loro ad adottare le strategie ideali nell'accoglienza, assistenza e dimissione del paziente bisognoso, come tutti gli esseri umani, di una relazione vera e di una relazione d'aiuto efficace.

Non ci si può avvicinare a chi assistiamo, e forse a nessuna storia personale, senza un'umanità solida. Ed è per questo che abbiamo bisogno di una formazione umanistica. Le *humanities* in medicina sostengono la comprensione dell'altro in quanto appartenente a sistemi culturali ed interpretativi differenti.<sup>3</sup>

Basti questa citazione da Virginia Woolf: "La letteratura fa del suo meglio perché il proprio campo di indagine rimanga la mente; perché il corpo rimanga una lastra di vetro liscio attraverso cui l'anima appaia pura e chiara, e, eccetto che per una o due passioni come il desiderio o la cupidigia, sia nullo, e trascurabile e inesistente. La verità è tutto il contrario. Il corpo interviene giorno e notte; si smussa o si affila, si colorisce o scolora, si volge in cera nel calore di giugno, s'indurisce come sego nell'oscurità di febbraio. La creatura che vi sta rinchiusa può solo vedere attraverso il vetro, imbrattato o roseo; non può separarsi dal corpo come il coltello dalla



Karl Schmidt-Rottluff, *Blauer Mond*, 1920 Olio su tela 75,5 x 89 cm. Brücke-Museum Berlin



Karl Schmidt-Rottluff, *Fischerbucht*, 1937 Olio su tela 76 x 112 cm. Brücke-Museum Berlin Karl und Emy Schmidt-Rottluff Stiftung

guaina il seme dal baccello per un solo istante; deve attraversare tutta l'interminabile successione dei mutamenti, il caldo e il freddo, l'agio e il disagio, la fame e la soddisfazione, la salute e la malattia, finché arriva l'inevitabile catastrofe: il corpo va in briciole e l'anima (si dice) fugge. Ma in questo dramma quotidiano del corpo non si trova traccia scritta. La gente non fa che raccontare le imprese della mente: i pensieri che l'attraversano; i suoi nobili propositi; come abbia civilizzato l'universo.

Secondo loro la mente, nella sua torre d'avorio, ignora il corpo; o con un calcio lo fa volare, come un vecchio pallone di cuoio, attraverso leghe innevate o desertiche a perseguire conquiste e scoperte.

Alle grandi guerre che il corpo, servito dalla mente, muove, nella solitudine della camera da letto, contro gli assalti della febbre o l'avvicinarsi della malinconia, nessuno bada. Non ci vuole molto a capire perché. Guardare simili cose in faccia richiede il coraggio di un domatore di leoni; una vigorosa filofonia; una ragione radicata nelle viscere della terra<sup>4</sup>. Ma non ce ne rendiamo conto, forse.

Da tempo gli studiosi italiani di infermieristica, sulla scia di quelli americani, hanno affron-

tato l'enorme impresa di affermare le qualità essenziali della cura nel suo concreto accadere per pervenire partendo dalla fenomenologia ad una teoria descrittiva del *caring*. Nel sistema di codifica della ricerca affrontata da Luigina Mortari e da Luisa Saiani la buona pratica di cura viene strutturata in tre parti:<sup>5</sup>

A. La cura per l'altro ovvero le azioni dirette sul paziente;

B. La cura del contesto ovvero le azioni che gli operatori compiono sul contesto sia relazionale che fisico;

C. La cura invisibile ovvero quel pensare e quel riflettere che strutturano lo sfondo immateriale della pratica del *caring*.

A. *La cura per l'altro* viene identificata in almeno sette categorie:

1. Prestare attenzione: tenere lo sguardo sul paziente e ascoltare;
2. Dedicare tempo: prendersi il tempo di stare con l'altro, prendersi il tempo per una parola che cura, esserci in silenzio, impegnare il tempo in azioni non previste;
3. Comprendere l'altro: essere capaci di empatia, interpretare il vissuto del paziente;
4. Cercare di stabilire una relazione con il paziente: coltivare la relazione con l'altro attraverso la gestualità fisica e quella linguistica;

5. Soddisfare i bisogni del paziente: accogliere le richieste personali, aiutare il paziente nella cura del corpo, aiutare il paziente a mantenere il suo modo di vivere, lenirne il dolore;
6. Preoccuparsi della dimensione emozionale: tranquillizzare, rassicurare, incoraggiare, fargli coltivare la fiducia;
7. Avere rispetto per l'altro: preservare la dignità del paziente, agire con delicatezza.

B. *La cura del contesto* si declina in tre categorie:

1. Agire sull'ambito relazionale dei familiari;
2. Agire sul contesto organizzativo, adattando le regole ai bisogni del paziente;
3. Costruire buone relazioni con i colleghi e con il *team* medico.

C. *L'invisibile della cura* si sviluppa in altre tre categorie:

1. Pensare, a quello che si fa e riprendere in esame le azioni già decise;
2. Riflettere sull'esperienza, interrogandosi sul proprio agire;
3. Occuparsi del proprio vissuto emozionale, valutando il proprio agire, ascoltando le proprie emozioni, cercando di gestirle.

Per gli infermieri prestare attenzione all'altro depone verso un modo intensivo di ascoltare. Saper ascoltare una persona assistita è espressione della nostra intima struttura relazionale. Il



Karl Schmidt-Rottluff,  
Lübecker Bucht,  
1961 Olio su  
tela 87 x 114 cm  
Brücke-Museum  
Berlin Karl und  
Emy Schmidt-  
Rottluff Stiftung

saper ascoltare restituisce agli infermieri il senso e la giustezza di quello che quotidianamente fanno. E' importante ascoltare il paziente parlare dei suoi vissuti rispetto alla malattia, per dargli un luogo dove depositarli per un po', allontanando la preoccupazione dal centro dell'anima. Il paziente si percepisce non come un utente anonimo, ma come persona che trova che chi l'ascolta si interessa del suo vissuto. La parola del momento, un gesto breve che serve a stabilire un contatto o ad attestare la propria disponibilità, di per sé generano il dialogo. Cercare il dialogo col paziente è un sensibile atto di cura.

Come afferma Boella: "tutto inizia con l'apparizione di un essere, che impone ai miei movimenti verso di lui o di lei il limite e la legge dell'esistenza di un altro nello spazio del mondo in cui vivo.

L'emozione dell'incontro è questo: lo sconvolgimento, lo stupore, la sorpresa, derivanti dal nascere di una ricerca distinta dall'apparizione dell'altro. (...) Vivere l'emozione dell'incontro vuol dire scoprirsi di colpo dentro la relazione. L'interdipendenza tra me e l'altro ne rappresenta il cuore di carne, che non posso governare con gli strumenti consueti della percezione,

della vista, del tatto e dell'udito o dell'accumulo di dati, di informazioni".<sup>6</sup> Tutti iniziamo a dare significato al nostro essere nati esseri umani individuali e sessuati scoprendoci in relazione gli uni con gli altri. E il corpo gioca un ruolo importante nella intersoggettività sin dalla sua formazione, come corpo visibile, nella sua dimensione spazio-temporale, e come corpo invisibile, sua immagine inconscia che si è venuta a creare con gli scambi relazionali sin dalla più tenera età.<sup>7</sup>

La relazione intersoggettiva che attraversa il corpo passa per l'empatia che "è l'atto attraverso cui ci rendiamo conto che un altro, un'altra, è soggetto di esperienza come lo siamo noi: vive sentimenti ed emozioni, compie atti volitivi e cognitivi. Capire quel che sente, vuole e pensa l'altro è elemento essenziale della convivenza umana nei suoi aspetti sociali, politici e morali. E' la prova che la condizione umana è una condizione di pluralità: non l'Uomo, ma uomini e donne abitano la terra".<sup>8</sup>

L'empatia non è simpatia o compassione, gioire o soffrire insieme, partecipare emotivamente alle sorti dell'altro. Ha a che fare anche con questo, ma è essenzialmente la capacità specifica di sentire l'altro, di per sé una sfera complessa di espe-

rienza, che è possibile riattivare.

Con Emmanuel Lévinas l'Altro è arrivato ad imporsi come "evento traumatico" che confuta qualsiasi pretesa del soggetto di avere una presa sulla realtà, di riconoscere e di riconoscersi.<sup>9</sup> E' questo altro che ci impone obblighi assoluti. Conoscere l'altro significa conoscere un corpo e un'anima, un'interiorità che fa parte del mondo esterno a noi, oggetto e soggetto dotato di vita propria, esistente di per sé.

Davanti a questo Altro che si impone, la cura non può essere che intenzionale, una pratica che ha luogo nell'ambito della relazione, che richiede un tempo lungo per costruirsi, che è attivata dall'interesse per l'altro, che si occupa di qualcosa di essenziale per l'altro (per conservargli la vita, per proteggerla, per aprirla all'esistenza dell'ulteriore curandole le ferite) e che l'altro da solo non è in grado di procurarsi (in alternativa sarebbe servizio<sup>10</sup>). La cura mira a produrre benessere per l'altro e per questo acquisisce uno statuto etico.<sup>11</sup>

L'essenza del *caring* infermieristico si declina con: il prestare attenzione; il sentirsi responsabile per l'altro (come afferma Levinas: l'Altro mi ordina prima di essere riconosciuto); il comprendere il suo agire con l'intenzione di comprendere il suo vissuto; il sentire empaticamente l'altro, esporsi a lei o a lui, lasciarsi mettere in causa dalla sua alterità che ci rende certamente più vulnerabili; l'agire con delicatezza e tenerezza (sentirsi trattato con delicatezza significa sentirsi rispettati e il ricevere rispetto, necessario a farci sentire soggetti, aiuta a trovare la forza vitale per affrontare le difficoltà della malattia); l'aver fermezza, nella concretezza delle relazioni; l'indignarsi di fronte all'incuria, di fronte alla negligenza; il coltivare una cura: è necessario interrogarsi continuamente sulla qualità del proprio agire, in rapporto a ogni specifica situazione.

Il professionista tende ad essere qualificato come persona che possiede una solida competenza scientifica e tecnica del suo lavoro. Tale competenza è indubbiamente necessaria, ma non basta perché oltre ad avere competenza della sfera del conoscere, della logica e delle scienze e delle verità acquisite attraverso il lavoro di ricerca, è necessario avere esperienza anche del mondo umano del pensare, dell'agire, con competenze che riguardano anche l'ascolto e la capacità di entrare in relazione di aiuto, supportando, sostenendo, ascoltando il paziente, per orientarlo verso le scelte di salute da fare o mantenere. Per possedere tutte le competenze che sono richieste dal prendersi cura, sono necessari momenti formativi specifici volti a costruire o consolidare una valida cultura del *caring*.

Tutte le persone hanno bisogno di attenzioni, i malati anche di più. E "non c'è dubbio che una medicina a mani nude, fatta di attenzione estrema e di tutti quei piccoli gesti che comunicano rispetto e tenerezza, sia una medicina preziosa".<sup>12</sup> I malati stessi, al di là delle loro esigenze e lamentele, sanno comprendere le fragilità di coloro che li curano. Essi aspirano a una legittima fiducia. Quando il malato esprime la sua angoscia il vero infermiere lo ascolta. Desta stupore come la maggior parte dei medici e degli infermieri non sappia né ascoltare né dialogare. Eppure la vulnerabilità ci accomuna, in quanto creature mortali. Così aumenta, questo io sento, la responsabilità che abbiamo gli uni nei confronti degli altri, di tenere accesa la fiammella della cura dell'altro, per quanto possa essere tremolante.

Da sempre ho pensato che nulla di umano ci debba essere estraneo, riprendendo il verso 77 dell'*Heautontimoroumenos* di Terenzio. Da sempre io stesso ho cercato di essere più umano. Ecco perché ritengo che la grande umanità dei sanitari sia

un percorso meditativo sulla nostra biografia ed il dar voce a quel pensiero autobiografico che "consente a colei o a colui che quasi si sente invadere da questo pensiero così spiccato e particolare, di sentire che ha vissuto e che sta ancora vivendo. Anzi, che la passione avvertita per il proprio passato si trasforma in passione di vita ulteriore".<sup>13</sup> Il pensiero va oltre lo stato d'animo occasionale, per radicarsi quale pratica filosofica applicata a se stessi, luogo interiore di benessere e cura. Guardare alla propria esistenza come spettatori non è solamente una operazione severa e a volte impietosa, è anche un percorso di riappacificazione e di compassione, che mitigando la soggettività di chi l'esercita, permette di accedere al mondo di tutti gli altri, in un moto dell'animo che lentamente si sposta dall'egocentrismo all'altruismo. Il lavoro biografico su noi stessi ci ravvicina come esseri umani e rende più difficile il giudizio sugli altri, su ogni storia umana, riconoscendo le persone per ciò che sono e che "quella storia è ciò che è. E si tratta di cercare di amarla, poiché la nostra storia di vita è il primo e ultimo amore che ci è dato in sorte".<sup>14</sup> Amare la nostra storia, le nostre vicende personali, è veramente il punto di arrivo di molte cose che abbiamo vissuto e metabolizzato, tra le gioie e le lacrime, le acquisizioni e le perdite, i successi e le sconfitte.

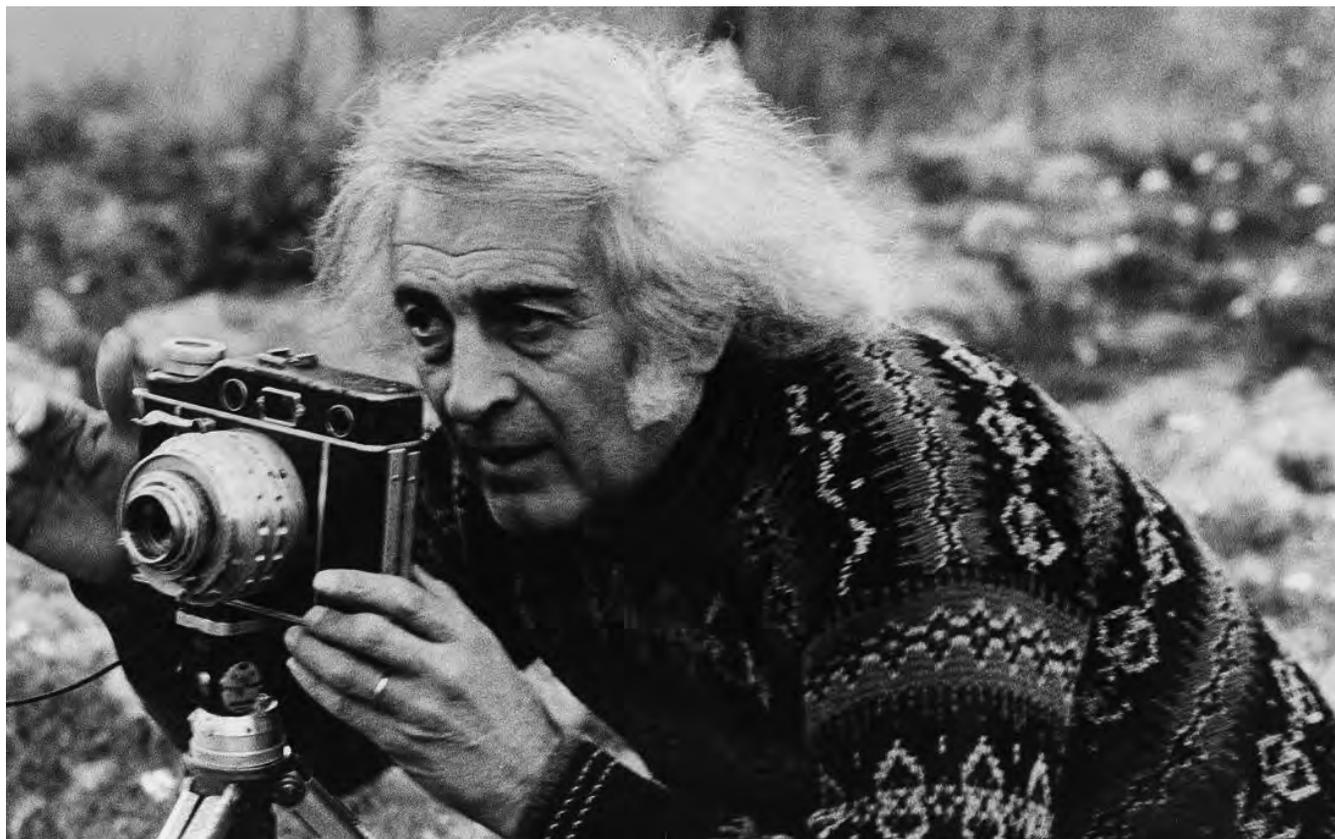
Colui che cura dovrebbe sempre coltivare, quale risposta alle proprie esigenze di vita, la capacità di ascolto e l'empatia, intesa come "termine unitario con cui nominare l'ambito di esperienza entro il quale si danno molteplici forme del sentire l'altro, l'amicizia, l'amore, la compassione, l'attenzione, la cura, il rispetto, il riguardo".<sup>15</sup> Una sequenza quasi simultanea, in cui l'altro e il dolore, o le altre forme di vita piena, sono immediatamente eventi lì, di fronte alla nostra coscienza, in forma particolare:

si presentano, per un istante, al confine tra l'interiorità e l'immagine esterna di un oggetto che mi attrae a sé, nella complessità del sentire. Questo esercizio aiuta a vivere con maggiore intensità e al contempo a filtrare, a "setacciare",<sup>16</sup> con l'arte del distacco e della leggerezza, le esperienze del dolore e della sofferenza. Così si apprende nella vita a centrarsi su se stessi, ad essere più determinati, a prendersi gli spazi necessari per coltivare la salute e promuoverla in noi e negli altri. Così si apprende in un certo qual modo ad essere più autentici e felici.

Ricordando sempre, come urlava Raoul Follereau a quindici anni arringando le folle: "Nessuno ha il diritto di essere felice da solo!".

#### Bibliografia

1. Berlin I, La ricerca dell'Ideale, in Un messaggio al Ventunesimo Secolo, Adelphi, Milano 2015, pp. 11-12.
2. Percin A, La felicità perduta, Hop Edizioni, Pavia 2013, p. 24.
3. Aime M, Il primo libro di antropologia, Einaudi, Torino 2008.
4. Woolf V, Sulla malattia, Bollati Boringhieri, Torino 2006, pp. 8-9.
5. Ambrosi E, Canzan F, Cavada L, Fedrozzi L, Maini P, Polloni K, Saiani L, Il *caring* nella pratica: una teoria descrittiva in Mortari L, Saiani L, Gesti e pensieri di cura, Mc Graw-Hill 2013, pp. 93-6.
6. Boella L, Sentire l'altro. Conoscere e praticare l'empatia, Raffaello Cortina Editore, Milano 2006, p. 31.
7. Manuzzi P, Parole come strade, in movimento. Note sulla pensabilità e dicibilità del corpo, in Manuzzi P (a cura di), Educare alla dimensione corporea della relazione nelle professioni educative e sanitarie, Edizioni ETS, Pisa, 2009, p. 40.
8. Boella L, Sentire l'altro. Op. Cit., p. XII.
9. Lévinas E, L'enigma e il fenomeno, in La traccia dell'altro, A cura di Ciaramelli F, Pironti, Napoli 1979, pp. 51, 59.
10. Bubek D.E, Care Gender and Justice, Clarendon Press, Oxford 1995.
11. Mortari L, Per una teoria del buon *caring*, in Mortari L, Saiani L, Gesti e pensieri di cura, McGraw-Hill, Milano 2013, pp. 21-49.
12. De Hennezel M, Prendersi cura degli altri. Pazienti, medici, infermieri e la sfida della malattia, Lindau, Torino 2008, p. 11.
13. Demetrio D, Raccontarsi. L'autobiografia come cura di sé, Raffaello Cortina Editore, Milano 1996, p. 10.
14. Ivi, p. 11.
15. Boella L, Sentire l'altro. Conoscere e praticare l'empatia, Raffaello Cortina Editore, Milano 2006, p. 22.
16. Berckhan B, Piccolo manuale per persone vulnerabili. Costruirsi una corazzatura personale e non perdere la serenità, Feltrinelli, Milano 2015, pp. 13-28.



## LA SOFFERENZA E LA PIETÀ NELLE IMMAGINI DI MARIO GIACOMELLI

---

**Alberto Pellegrino**  
Sociologo

**M**ario Giacomelli è il più grande fotografo-poeta, avendo inventato un modo del tutto originale di fare fotografia con la cifra unica e irripetibile di un autore che, pur scegliendo di vivere in provincia e pur tenendosi lontano dalle mode del momento, ha saputo inventare un linguaggio universale che l'ha messo in sintonia con quanto stava accadendo intorno a lui e in tutto il mondo. Il sociologo americano Lewis Mumford, a proposito della fotografia, ha scritto che "di tutte le nostre arti questa è forse la più popolare e la meglio capita: l'amatore, lo specialista, il fotoreporter, l'uomo comune, tutti partecipano a questa

giovanile esperienza visiva, a questa scoperta di un momento estetico che scaturisce dalla vita di tutti i giorni sul piano irrealista dei sogni, come su quelli dell'azione istintiva e dell'idea razionale". Mario Giacomelli rientra perfettamente in questa definizione: uomo comune e specialista, artista e fotografo di strada, autore capace di mescolare razionalità e istinto, sogno e realtà. Ha frequentato la pittura e soprattutto la poesia, ma solo con la fotografia ha raggiunto un eccezionale livello artistico. La sua vocazione stava nell'esprimersi attraverso le immagini e, infatti, la macchina fotografica sembrava la naturale appendice del suo io, il

mezzo con cui egli era capace di analizzare e interpretare la realtà. Nella fiumana di fotografie frivole, banali, volgari che ogni giorno circolano nel mondo, le sue opere emergono e s'impongono per il gusto e la freschezza di chi sa scegliere e fissare un momento, un aspetto, un'immagine della complessa vita che ci circonda. "Fin da quando ho cominciato a fotografare – ha detto Giacomelli – sono stato affascinato da questa cosa magica che è la macchina fotografica: mi dava la possibilità di esprimermi, di trovare un'alternativa alla parola che sentivo

*Foto in alto:  
Mario Giacomelli e la sua "mitica" Kobell*



di non saper usare. Già dalle mie prime foto ho capito che era lo strumento giusto per riflettere e trasmettere le mie emozioni”.

Negli anni Cinquanta la società marchigiana è investita dal vento impetuoso della industrializzazione, anche se le Marche continuano a essere fortemente caratterizzate dalla cultura contadina incentrata sulla famiglia patriarcale-mezzadrile, un’istituzione “totalizzante” che assolve funzioni molteplici sotto il profilo economico, sociale, religioso, assistenziale e culturale. Negli anni Sessanta, lungo la fascia costiera e in misura minore nell’entroterra, la regione è attraversata da trasformazioni socio-economiche che incidono sull’assetto sociale di tutto il territorio, per cui la famiglia contadina subisce un processo di urbanizzazione, secolarizzazione e proletarianizzazione tale da spazzare via in poco tempo un intero mondo socio-culturale. Mario Giacomelli, nato e cresciuto a diretto contatto con il mondo rurale, registra puntualmente questo cambiamento che lo coinvolge emotivamente in prima persona, tanto da subire una forte lacerazione da ciò che era stato il suo passato per addentrarsi in un pianeta sconosciuto entro il quale sarà d’ora in poi costretto a vivere. In lui la memoria assume una dimensione mitica, per cui egli riesce a non tradire le proprie

*Dal racconto  
“Verrà la morte e  
avrà i tuoi occhi”*



radici che diventano una continua fonte d’ispirazione, dando inizio a un percorso artistico dove il tema della sofferenza umana occupa una posizione privilegiata fino a far diventare Giacomelli un grande poeta del dolore.

### **LA DOLOROSA REALTÀ DELLA VECCHIAIA**

Giacomelli decide nel 1955 di fotografare il pianeta vecchiaia, riuscendo a entrare nell’Ospizio di Senigallia attratto da quel drammatico sentimento che unisce la vita e la morte, la vecchiaia e la memoria, secondo una visione poetica segnata da un pessimismo cosmico che lo avvicina al suo conterraneo Giacomo Leopardi, dal qua-

le egli deriva quel senso della “vecchiezza” come “detestata soglia” che sarebbe auspicabile evitare, perché priva l’essere umano anche delle illusorie speranze della giovinezza. Nasce in questo mondo un lungo racconto fotografico intitolato in un primo tempo *Vita d’ospizio* ma che, in un secondo momento, assume il titolo più significativo ed emblematico di *Verrà la morte e avrà i tuoi occhi*, prendendo a prestito un celebre verso di Cesare Pavese. Il fotografo del resto dichiarerà di avere trovato uno stretto rapporto tra il mondo della vecchiaia e quella terra dalla quale proviene per avervi passato l’infanzia e l’adolescenza: “La prima serie delle mie fotografie di *Verrà la morte e avrà*



Dal racconto "Lourdes"

i tuoi occhi ha come oggetto l'ospizio; per me era come fotografare la terra, questa carne stava morendo come muore la terra ed era pronta per tornare alla terra... La terra muore come sto morendo io con gli anni alla stessa maniera. Il mio rapporto con la terra è cominciato perché penso che siamo fatti di terra".

Quando Giacomelli realizza questo racconto la grande stagione del Neorealismo sta cominciando a entrare nella sua parabola discendente, anche se la sua influenza è ancora rile-

vante nel mondo del cinema e della fotografia. E' quindi logico che le immagini di un giovane autore quasi sconosciuto siano lette con una certa superficialità e siano genericamente etichettate come una ricerca d'ispirazione neorealistica. In esse si avvertono, però, i primi segnali di un cambiamento dovuto al fatto che Giacomelli comincia ad affinare la propria personalità artistica alla ricerca di contenuti e di linguaggi sempre più autonomi rispetto al Neorealismo. Del resto, proprio

in quel periodo, il critico Franco Russoli propone l'avvento di un "realismo poetico" inteso soprattutto come memoria lirica, per render la fotografia un documento poetico, "documento, s'intende, non solo di fatti esterni, ma anche di avvenimenti dello spirito".

Attraverso un lungo arco di tempo (1955/1968), l'artista marchigiano avverte che questo lavoro riflette la sua particolare sensibilità e la sua visione esistenziale e, nello scegliere il verso di Pavese, egli non vuole esprimere tanto la paura della morte (certamente presente a livello subconscio) quanto la paura d'invecchiare, la consapevolezza di sentir svanire il sapore della giovinezza, l'avvertire un graduale smarrimento di vitalità e di energia, il disseccarsi degli arti al pari degli alberi che col passare degli anni perdono la loro linfa vitale. Con questa opera nasce un grande poeta dell'immagine che sa trasmettere una profonda pietà e una profonda angoscia di vivere, perché Giacomelli riesce a concentrare nello spazio claustrofobico dell'ospizio la crudele realtà di questi corpi distrutti dal tempo, devastati dalle rughe, quasi scarnificati nelle ossa. Le devastazioni più



Dal racconto "I miei fratelli"

drammatiche appaiono proprio su quei corpi femminili che sono stati un tempo oggetto di desiderio, popolari richiami dell'eros: i seni, i fianchi, i glutei, le gambe, che nel nostro tempo sono esposti con accattivante e persino volgare abbondanza, assumono qui un aspetto doloroso e a volte raccapricciante, perché non resta alcuna traccia di un'antica bellezza. Giacomelli riesce tuttavia a conferire a questi corpi muliebri una loro specifica dignità, perché non si accanisce mai su di essi come hanno fatto altri autori, provocando una reazione di ribrezzo e di repulsione. Le sue immagini, al contrario, non sono mai offensive o gratuitamente

violente, essendo temperate da un profondo sentimento di solidarietà e comprensione, da una commozione mista a una sorta di "laica" religiosità. In questo modo l'autore si presenta come il profeta di un'umanità eternamente sospesa tra la vita e il nulla, tra la disperazione e la speranza.

La scelta del verso pavesiano non deve, tuttavia, trarre in inganno circa la natura di questo lavoro di Giacomelli, perché siamo ancora lontani dai grandi racconti fotografici ispirati da un testo poetico. In questo caso le immagini, pur messe in sequenza, non raccontano una singola storia ma uniscono tante vicende rinchiusse dentro lo

spazio di un'istituzione totale come l'ospizio, dove la condizione più terribile è quella della solitudine. Non esiste ancora un legame tra queste immagini e l'intero testo pavesiano di cui Giacomelli usa soltanto il titolo, perché queste fotografie sono più tragiche e dolorose di quei versi d'amore. Infatti, nelle sue fotografie si colgono i segnali di una forte drammaticità all'interno degli squallidi corridoi dove i passi perduti si rincorrono dalla mattina alla sera, dove i giorni si consumano sotto il segno di quel vizio assurdo che è la morte, per cui non rimane che ripiegarsi su se stessi in attesa di un evento che appare inevitabile, lo sprofondare in un sonno che sembra presagire un viaggio senza ritorno, lo spalancarsi di uno sguardo in un grido strozzato fatto di un silenzio più tragico di qualsiasi parola. A volte, in un mondo dove sembra bandita persino l'ombra di un sorriso, la vecchiaia si carica di un'inaspettata dolcezza, si colora con i segni di un amore che non si rassegna a finire, ma che si rianima al calore di una rara voglia di tenerezza.

Nel 1981-1983 Giacomelli, che ha ormai raggiunto una piena maturità artistica, avverte il bisogno di ritornare a esplorare il mondo dell'ospizio "per raccontare la vecchiaia non più come paura ma come materiale per raccontare altre cose: queste serie devono ancora uscire, sono lì, mi sembra di aver fatto



Dai racconti "A Silvia/L'infinito"

del male, di avere sfruttato gli anni per raccontare altre mie cose e oggi, sul punto di inaridirmi, mi piace di tirarle fuori perché tutto quello che gli sta attorno è fradicio e puzza, più ancora della vecchiaia. E allora mi prendo da solo l'autorizzazione per tornare in un mondo che io credo ancora onesto".

Nasce così la serie "Non fatti domande" ispirata dal fatto che Giacomelli avverte nella società un clima di decadenza morale, di sostanziale e diffusa indifferenza, intrecciata con una cultura dell'egoismo, per cui la realtà dei non garantiti,

di coloro ai quali non è concessa la parola rischia di essere espulsa dalla nostra coscienza individuale e collettiva. In questo nuovo lavoro la vecchiaia rimane una dolorosa metafora della vita, ma si riveste d'ironia, assume la levità del balletto, scopre il volto scomodo della diversità, affrontando persino il tema della nudità senile con quei corpi cadenti ma non certo privi di dignità nel loro imperturbabile distacco proprio di chi sembra essere approdato a quella specie di "divina Indifferenza" di montaliana memoria. L'assenza di pudore sottolinea la

presa di coscienza di chi ormai è al di fuori (forse al di sopra) degli umori del mondo, mette in mostra una sorta di ribellione alle implacabili leggi della natura che riducono i corpi come rami secchi privi di foglie. Mentre alcune immagini sembrano riprendere le antiche tematiche dell'abbandono, della sofferenza e dell'umana solidarietà, altre appaiono persino irridenti, aggressive fino all'insolenza. Giacomelli cerca di penetrare nell'essenza più profonda e misteriosa della vita umana, poiché lui stesso afferma che "tutti siamo toccati nella vita da ciò che non vorremmo, da ciò che sta dentro l'anima. Ma una cosa è parlare di miracoli e una cosa è farli". Giacomelli non solo rappresenta una parte di umanità trascurata, ma riesce a cogliere quasi con riluttanza e con uno scontroso pudore quella ostinata voglia di vivere che circola nell'ospizio, senza però dimenticare il bisogno e la richiesta di aiuto che emana da questi esseri umani. "Questa serie – scrive Giacomelli – parla di me, dei miei cari, di voi, dei vostri cari, di tutti noi" e per questo egli si rende conto che non è necessario "fare delle domande".

## L'INCONTRO CON GIACOMO LEOPARDI

Giacomelli non poteva certo ignorare l'opera del poeta del dolore cosmico e sceglie tra le composizioni leopardiane A Silvia per "scrivere" un racconto per immagini sul quale lavora dal 1964 al 1987, componendo e scomponendo le varie sequenze fotografiche con eliminazioni e sostituzioni che sono la testimonianza di un grande impegno autocritico. Giacomelli s'impadronisce dei versi leopardiani con un'adesione interiore che deriva dalla comune rivisitazione delle memorie, dalla meditazione sul presente e sul destino ultimo dell'uomo, dal rapporto amore e morte, giovinezza e speran-



## NOTA BIOGRAFICA

Mario Giacomelli nasce a Senigallia nel 1925, a nove anni resta orfano di padre e sua madre, per mantenere i tre figli ancora bambini, prende il posto di lavandaia nell'ospizio della città. A tredici anni entra come garzone in una tipografia, dove rimane fino al 1950 quando decide di avere una tipografia tutta sua, nasce così la "leggendaria" *Tipografia Marchigiana* di Via Mastai 5, mitico luogo d'incontro di artisti, critici e studiosi di tutto il mondo. Nel 1953, Giacomelli acquista una Bencini Comet e il giorno di Natale scatta sulla spiaggia le sue prime foto, tra cui *L'approdo*, la celebre fotografia della scarpa trasportata dalle onde sulla battigia, con cui partecipa a diversi concorsi fotoamatoriali. Tra il 1953 e il 1955 inizia a fotografare parenti, colleghi e gente della sua cerchia amicale; inoltre comincia a frequentare Giuseppe Cavalli, fotografo e critico d'arte di grande prestigio e dal temperamento carismatico, il quale lo introduce nel mondo della fotografia artistica e nell'ambiente dei grandi circoli fotografici. Sotto la sua guida e quella di Ferruccio Ferroni, un altro importante fotografo senigalliese, Giacomelli s'impadronisce della tecnica fotografica ed elabora un proprio linguaggio espressivo. Nel 1955 vince il Concorso Nazionale di Castelfranco Veneto e Mario Monti lo definisce "l'uomo nuovo della Fotografia"; nello stesso anno acquista la mitica Kobell Press, obiettivo Voigtlander, la macchina fotografica da cui non si dividerà mai per tutta la vita. Ben presto Giacomelli comincia

a distaccarsi dai precetti stilistici di Cavalli ed elabora quel suo inconfondibile stile basato sui forti e spesso sconvolgenti contrasti di bianco e nero. Nel 1956 conosce Luigi Crocenzi, un altro grande marchigiano, che lo convince a strutturare la sua produzione fotografica in sequenze e racconti. Nel 1963 il critico Piero Racanicchi segnala i lavori di Giacomelli a John Szarkowski, direttore del dipartimento di Fotografia del MOMA di New York, il quale decide di esporre quella fotografia oggi conosciuta in tutto il mondo come *Il bambino di Scanno*. Per Giacomelli è la consacrazione a livello internazionale e da quel momento entra di diritto nella Storia della fotografia mondiale. Sue mostre personali sono allestite in Italia, Belgio, Francia, Germania, Cecoslovacchia, Gran Bretagna, Spagna, Russia, Giappone e Stati Uniti d'America. Sue opere sono presenti in oltre cinquanta Musei e Gallerie d'Arte internazionale. Artista sensibilissimo e tormentato, Giacomelli ha creato una serie dei straordinari racconti (*La buona terra*, *Il motivo suggerito dal taglio dell'albero*, *Un uomo, un donna, un amore*, *Io non ho mani che mi accarezzino il viso*, *Il pittore Bastari*) e dei poemi fotografici ispirati da alcuni tra i principali poeti contemporanei: Giacomo Leopardi, Edgar Lee Masters, Franco Contabile, Eugenio Montale, Vincenzo Cardarelli, Emily Dickinson, Mario Luzi, Sergio Corazzini, Jorge Luis Borges. Giacomelli muore a Senigallia il 25 novembre 2000.

za, aspirazione alla felicità e crollo delle illusioni di fronte al duro impatto con la realtà. Silvia, anche per Giacomelli, incarna il tramonto delle speranze, delle gioie e delle attese giovanili, la vittima sacrificale dell'inganno concepito dalla "Natura matrigna". Sotto i raggi della "diletta luna", il racconto si snoda attraverso le stanze del "paterno ostello" e di quella biblioteca in cui il po-

eta consumava il "tempo giovanile" sopra le "sudate carte". Si sofferma nella piazzetta del borgo dove la figura di Silvia prende corpo come un fantasma della memoria che lentamente si materializza per diventare la vita che la fanciulla guarda "lieta e pensosa", perché il suo sguardo è pieno di oscuri presentimenti. Infatti, il destino incombe, scompaiono le immagini del gioco, dell'a-

more, della spensieratezza giovanile e Silvia, "da chiuso morbo combattuta e vinta", si prepara a dare il suo addio al mondo, mentre nella generale indifferenza intorno alla giovinetta si materializzano le ombre di un'umanità congelata di fronte al mistero della morte e un cielo dalle nere nubi sembra voler imprigionare persino il sole della speranza.

Per circa venti anni Giaco-



Dal racconto  
"Loreto"

ciano D'Alessandro) che hanno cercato di fornire un documento e una testimonianza su persone spesso condannate all'emarginazione. Giacomelli, entrando all'interno di una comunità di persone colpite da handicap fisici o mentali, vuole andare oltre ogni interesse documentaristico o di denuncia, vuole evitare cadute voyeuristiche e deformazioni sadico-orrifiche, ma nello stesso tempo si propone di rifuggire da stereotipi mistico – sentimentali. Come aveva fatto nel suo viaggio a Lourdes, vuole guardare con i propri occhi, vuole mettere alla prova se stesso, le proprie sensazioni, i propri sentimenti, vuole essere coinvolto in prima persona. Giacomelli diventa protagonista "interno" al racconto per parlare di esseri umani che vogliono vivere con tutti gli altri in una condizione di pari dignità, senza quelle barriere che dividono il "sano" dal "malato"; si propone di superare ogni forma di repulsione, di diffidenza e d'indifferenza per gettare un ponte d'amore fra il "normale" e il "diverso". Di fronte al mistero della diversità Giacomelli proclama senza retorica la propria appartenenza a questo mondo per una scelta che nasce dal profondo dell'anima; si libera di ogni orpello intellettualistico con grande umiltà per farsi "povero fra i poveri", vivendo in mezzo a questi esseri umani, la cui tremante fragilità è soprattutto una richiesta d'amore.

All'interno di questo racconto vi sono i protagonisti di due storie parallele che finiscono poi per incontrarsi quasi a voler confondere un comune destino. La storia di A inizia con i suoi occhi sgranati sul mondo, occhi destinati a formulare dei silenziosi interrogativi probabilmente destinati a rimanere senza una risposta.

melli ha lavorato intorno al testo leopardiano, riscrivendo in continuazione lo stesso racconto fotografico, che è diventato nel tempo un laboratorio in costante ebollizione: egli ha aggiunto e tolto, per poi aggiungere ancora; ha mescolato fotografie fatte in epoche e in occasioni diverse; ha accostato immagini in cui la realtà è chiaramente leggibile con altre dove si avverte il suo intervento nella particolarità e nel "taglio" dell'inquadratura, nella manipolazione del negativo o della stampa, preoccupato soltanto di tradurre in immagini fotografiche quei versi, affascinato non tanto dall'idea di un rapido e sfortunato amore giovanile, quanto dai grandi temi dell'illusione e del dolore universale.

## I GRANDI TEMI DEL DOLORE UNIVERSALE

Nel 1957 Giacomelli compie un viaggio dal quale nasce il toccante racconto intitolato "Lourdes", un grande poema sulla malattia e sul dolore nel quale le interminabili file di malati su barelle e carrozzine formano una lunga catena di sofferenza. Sul piazzale della grotta quella folla dolente cerca con modi diversi di dare

voce alla propria speranza, per cui le mutilazioni, le deformazioni e l'angoscia disegnata sui volti diventano grida congelate in attesa che il dolore si trasformi in una rinascita a nuova vita. Infine l'immensa fiaccolata, che si snoda nella notte come una silenziosa preghiera, suggella questo viaggio verso la luce, verso l'alba di una speranza impossibile da decifrare con gli strumenti della ragione, ma resa comprensibile solo attraverso la pietà e la fede: "Questi vogliono vivere a tutti i costi – dice Giacomelli – questi che soffrono realmente chiedono, sognano di vivere e inventano qualcosa, una Madonna, perché non sanno in quale buco rifugiarsi, perché questa speranza, che è per loro il miracolo più grande, sia viva ogni mattina. La speranza è la cosa più bella che ho pensato a Lourdes per questa gente".

Con il racconto "I miei fratelli", presentato per la prima volta nella XLIII Rassegna d'arte G. B. Salvi di Sassoferrato 1993, Giacomelli avverte il bisogno di esplorare il mondo del "diverso" e la sua condizione esistenziale come hanno fatto anche altri grandi fotografi (Kertesz, Weegee, Diane Arbus, Joel-Peter Witkin, Franco Pinna, Gianni Berengo Gardin, Lu-

Attraverso questa cadenzata risonanza di sguardi si avverte un forte bisogno di solidarietà, di condivisione, di confronto con gli altri; trapela un'urgenza di operare, cantare, parlare, insomma di vivere pur avendo la precisa sensazione di essere un "diverso" che vuole essere in tutto simile agli altri, anche se gli altri sembrano riflettere un'immagine distorta di sé. Dopo avere attraversato il proprio universo, A sembra avvertire il peso delle sue esperienze e delle sue insoddisfazioni, ma vuole riprendere ugualmente il cammino con un passaggio di testimone. Ecco allora partire la storia parallela di B, un protagonista che porta ben marcati sul viso i segni della "diversità". Quest'altro viaggio attraverso i confini della solitudine si propone di aprire nuovi spazi alla comunicazione con l'umano e con il divino, di soddisfare il bisogno di sentirsi vivi anche attraverso la fisicità dei corpi in un girotondo di abbracci che sono espressione di amicizia e di amore. Il percorso si chiude con lo spazio aperto di un prato, dove sulla sinistra si celebra un tenero abbraccio e sullo sfondo si staglia una casa non bella ma resa calda da un antico vissuto: non siamo di fronte a un luogo claustrofobico ma, secondo la poetica giacomelliana, a un mitico luogo del vivere insieme, a un porto sicuro dove è possibile metabolizzare la sofferenza e trovare un rifugio alla speranza.

Nel 1995, in occasione delle celebrazioni per il quinto anniversario della Santa Casa, Giacomelli ritorna a "Loreto", dove aveva realizzato nel 1956 un racconto da lui stesso definito fallimentare: "Sentivo parlare di Loreto dove andavano i malati, ho tentato di vedere di che cosa si trattava, però ho fatto pochissime fotografie, perché non sentivo il tema, ero troppo vuoto, non c'era la stessa tristezza che c'è nell'aria di Lourdes". Sono passa-

ti circa quarant'anni da quella prima esperienza e Giacomelli non solo è un altro uomo, ma è un artista affermato a livello mondiale con uno stile personale e una ben definita sensibilità, per cui è pronto a scrivere un altro grande poema del dolore fatto d'immagini le quali puntano diritte al tema affrontato, con un linguaggio che non si concede nessun compiacimento estetico, ma sceglie la forza coinvolgente del contrasto tra i bianchi e i neri, l'uso narrativo dei primi piani, la magia dello "sgronato", il perfetto equilibrio degli elementi compositivi. Questa volta l'artista non si addentra all'interno della basilica, ma sceglie il loggiato e la celebre piazza come contenitore di forme di dolore che trascendono ogni vissuto individuale per assurgere a messaggio universale di straordinaria potenza. Giacomelli ha ormai acquisito la capacità di entrare immediatamente in totale simbiosi con il tema narrativo con lo scopo di penetrare nel cuore del problema affrontato senza cedimenti estetici o sentimentali, mantenendo sempre una straordinaria forza espressiva e una altrettanto straordinaria eleganza compositiva. Egli non chiede compassione per queste vittime della sofferenza e della malattia, ma una forma di pietà ben più alta e consapevole: ci impone, infatti, di non distogliere lo sguardo e di non invertire il nostro cammino; non ci immunizza dal male, non assolve il nostro egoismo, ma "strizza" la nostra coscienza, invocando un comune sentimento di solidarietà per queste vittime del dolore.

Il racconto giacomelliano si snoda secondo precise cadenze iniziando con una processione di volti segnati dalla malattia con pause di riflessione durante le quali l'osservatore è chiamato a meditare su una condizione di dolore mostrata senza falsi pudori. Sotto il loggiato laure-

tano prende corpo una sequenza di carrozzine, dove i malati diventano la cifra narrativa di un'umanità in cammino su una strada lastricata di sofferenze ma tendente alla speranza. Appare, quindi, una serie di figure che ci vengono incontro e ci guardano con occhi coraggiosi e sereni per ricordarci la loro e la nostra fragilità, per lanciare un mite richiamo ai nostri doveri di fratellanza, per manifestare una sotterranea rivolta che sembra pietrificarsi nel silenzio di un grido gettato in faccia alla nostra indifferenza.

Per un ultimo commento di questi straordinari racconti è opportuno affidarci alle parole dell'autore: "Analizzo i pensieri per tramutarli nella forma a misura d'uomo, dove l'uomo non è determinato dal mondo circostante, ma è il centro, il creatore di ogni libertà. Non il suo mondo esterno, ma la creatività, la libertà, il guardare sotto la pelle delle cose ribaltando le emozioni in immagini sulla superficie della pellicola. E' ciò che mi interessa. La realizzazione figurativa è una cosa mentale, è lo spirito che crede nella genialità della forma; che silenziosamente fonde presente e passato, realtà e ricordo, in un unico blocco mentale che è il linguaggio. Nasce così la reinvenzione come elemento di costruzione, come spostamento fantastico di una realtà vissuta, dove l'intensità del pensiero di nuovo crea e trattiene quel silenzio che produce il tracciato del racconto".

#### Fonti fotografiche

Mario Giacomelli. *Verrà la morte e avrà i tuoi occhi. Non fatemi domande*, Edizioni Rotary Club Tolentino, 1994

Mario Giacomelli. *Lourdes*, collezione A. Pellegrino

*A Silvia/L'infinito*. Mario Giacomelli racconta, Provincia e Comune di Ancona, 1988

Mario Giacomelli. *I miei fratelli*, XLIII Rassegna d'arte G.B. Salvie Piccola

Europa, Comune di Sassoferrato, 1993

Mario Giacomelli. Loreto, in *Cinque grandi fotografi interpretano Loreto*, Comune di Loreto, 1996

# PER UNA STORIA DELLA PEDIATRIA /1

## Neonati e bambini nella Biblioteca di Fermo

**Stefania Fortuna**  
**Maria Chiara Leonori**  
**Natalia Tizi**

*Università Politecnica delle Marche*  
*Biblioteca Comunale "Romolo Spezioli" di Fermo*

Il patrimonio librario della nostra Regione è imponente per qualità e quantità. In numerose biblioteche comunali delle Marche, anche di piccoli centri, si conservano fondi antichi di grande pregio che provengono dai monasteri diffusi sul territorio e soppressi dopo l'Unità d'Italia – per secoli centri quasi esclusivi di formazione ed elaborazione della cultura religiosa e scientifica – come pure dalla nobiltà locale, talvolta colta, raffinata e molto internazionale, che dal Seicento o Settecento acquista e conserva libri inseguendo curiosità, interessi, passioni, o mirando all'educazione e all'emancipazione dei membri della propria famiglia, dei giovani o dell'intera comunità cittadina.

I libri di medicina sono un po' ovunque nei fondi antichi delle biblioteche delle Marche, sia perché tra i medici ci sono sempre stati ardenti bibliofili, sia perché tradizionalmente la medicina ha fatto parte delle discipline intellettuali, per giunta ritenuta indispensabile nella vita quotidiana almeno per favorire la conservazione della salute, se non per curare le malattie.

Inoltre un contributo significativo alla circolazione e alla raccolta dei libri di medicina nelle Marche, compresa la loro

modesta produzione, è venuto dai diversi centri di formazione universitaria, a lungo presenti sul territorio. Nel Cinquecento si aprono facoltà di medicina a Macerata, ad Urbino e a Fermo, nel Settecento a Camerino e a Fano, e la loro attività si spegne soltanto nel corso dell'Ottocento: a Fano e a Fermo in seguito alla riorganizzazione dei centri universitari nello Stato Pontificio voluta dal papa Leone XII, dopo la caduta di Napoleone, a Macerata e ad Urbino con l'Unità d'Italia, mentre la facoltà di Camerino continua ad essere attiva fino al 1927.

Tra le biblioteche marchigiane spicca quella di Fermo, città di studi di grande tradizione che già Lotario I aveva voluto centro di raccolta degli studenti dell'intero Ducato di Spoleto, nel Capitolare di Olna dell'825, e che papa Sisto V, originario di Grottamare, aveva promosso ed elevato a sede universitaria nel 1585. Più di una personalità illuminata aveva avvertito a Fermo, nel Seicento, la necessità di mettere a disposizione degli studenti universitari una biblioteca, lo strumento per eccellenza di supporto alla formazione. L'intento si concretizzò nel 1688, ad opera del Cardinale Decio Azzolino Jr. (1623-1689), fermano di nascita e romano di adozione, lega-

tissimo alla regina Cristina di Svezia, che mise a disposizione le sue sostanze perché la sala allora detta "delle commedie" – ubicata nel cuore della città, nel Palazzo dei Priori che chiude scenograficamente la piazza principale della città – venisse allestita in modo atto ad ospitare la biblioteca civica, voluta ed istituita quindi fin dall'origine come struttura pubblica.

La biblioteca di Fermo è oggi intitolata a colui che, con la sua liberalità, le ha fatto dono del fondo librario storico medico per il quale è conosciuta nel mondo: Romolo Spezioli (1642-1723), medico personale della regina Cristina di Svezia alla corte di Roma. Il fondo medico Spezioli comprende circa 1.200 esemplari tra codici, incunaboli ed edizioni a stampa dal Cinquecento al Settecento. Di indiscusso interesse scientifico e bibliografico, include i testi fondanti della medicina del passato: i più diversi commentari ad Ippocrate e a Galeno, Avicenna, Averroè e la trattatistica araba, nonché una ricchissima sezione anatomica, edizioni francesi, fiamminghe e tedesche proibite, opere di alchimia e di curiosità scientifica in relazione alle mostruosità, alla fisiognomica, erbari e trattati di farmacopea.

La collezione della biblio-



Adriaan van den Spiegel, *De formato foetu*, Padova 1626, tav. IV



Adriaan van den Spiegel, *De formato foetu*, Padova 1626, tav. VII

teca, in seguito, si è arricchita con le soppressioni post-unitarie degli ordini religiosi e con lo smembramento delle “librerie” conventuali, che disponevano tutte di un settore dedicato alla medicina e alla farmacopea. Si segnalano inoltre generose donazioni e oculate acquisizioni da parte delle amministrazioni comunali, come la raccolta ottocentesca dei fratelli Gaetano e Raffaele De Minicis, che apprezzarono le edizioni mediche di pregio, soprattutto locali, o quella di Giovanni Battista Gigliucci (1815-93), uomo politico e deputato per diverse legislature, anch’egli mosso da un gusto ottocentesco per l’edizione rara che lo portò a collezionare pezzi di argomento medico di grande interesse.

La biblioteca vanta oggi nel suo insieme un patrimonio librario di circa 3.000 manoscritti, comprensivi di 127 codici, ai quali si aggiungono oltre 300.000 volumi a stampa, di cui 690 incunaboli, circa 15.000

cinquecentine, numerosissime edizioni del Seicento e del Settecento, stampati musicali, 23.000 opuscoli in miscellanea. Sono disponibili più di 900 periodici, dei quali oltre cento correnti, monete, cimeli di vario genere, e un fondo grafico di circa 11.000 pezzi, con 4.254 disegni e 6.500 incisioni.

In questo e nei successivi numeri di Lettere dalla Facoltà del 2016 sono presentati libri medici diversi – conservati nella Biblioteca “Romolo Spezioli” di Fermo – sul tema ampio dell’infanzia e dell’adolescenza, nella prospettiva di un contributo alla storia della pediatria, attraverso la valorizzazione del patrimonio documentario che nelle Marche si conserva.

## ADRIAAN VAN DEN SPIEGEL (1578-1625)

di Natalia Tizi

Nacque a Bruxelles, studiò a Lovanio e si laureò in medicina nell’ateneo di Padova, dove insegnò anatomia a partire dal 1605 raggiungendo la cattedra nel 1616, anno della morte di Giulio Casserio che era stato suo docente e al quale egli subentrò nel prestigioso incarico. Con lo Spiegel si concluse la grande epoca dell’anatomia padovana, iniziata dal suo pioniere e predecessore Andrea Vesalio, e gli studi si orientarono verso le varie specializzazioni, con particolare riguardo alla fisiologia.

Vesalio operò una svolta fondamentale negli studi anatomici con la pubblicazione, nel 1543 a Basilea, del *De humani corporis fabrica*, opera rivoluzionaria al pari di quella che, proprio nello stesso anno a Norimberga, Copernico diede



Adriaan van den Spiegel, *De formato foetu*, Padova 1626, tav. VII



Adriaan van den Spiegel, *De formato foetu*, Padova 1626, tav. IX

alle stampe, il *De revolutionibus orbium coelestium*. In ambiti disciplinari diversi si consumò, quell'anno, una stessa spinta ad un radicale cambio di prospettiva e di metodo, nello spirito nuovo di indipendenza dall'autorità e di ricerca autonoma fondata sull'osservazione e il suo rigoroso controllo.

In campo anatomico Andrea Vesalio, sulla base di dissezioni condotte su cadaveri umani, corresse una serie di errori di Galeno, il cui sistema e le cui opere erano stati identificati con la medicina *tout court* per oltre un millennio, ed in particolare le tavole che illustrano la "fabbrica" del corpo (scheletro, sistema muscolare, vascolare e nervoso) ci restituirono l'anatomia in una nuova prospettiva funzionale, dinamica. Furono incise da diversi artisti, alcuni di grande valore e formati probabilmente nelle prestigiose botteghe veneziane, e costituirono l'eccellente prototipo di tutte le successive

edizioni di tavole anatomiche che, da allora, molto concessero ai valori estetici, oltre al versante didattico.

Questo prodigioso apparato iconografico, che è opera medica ed artistica insieme, fu dunque ereditato e tramandato dalla poderosa edizione olandese dello Spiegel, che impiegò anche le celebratissime *tabulae anatomicae* di Giulio Casserio, frutto di una simile, raffinata fattura e di un tumultuoso destino. Esse infatti, per l'aspra rivalità professionale dell'autore con Girolamo Fabrizi d'Acquapendente, videro finalmente la stampa a Venezia nel 1627, solo dopo la morte del Casserio e dello stesso Spiegel, a cui il figlio del Casserio l'aveva affidate. Fu infatti un allievo del medico fiammingo, Daniel Rindfleisch (meglio noto con il nome di Bucretius) che, nel curare la divulgazione postuma nel 1627 dell'opera del maestro, scelse di utilizzare le preziose tavole. Alla loro

realizzazione contribuirono valentissimi incisori tra i quali Odoardo Fialetti, disegnatore e pittore bolognese educato alla scuola del Tintoretto, e Francesco Valesio, entrambi autori anche delle magnifiche sette tavole che accompagnano il *De formato foetu*, opera postuma dello Spiegel pubblicata a Padova nel 1626.

Tutte le raffigurazioni qui contenute, dalle quali si evince una conoscenza del corpo umano ormai perfetta, restano impresse per la manieristica originalità della loro realizzazione. L'ariosa immagine femminile dal grembo aperto come petali di un fiore, entro un paesaggio quieto e remoto, e i neonati dormienti delicatamente indagati nelle loro tenebre anatomiche costituiscono un risultato scientifico ed estetico di impareggiabile bellezza.

L'opera proviene dal Fondo Spezioli.

## TRATTARE LE MALATTIE, CURARE LE PERSONE

Idee per una Medicina Narrativa

La natura non è divisa in Dipartimenti, come lo sono invece le Università. Il monito di Albert Einstein è quanto mai attuale, scontato e insieme disatteso. Il nostro rapporto con la natura continua a oscillare tra olismo e riduzionismo, tra la nostalgia di un approccio integrale e la necessità di un metodo analiticamente circoscritto; una oscillazione analoga si riflette anche nel nostro rapporto con la medicina: dinanzi al bivio tra scienza e arte, fra il dovere di trattare le malattie e il compito di curare le persone, oggi tuttavia sta maturando la consapevolezza di un nuovo atteggiamento di ascolto nei confronti delle cosiddette humanities, da cui dipende una riconsiderazione radicale dell'identità stessa della medicina e del suo assetto epistemologico, oltre che dei principali nodi bioetici che investono le modalità del suo esercizio.

In questa prospettiva s'inserisce il libro di Massimiliano Marinelli che mette a fuoco, attraverso una sintesi ampia ed equilibrata, la questione specifica del rapporto tra medicina e narrazione. Il libro presenta in otto capitoli, integrati da due storie esemplari e toccanti, il quadro delle trasformazioni profonde che rimettono in discussione l'identità e lo statuto della medicina come pratica sociale, chiamata a farsi carico della cura della salute, in un orizzonte che include e oltrepassa l'ambito tradizionale del suo rapporto con la malattia, intesa come entità astrattamente isolata e circoscritta. In tale prospettiva, la figura del medico, come afferma Marinelli ricordando la grande lezione di Karl Jaspers, deve tenere insieme conoscenza



FrancoAngeli, Editore, Milano 2015, pp. 191, € 24

scientifica e abilità tecnica, da un lato, ed "ethos umanitario" dall'altro, inteso come «l'atteggiamento del professionista della salute che, attraverso il suo sapere e le sue abilità, intende prendersi cura del malato» (p. 42). Una medicina incapace di questa sintesi risulterebbe profondamente mutilata nella sua identità più profonda: parafrasando una celebre distinzione kantiana, la mancanza di fondamento scientifico rende cieco l'atto medico, la mancanza di umanità lo rende vuoto.

Il riferimento all'ethos umanitario consente all'autore di andare oltre il paradigma della Medicina Narrativa (NM), intesa come semplice contaminazione tra letteratura e medicina, che riprende e rilancia l'antica pratica della narrazione di malattie. La Medicina Basata sulla Narrazione (NBM), invece, lasciando alla NM la pratica professionale delle narrazioni, si presenta come parte essenziale della Medicina, che risponde a finalità di ordine personale, terapeutico ed etico. A partire da qui l'Autore invoca una integrazione tra la Medicina Basata sulle Evidenze Cliniche (EBM), che si fa carico della oggettività di determinate

scelte terapeutiche, e la NBM, volta a recuperare soprattutto il significato euristico della pratica medica intesa come arte, disposta a misurarsi con l'arduo esercizio dell'ascolto, del dialogo, del confronto a viso aperto con le difficoltà personali e sociali che s'incontrano sulla via della cura.

Su questa base, il libro suggerisce un accostamento interessante tra i due paradigmi, esplorati nelle loro diverse ascendenze teoriche e nelle possibilità di benefici incroci sul piano pratico. Ne risulta una prospettiva chiamata a «rispondere alle esigenze del cittadino ammalato che non possono esaurirsi esclusivamente nella correttezza del processo diagnostico e terapeutico» (p. 91). Coerentemente con questo impianto, Marinelli prospetta quindi una corrispondenza tra EBM, bioetica clinica, paradigma della giustizia da un lato, e NBM ed etica della cura dall'altro, invocando la necessità di un approccio integrato, ben esemplificato dal titolo stesso del libro: trattare le malattie, curare le persone. «Assumere che l'etica della cura sia l'approccio etico naturale narrativo – scrive l'Autore –, significa individuare un'altra sponda concettuale per la medicina scientifica» (p. 119).

Situando lo studio della NBM in questo contesto ricco e articolato, supportato da una documentazione puntuale, Massimiliano Marinelli tiene efficacemente a distanza ogni tentazione riduzionistica, mostrandone il legame sotterraneo con un atteggiamento di indifferenza sul piano esistenziale. Nello stesso tempo, proprio per questo, il libro sfugge al rischio di attribuire un'enfasi sproporzionata e acritica al tema della narrazione, collocandolo nel punto d'incontro tra "ethos umanitario" ed etica della cura, dove si decide il futuro stesso della medicina.

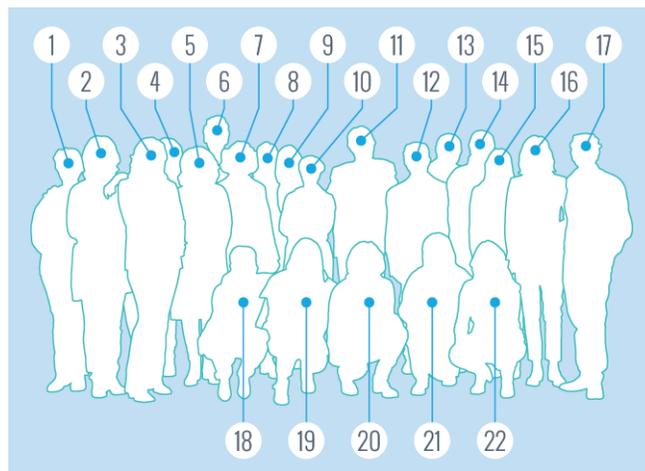
[Luigi Alici  
Università di Macerata]

## IL COMITATO EDITORIALE E LA REDAZIONE



1. **MARIA LAURA FIORINI**  
Segreteria di Presidenza  
Facoltà di Medicina e  
Chirurgia  
Università Politecnica  
delle Marche
2. **MARIANNA CAPECCI**  
Medicina Fisica e Riabilitativa  
Dipartimento di Medicina  
Sperimentale e Clinica  
Università Politecnica  
delle Marche
3. **MARIA CECILIA TONNINI**  
Scienze tecniche di medicina e  
di laboratorio  
Dipartimento di Scienze  
Cliniche e Molecolari  
Università Politecnica  
delle Marche
4. **ALESSANDRA GIULIANI**  
Fisica applicata (a beni  
culturali, ambientali, biologia e  
medicina)  
Dipartimento di Scienze  
Cliniche Specialistiche e  
Odontostomatologiche  
Università Politecnica  
delle Marche
5. **GIOVANNA ROSSOLINI**  
C.A.D. - Biblioteca Tecnico-  
Scientifica-Biomedica  
Università Politecnica  
delle Marche
6. **DANIELE SCONOCCHINI**  
Segreteria di Presidenza Facoltà  
di Medicina e Chirurgia  
Università Politecnica  
delle Marche
7. **STEFANIA FORTUNA**  
Storia della Medicina  
Dipartimento di Scienze  
Cliniche e Molecolari  
Università Politecnica  
delle Marche

8. **BARBARA LUCESOLI**  
Segreteria di Presidenza  
Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Università Politecnica  
delle Marche
9. **MOIRA MONTANARI**  
Segreteria di Presidenza  
Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Università Politecnica  
delle Marche
10. **LORETA GAMBINI**  
Responsabile Segreteria  
di Presidenza  
Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Università Politecnica  
delle Marche
11. **MARCELLO D'ERRICO**  
Igiene Generale ed Applicata  
Preside Facoltà di Medicina  
e Chirurgia  
Università Politecnica  
delle Marche  
Direttore Editoriale  
"Lettere dalla Facoltà"
12. **GIOVANNI DANIELI**  
Medicina Interna  
Direttore Responsabile  
"Lettere dalla Facoltà"
13. **GIOVANNI BATTISTA  
PRINCIPATO**  
Biologia Applicata  
Dipartimento di Scienze  
Cliniche Specialistiche ed  
Odontostomatologiche  
Università Politecnica  
delle Marche
14. **CONTI FIORENZO**  
Fisiologia  
Dipartimento di Medicina  
Sperimentale e Clinica  
Università Politecnica  
delle Marche



15. **MARIA RITA RIPPO**  
Patologia Generale  
Dipartimento di Scienze  
Cliniche e Molecolari  
Università Politecnica  
delle Marche
16. **FRANCESCA CAMPOLUCCI**  
Responsabile Ripartizione  
Corsi di Studio  
Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Università Politecnica  
delle Marche
17. **MAURIZIO MERCURI**  
Scienze infermieristiche  
generali cliniche e pediatriche  
Università Politecnica  
delle Marche
18. **ANNA CAMPANATI**  
Malattie cutanee e veneree  
Dipartimento di Scienze  
Cliniche e Molecolari  
Università Politecnica  
delle Marche
19. **FRANCESCA GAVETTI**  
Segreteria di Presidenza  
Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Università Politecnica  
delle Marche
20. **LORI LATINI**  
Segreteria di Presidenza  
Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Università Politecnica  
delle Marche
21. **ANTONELLA CIARMATORI**  
Segreteria di Presidenza  
Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Università Politecnica  
delle Marche
22. **FEDERICA GIUNTOLI**  
Ripartizione Corsi di Studio  
Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Università Politecnica  
delle Marche



# LETTERE dalla FACOLTÀ

Bollettino della Facoltà  
di Medicina e Chirurgia  
dell'Università Politecnica  
delle Marche  
Anno XIX / n. 1  
Gennaio/Febbraio 2016

Registrazione del Tribunale  
di Ancona n. 17/1998  
Poste Italiane SpA -  
Spedizione in Abbonamento  
Postale 70% DCB Ancona

Progetto grafico Lirici Greci  
Stampa Errebi Grafiche Ripesi

*Direttore Editoriale*  
Marcello M. D'Errico

*Direttore Responsabile*  
Giovanni Danieli

*Comitato editoriale*  
Anna Campanati, Francesca Campolucci,  
Marianna Capecci, Fiorenzo Conti,  
Stefania Fortuna, Loretta Gambini,  
Giorgio Gelo, Alessandra Giuliani,  
Maurizio Mercuri, Alberto Pellegrino,  
Giovanni Principato, Maria Rita Rippon,  
Giovanna Rossolini, Andrea Santarelli,  
Maria Cecilia Tonnini

*Segreteria di Redazione*  
Antonella Ciarmatori,  
Maria Laura Fiorini,  
Francesca Gavetti,  
Federica Giuntoli,  
Lori Latini,  
Barbara Lucesoli,  
Maira Montanari,  
Daniele Sconocchini  
[presimed@univpm.it](mailto:presimed@univpm.it)

*Questo numero  
di Lettere dalla Facoltà  
viene pubblicato grazie ad un  
illuminato e generoso contributo  
di Angelini Acraf Spa*