



1997-2017

20° anniversario

LETTERE dalla FACOLTÀ

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

Direttore Editoriale
Prof. Marcello M. D'Errico

Anno XX n. 1
Gennaio/Febbraio 2017

Editoriale

3

I venti anni di Lettere
di Marcello M. D'Errico
Giovanni Danieli

Vita della Facoltà

4

I nostri studenti
Vivere il Codice deontologico
di Adoriano Santarelli
Enrico Ceroni
Simona Tufoni
Viaggio di studio a Stoccolma
di Stefania Liberati
Rita Fiorentini
Catia Fiorani
Simona Bacaloni
Stefania Stefani
Mauro Barchiesi

Biomedicina

7

Nutrizione e salute
di Francesca Giampieri
Maurizio Battino

Medicina clinica

16

**Ictus lacunare e sviluppo
di disturbi del movimento
sonno-relati**
di Laura Buratti
Mauro Silvestrini

19

**Principi e contenuti del
metodo clinico nella
relazione Medico-
Paziente**
2° Il metodo clinico: la ricerca
da parte del Medico di una
spiegazione razionale della
malattia
di Giuseppe Realdi

25

**La storia dell'Imaging
senologico**
2-Ecografia e Risonanza
Magnetica
di Gian Marco Giuseppetti

Professioni sanitarie

30

**La dimensione
etimologica
dell'assistenza
infermieristica**
di Giordano Cotichelli

33

**Il laboratorio didattico
nella formazione
infermieristica**
Dalla storia alle evidenze
scientifiche
di Rita Fiorentini
Catia Fiorani
Stefania Stefani
Simona Bacaloni
Alice Serafini

36

**La tecnica "puntura
ad occhiello - asola"
con aghi smussi
(Buttonhole cannulation)
per la gestione del
dolore nell'assistito in
emodialisi**
di Carla Lucertini
Andrea Toccaceli
Lucia Dignani

Scienze umane

39

**Accreditamento del
Laboratorio di Genetica
forense**
di Mauro Pesaresi

43

**L'allattamento materno
nella tradizione antica**
a cura di Stefania Fortuna
Il latte materno come vettore
dei caratteri ereditari
di Philippe Mudry
L'esempio della lupa capitolina
di Sergio Sconocchia

1
2017

HANNO COLLABORATO A QUESTO FASCICOLO



MAURO BARCHIESI



MAURIZIO BATTINO



LAURA BURATTI



GIOVANNI DANIELI



MARCELLO M. D'ERRICO



RITA FIORENTINI



STEFANIA FORTUNA



FRANCESCA GIAMPIERI



GIAN MARCO GIUSEPPE



STEFANIA LIBERATI



CARLA LUCERTINI



PHILIPPE MUDRY



MAURO PESARESI



GIUSEPPE REALDI



ADRIANO SANTARELLI



SERGIO SCONOCCHIA



MAURO SILVESTRINI



Hanno inoltre collaborato: Simona Bacaloni, Enrico Ceroni, Lucia Dignani, Catia Fiorani, Alice Serafini, Stefania Stefani, Andrea Toccaceli, Simona Tufoni

I VENTI ANNI DI LETTERE

Marcello M. D'Errico, Giovanni Danieli



Tullio Manzoni era uomo di lettere e di arti, oltre che di scienze, e quando uno di noi (gd) andò a proporgli giusto venti anni fa di fare un periodico di Facoltà, la risposta fu immediata e positiva.

Avevamo esordito un mese prima (marzo 1998) con un bollettino, pensato per fornire notizie relative al percorso didattico. Il *Bollettino* ebbe successo ed un mese dopo uscimmo con *Lettere dalla Facoltà*; l'intento era quello di fornire agli Studenti notizie circa il calendario, gli adempimenti didattici e le innovazioni metodologiche ma anche di contribuire alla loro formazione con integrazioni del programma curriculare. La veste editoriale rimase immutata per tutti i numeri che seguirono sino a un anno fa quando per volere del Preside (mmde), venne completamente modificata ed i contenuti sensibilmente potenziati. Si sono riservati negli anni spazi sempre maggiori alle Scienze umane e sono rimaste attive per più numeri rubriche come Biblioteche marchigiane di tradizione, Antiche università marchigiane, Farmaci e Farmacie, Santi in Medicina, Fonti ed acque termali nelle Marche, Manicomi marchigiani la follia di una volta, che hanno costituito contributi significativi per ricostruire

e far rivivere la cultura del passato nella regione che ci ospita.

Oggi, venti anni dopo, il ruolo di un periodico di medicina come il nostro, con i suoi costi, con i suoi tempi di produzione, con la disponibilità di altri mezzi che offrono un'informazione immediata, globalizzata e a basso costo, potrebbe essere messo in discussione.

Non è così. La rivista gode di alcuni privilegi, il primo dei quali è avere alle spalle quali autori docenti universitari e, all'occorrenza, un comitato editoriale che valuta, consiglia, verifica la scientificità di quanto affermato; di conseguenza il lettore può far suo il contenuto del testo senza indecisione alcuna. Poi la qualità degli scritti che rispecchiano il corretto uso della lingua italiana, con il periodare strutturato, la cura della punteggiatura, l'attenzione ad utilizzare la nostra lingua in tutte le espressioni possibili; sono modelli che, assimilati e riprodotti, eviteranno in chi legge una deleteria semplificazione della scrittura e del linguaggio. Scrive e parla bene chi legge bene. La rivista è poi una realtà "tascabile", che non è incatenata ad alcuna fonte di energia, una compagna

che ti segue nel posto di lavoro, in viaggio o quando nel proprio studio, sotto la luce calda di una lampada, ci si concedono momenti di lettura e di riflessione. Con questo convincimento iniziamo il ventesimo anno di produzione confermando gli obiettivi prefissati, agevolare l'apprendimento e migliorare la formazione degli Studenti, far conoscere al di là del recinto la nostra realtà accademica, valorizzare il patrimonio storico e culturale della regione.

Se abbiamo raggiunto questi traguardi lo dobbiamo a tutti coloro che hanno assicurato una lunga vita al periodico ed in particolare i Rettori Pacetti e Longhi che hanno seguito con attenzione l'iniziativa, i Presidi Manzoni, Benedetti e D'Errico che ne hanno guidato la realizzazione, i Comitati Editoriali e di Redazione di provata efficienza, gli Autori che hanno fornito preziosi contributi e infine, ma non da ultima, l'Industria Farmaceutica Angelini che ha da sempre sostenuto il nostro progetto.

A tutti esprimiamo il nostro ringraziamento e l'impegno a continuare.

I NOSTRI STUDENTI

Vivere il Codice deontologico

In occasione delle Lauree in Infermieristica del Polo Didattico di Fermo, il 25 novembre 2016, il Collegio Ipasvi di Fermo, in collaborazione con la Presidenza di detto corso di laurea ed il Rettorato, ha organizzato un evento celebrativo con lo scopo di presentare degli esempi da imitare ai laureandi. Oltre 600 persone gremivano il Teatro dell'Aquila della città di Fermo, tra cui le autorità locali, il Sindaco Avvocato Paolo Calcinaro, il Prefetto Dr.ssa Mara Di Lullo e la vice Presidente della Federazione Nazionale IPASVI Dr.ssa Adele Schirru.

I riflettori erano puntati sull'operato delle cinque infermiere, Sara Bruni, Marisa Biancatelli, Michela Dichiarà, Rossi Mara e Serra Rosa che la notte tra 23 e il 24 agosto, durante l'evento sismico che ha colpito duramente il centro Italia, si trovavano a prestare servizio presso l'U.O. di Medicina, della POTES 118 e della RSA di Amandola.

Durante la cerimonia è stato presentato un video che ricostruiva le vicende di quella terribile notte attraverso la testimonianza delle cinque infermiere. Le infermiere sorprese dall'evento che ha segnato e squarciato tramezzi, divelto pensili e fatto cadere ogni cosa da sopra i tavoli, hanno subito cercato riparo sotto le scrivanie e poi tra polvere, calcinacci ed urla dei pazienti hanno effettuato il controllo di tutte le stanze per verificare le condizioni dei quaranta pazienti ricoverati tra Medicina ed RSA. La maggior parte di essi non autosufficienti e costretti a



Figura 1. Teatro dell'Aquila di Fermo Cerimonia di consegna delle pergamene di laurea (Foto A. Fantinelli)

letto, sono stati ritrovati coperti dalla polvere e alcuni da mattoni caduti dalle pareti. Una volta accertatisi che nessuno aveva riportato ferite gravi da richiedere un intervento urgente, nonostante le preoccupazioni per le rispettive famiglie, hanno iniziato a chiamare i soccorsi, vigili del fuoco, protezione civile e colleghi. I vigili del fuoco sarebbero arrivati entro un'ora; mentre la protezione civile non poteva programmare un intervento immediato avendo paesi rasi al suolo da soccorrere. Quindi in modo autonomo il personale infermieristico presente in struttura ha deciso di evacuare lo stabile in quanto si rendeva necessario mettere i pazienti in un luogo sicuro in cui non ci fossero pericoli di crolli strutturali. Degli oltre quaranta pazienti, solo tre o quattro erano deambulanti e sono stati i primi ad essere accompagnati al parcheggio coperto, unica struttura che non aveva avuto lesioni; poi, trovati lenzuola e traverse, hanno posizionato e posto in sicurezza sulle carrozzine e barelle tutti gli altri pazienti e, trasportandoli per le

scale, hanno messo anche questi al riparo nel parcheggio. All'arrivo dei primi soccorsi esterni, queste cinque infermiere, con l'aiuto dei loro colleghi arrivati in supporto e di alcuni cittadini amandolesi, avevano trasportato, tra una scossa e l'altra, tutti lontano dalla struttura pericolante. E come se niente fosse accaduto, alle ore 8,00 erano pronte per la terapia dei pazienti, che hanno effettuato al parcheggio. Ma la loro esperienza drammatica non finiva certo lì. I pazienti non potevano restare nel parcheggio e con l'arrivo dei soccorsi, sono restati disponibili per il loro trasporto presso le altre strutture ospedaliere agibili del territorio restando anche nei nuovi reparti attrezzati velocemente all'uopo.

Prima della distribuzione delle pergamene ai neo laureati, sono state donate targhe ricordo alle cinque infermiere per la professionalità, responsabilità ed umanità dimostrate durante l'evento.

In questa drammatica situazione tutto ha funzionato proprio perché ogni professione in

campo ha agito in modo collaborativo per permettere un'evacuazione ordinata e veloce. In modo particolare la linea infermieristica, dagli infermieri ai

nelle unità operative, che si sono da subito attrezzate, e nell'assistenza lungo la costa dove le migliaia di sfollati sono stati temporaneamente sistemati.



Figura 2. Le Infermiere premiate: Michela Dichiarà, Sara Bruni, Marisa Biancatelli, Mara Rossi e Rosa Serra. (Foto A. Fantinelli)

coordinatori, alle posizioni organizzative e alla dirigenza, se pur messa a dura prova, ha svolto in sincronia il proprio ruolo, permettendo la copertura dei servizi nelle zone terremotate,

Crediamo che in questa occasione tutto il *corpus* infermieristico presente nei vari campi di applicazione, abbia dato un'eccellente testimonianza di deontologia vissuta ed applicata alla

vita professionale. Infatti il Codice deontologico dell'Infermiere del 2009 nell'articolo 18 recita che "in situazioni di emergenza-urgenza, l'infermiere presta soccorso e si attiva per garantire l'assistenza necessaria, in caso di calamità si mette a disposizione dell'autorità competente"; in quella drammatica notte uno sterile articolo ha preso vita e sostanza attraverso la competenza e responsabilità di cinque professioniste che hanno affrontato le difficoltà legate ad un evento sismico di tale portata. La testimonianza professionale si arricchisce - grazie alle parole di una delle professioniste - di una consapevolezza che dovremo acquisire tutti neolaureati e non, cioè che "un lavoro di équipe e l'aiuto reciproco tra colleghi sono indispensabili per la riuscita di qualunque cosa".

Adriano Santarelli, Enrico Ceroni,
Simona Tufoni

Corso di Laurea in Infermieristica
Polo Didattico di Fermo
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Università Politecnica delle Marche

Viaggio di studio a Stoccolma

Dal confronto nasce sempre un perfezionamento del proprio sapere.

Ed è con questa finalità che nel mese di settembre quindici studenti dell'università Politecnica delle Marche si sono recati in viaggio studio presso il Karolinska Institute di Stoccolma.

Gli studenti hanno potuto conoscere il percorso formativo di un infermiere svedese e confrontarlo con il proprio.

La scelta della meta non è stata casuale. Si è deciso di fare visita a questa università perché è la principale università medica della Svezia, riconosciuta a livello internazionale per il suo sistema accademico che è in grado di creare valore tramite la

ricerca. L'ateneo fa parte del comitato scientifico che ogni anno seleziona i vincitori del Premio Nobel in medicina.

Ci hanno accolto Eva Broberger RNT, Phd e Margaretha Forsberger Larm Director of studies, Associate professor.

La lezione tenuta è stata di tipo interattivo.

Anche nel loro caso la formazione infermieristica è di tipo universitario sin dal 1977.

Le materie insegnate nel percorso di base, con i relativi CFU, sono riportate nella tabella 1.

In termini di crediti formativi universali risulta evidente una minor impronta biomedica e la presenza di una maggiore componente infermieristica. Ri-

spetto al nostro sistema l'elaborato di tesi vale il doppio a fronte di uno stesso numero di ore di tirocinio.

Per lo studente svedese vi è una maggiore autonomia nella pianificazione del percorso di studi.

A differenza di quanto avviene nel nostro paese, quasi tutti gli infermieri svedesi conseguono una specializzazione della durata di almeno un anno (60 - 75 CFU). Sono ammessi, ogni anno, circa 550 studenti. Le specializzazioni possono essere: terapia intensiva (intensive nursing care), anestesia (anaesthetic nursing care) e pronto soccorso (prehospital nursing care) sala operatoria (operating room nursing care), oncologia (oncology nursing) psichiatria (Psychiatric care) ed altre ancora. È previ-



Figura 1. Karolinska Institutet: in piedi da sinistra, Margaretha Forsberg Larm, Director of studies, Andres Marcano Caro, Carmine Barone, Alessio Aireti, Giulia Ciattaglia, Sara Corpetti, Michela Mancinelli, Valentina Albanesi, Dott.ssa Stefania Liberati, Eva Broberger, RNT, PhD; al centro da sinistra, Veronica Corpetti, Vanessa Rossi, Federica Miraglia; seduti da sinistra, Edoardo Angiolani, Chiara Cernetti, Marcello Cantello, Laura Micucci, Ilaria Ramundo, Prof. Mauro Barchiesi

sto un esame finale al termine di ogni corso. Tutti i programmi sono offerti sotto forma di par-time, con formazione a distanza o fruibili in sede.

Il metodo di apprendimento adottato è il Problem-oriented learning. Esso è un metodo centrato sullo studente. Essenziale è apprendere e non trasmettere; spetta allo studente trovare la soluzione alle problematiche

poste dall'insegnante.

Qualora il professionista voglia orientarsi alla dirigenza o al tutoring deve frequentare un altro anno.

Il dottorato di ricerca si articola in quattro anni (Fig. 2). L'ampliamento di conoscenze fornito dalla specializzazione consente all'infermiere la pratica di attività "specifiche" sul paziente oltre che un aumento

	Università Politecnica delle Marche	Università Karolinska Institutet
Scienze Infermieristiche	34	130.5
Scienze Biomediche	56	12
Altre discipline	15	15
Corsi elettivi	6	7.5
Tirocinio	60	41 (settimane)
Laboratorio	3	
Tesi	6	15
Totale CFU	180	180

Tabella 1. Differente ripartizione CFU tra un università Italiana ed una Svedese

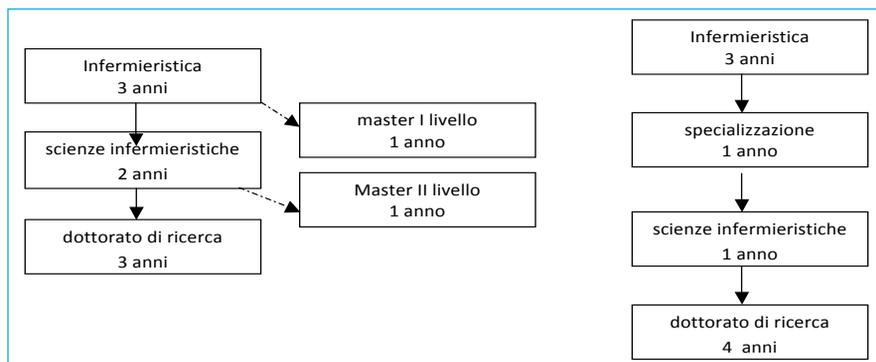


Figura 2. Comparazione fra il percorso universitario infermieristico italiano (a sinistra) e quello svedese (a destra)

della retribuzione.

(Queste opportunità sono praticamente inesistenti in Italia. I colleghi che hanno conseguito un master, non vanno incontro a un riconoscimento formale o ad un concreto avanzamento di carriera. Alcune opportunità vengono offerte dai master in coordinamento e dalla laurea magistrale. Comunque il curriculum formativo non è omogeneo in tutti gli atenei).

Parte della giornata è stata poi dedicata alla visita del Karolinska hospital di Stoccolma.

L'attuale Karolinska University Hospital è il risultato dell'unione avvenuta nel 2004 fra Huddinge University Hospital e Karolinska Hospital. Dotato di 1600 posti letto, oltre 15mila dipendenti e 1.6 milioni di pazienti l'anno (di cui 56 mila provenienti da altri Paesi) ha un budget complessivo di 16.2 bilioni di corone svedesi.

Per concludere, la parte ludica del viaggio è consistita nella visita alle bellezze architettoniche di Stoccolma. Dalla città vecchia (Gamla Stan), che è l'insediamento più antico di Stoccolma, al Palazzo Reale che è tutt'oggi la residenza reale; sino al Municipio cittadino di Stoccolma che è la sede del banchetto dei premi Nobel.

Consideriamo questa un'esperienza di alto valore formativo. Ringraziamo pertanto tutti coloro che hanno collaborato a vario titolo alla realizzazione del progetto, il Rettore Prof. Sauro Longhi, il Preside Prof. Marcello D'Errico, il Prof. Giovanni Principato.

Stefania Liberati, Rita Fiorentini, Catia Fiorani, Simona Bacaloni, Stefania Stefani, Mauro Barchiesi

Corso di Laurea in Infermieristica
Polo didattico di Macerata
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Università Politecnica Delle Marche

NUTRIZIONE E SALUTE

Francesca Giampieri, Maurizio Battino

*Dipartimento di Scienze Cliniche Specialistiche ed Odontostomatologiche
Sezione Biochimica
Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Politecnica delle Marche*

Enoto, fin da tempi antichi, che una corretta alimentazione rappresenta la base per una condizione di salute ideale. Già Ippocrate (460-377 a.C.), il padre della moderna medicina occidentale, affermava che “la salute richiede la conoscenza del potere dei cibi naturali o elaborati dalla sua abilità”, mentre la Scuola Medica Salernitana (XI-XII sec.) riteneva che “il medico del cibo osservare deve, quanto e qual sia, di che sostanza e quando debba prendersi”; lo stesso Leonardo da Vinci (1452-1519) sosteneva che “la vita dell’omo si fa delle cose mangiate”.

Nonostante già nel 400 a.C. si fosse compreso quanto la nutrizione fosse importante per la salute, recentemente si è diffusa la tendenza a definirla come una “light science”, cioè una scienza ricca di studi in grado di definire un’associazione tra dieta e malattia, ma non di stabilirne il nesso causale. Come ha recentemente affermato Balz Frei, Direttore del prestigioso Linus Pauling Institute (Oregon State University, Corvallis, Oregon) e professore di biochimica e biofisica, “in passato, lo status quo era quello di effettuare studi su animali da laboratorio per verificare se un determinato alimento o nutriente potesse esercitare un effetto sull’incidenza del cancro o sulla sclerosi

delle arterie, ma questo approccio mancava di un elemento critico: il perché”. Portando avanti l’eredità del fondatore dell’istituto e due volte premio Nobel Linus Pauling, Frei pone oggi l’attenzione sulla nutrizione molecolare, volta a elucidare i meccanismi molecolari coinvolti nell’azione dei nutrienti sulla salute, “mettendo la scienza al servizio della nutrizione”. Inoltre, continua Frei, “dovrebbe essere incentivata la comunicazione tra la scienza della nutrizione e la comunità medica: se ci fosse un profondo cambiamento nella formazione medica in campo nutrizionale ci sarebbe un contributo enorme per la salute pubblica. Ci sono così tante false credenze quando si parla di nutrizione, c’è così tanta cattiva informazione là fuori”¹. Problemi che accomunano un po’ tutti. Già nel 2011, il compianto Prof. Umberto Veronesi affermava “L’educazione alla salute e alla cultura della prevenzione non sono sufficientemente radicate nel nostro Paese. Le forti campagne di prevenzione, e in particolare di educazione alimentare, evidentemente ancora non sono riuscite ad incidere sui comportamenti su vasta scala. Bisogna quindi continuare a sviluppare l’informazione e l’educazione utilizzando tutti gli strumenti disponibili, dato che la certezza

scientifica dell’efficacia preventiva e curativa di alcuni alimenti è fuori dubbio. Per dare una valutazione di questa efficacia si può partire da un dato statistico: il 30% di tutti i tumori è legato all’alimentazione. Bisogna poi specificare che questo 30% non è applicabile distintamente a tutte le forme tumorali: esistono tumori molti sensibili al fattore alimentare e altri per i quali non è stata osservata alcuna connessione”².

Nel corso dell’ultimo secolo si è verificato nei Paesi industrializzati un netto e progressivo miglioramento delle condizioni di vita, che ha portato ad una sostanziale diffusione del “benessere”: da un lato ciò ha indotto un incremento della disponibilità di cibo e conseguentemente un cambiamento delle abitudini alimentari, non sempre favorevoli alla salute; dall’altro, il progresso tecnologico e l’evoluzione delle attività lavorative hanno portato ad una riduzione del dispendio energetico dovuto all’attività fisica lavorativa non del tutto bilanciato da un aumento di quella non lavorativa. Se per un verso questo cambiamento nello stile di vita ha indubbiamente limitato o contribuito ad eradicare alcune condizioni da carenze nutrizionali (deficit di proteine, vitamine, ecc), dall’altro ha

promosso l'insorgenza e la diffusione su vasta scala di nuove e preoccupanti "epidemie di patologie da benessere". Si sono infatti consolidate abitudini alimentari caratterizzate da (i) un forte incremento dell'apporto energetico, passando da 2956 kcal/die per persona nel 1961, a circa 3627 kcal/die per persona nel 2010 (+22,7%, pari a circa 670 kcal/die, dovuto per i 2/3 all'aumentato consumo di alimenti di origine animale); (ii) un notevole aumento pro capite del consumo di proteine e grassi di origine animale (in particolare +111,4% per i grassi e +110,7% per le proteine); (iii) una riduzione del consumo di carboidrati complessi di circa il 9% e un incremento del consumo di zuccheri aggiunti di circa il 20%.³ Questo cambiamento dei consumi alimentari e di conseguenza della composizione della dieta, associato a uno stile di vita sedentario, ha avuto un notevole impatto sullo sviluppo delle malattie cronico-degenerative causando un incremento dell'incidenza di obesità, diabete mellito di tipo 2, ipertensione arteriosa, malattie cardiovascolari e tumori, portando quindi a vere e proprie epidemie. A tutto ciò bisogna aggiungere i costi esorbitanti che tali malattie hanno sui sistemi sanitari in tutto il mondo. Solo per fare un esempio, in termini di costi alla collettività mondiale, l'obesità occupa il terzo posto dopo fumo di sigaretta e guerre.³ In Italia, il costo dell'obesità è pari all'1-8% della spesa sanitaria nazionale, cioè 1,12-8,96 miliardi di euro (64% di ospedalizzazioni); in pratica 18-144 euro per ogni cittadino sono spesi ogni anno per i costi diretti (assistenza sanitaria personale, assistenza ospedaliera, servizi medici e farmaci) dell'obesità, valore che supera i 300 euro se si includono i costi indiretti (assenteismo, diminuzione dell'efficienza lavorativa, anni di vita di salute persi, aumento dei premi assicurativi, riduzione rendimento scolastico, altera-

zioni della sfera psico-sociale).³ Al di là di questi aspetti, dovuti principalmente ad una malnutrizione per eccesso, è stato stimato che il 30% degli anziani nel nostro Paese presenta un problema nutrizionale per difetto, di cui la forma più comune è la malnutrizione calorico-proteica (MCP).³ La MCP rappresenta un problema clinico ed economico rilevante, purtroppo spesso misconosciuto, nonostante una relativa semplicità nella sua monitoraggio. La MCP ha serie conseguenze sulla durata della convalescenza e sulla qualità della vita. Relativamente ai costi, in presenza di MCP, la degenza si allunga di circa un 45% rispetto a quella media. Per la malnutrizione ospedaliera il risparmio nazionale minimo annuo ipotizzabile con un regolare rilevamento dello stato di nutrizione non è inferiore a 2 miliardi di euro.⁵

Come si evince da quanto esposto finora, la nutrizione è un aspetto fondamentale di tutta la nostra vita: un'alimentazione corretta determina infatti uno sviluppo fisico sano già a partire dalla fase prenatale, durante l'infanzia e nelle fasi successive della vita. Una nutrizione bilanciata è direttamente associata a una buona salute materno-infantile, aiuta i bambini nell'apprendimento e facilita gli adulti a essere più produttivi.⁶ Di questo sono coscienti le case farmaceutiche che hanno destinato parte della loro produzione a prodotti per l'infanzia (per esempio, liofilizzati e omogeneizzati) e/o integratori alimentari e fitochimici, ma anche gli stessi consumatori sono sempre più consapevoli dei benefici della nutrizione sulla salute: basti pensare che in Italia il mercato degli integratori ha registrato nel 2015 un incremento del 4,2% rispetto ai farmaci di libera vendita, arrivando a sfiorare i 2,2 miliardi di fatturato (+7,3% rispetto al 2013), per circa 147 milioni di confezioni, con un aumento in volumi del 5,5%. In-

teressante anche il prezzo medio per confezione che è arrivato fino ai 15 euro.⁷

Quindi, la nutrizione deve sicuramente essere considerata una "hard science": il contributo di ricercatori come Frei o Veronesi e la generale presa di coscienza di quanto l'alimentazione sia fondamentale per la salute e la prevenzione delle malattie cronico-degenerative pongono la nutrizione alla stregua di qualsiasi altra "scienza dura", quale la chimica, la fisica e la biologia.

Ma che cosa significa mangiare sano? Per rispondere a questa domanda basterebbe risalire semplicemente alle nostre radici, alla nostra cultura, alla nostre tradizioni degli anni '50, in poche parole basterebbe adottare lo stile della dieta mediterranea, riconosciuta nel 2010 dall'UNESCO come patrimonio immateriale dell'umanità, grazie anche al nostro fondamentale contributo.⁸ La dieta mediterranea è caratterizzata da un modello nutrizionale rimasto costante nel tempo e nello spazio, ispirato ai regimi alimentari tradizionali dei Paesi del bacino del Mediterraneo, tra cui Italia, Grecia, Spagna e Marocco. Il modello alimentare mediterraneo, rappresentato dalla cosiddetta "piramide alimentare", si basa su un'abbondante presenza di alimenti di origine vegetale, quali ortaggi, cereali, legumi e frutta fresca e secca, accompagnati da olio di oliva come principale fonte di lipidi, pane, pesce, un limitato apporto di carni rosse e latticini, e come condimenti spezie, il tutto accompagnato da vino o infusi, sempre nel rispetto delle tradizioni di ogni comunità. Tutto ciò, unito alla frugalità, alla varietà di alimenti, al piacere della tavola e ad una moderata attività fisica diventano espressione non solo di uno stile di vita sano, ma di un percorso culturale dell'intera area mediterranea. Una maggiore aderenza alla dieta mediterranea si ripercuote sulla

longevità, migliorando lo stato di salute in generale e riducendo significativamente l'incidenza e la mortalità per patologie cronico-degenerative e per quelle legate all'invecchiamento. Questi effetti benefici sono dovuti in particolar modo alla presenza di diverse classi di nutrienti, come acidi grassi monoinsaturi, polifenoli e vitamine (soprattutto la C, la A e la E), che vengono costantemente assunti con gli alimenti tipici della dieta mediterranea.

LA NOSTRA ESPERIENZA

Il nostro gruppo di ricerca si occupa ormai da diversi anni di alcuni aspetti legati alla nutrizione, cercando di unire produzioni locali e sostenibili ai vantaggi per la salute derivanti dalla presenza di sostanze bioattive di cui i prodotti naturali sono ricchi. In particolare, il nostro interesse è incentrato principalmente sullo studio della composizione nutrizionale e fitochimica di diverse matrici alimentari (olio di oliva, fragole, miele) e sugli effetti che i composti bioattivi presenti in esse esercitano sullo stress ossidativo e sulla modulazione dell'espressione di sistemi coinvolti nelle difese antiossidanti, nel metabolismo, nella sopravvivenza e proliferazione cellulare e nell'infiammazione, attraverso studi in vitro e in vivo.

Olio di oliva

La storia dell'olivo è molto complessa, essendo una delle specie vegetali più antiche: resti fossili testimoniano la sua presenza già nel paleolitico. Si cominciò a coltivare il primo olivo, simile all'attuale olivastro, tra il 6.000 e 5.000 a.C. negli ampi altopiani dell'Anatolia, in una zona compresa tra Mediterraneo, Caucaso ed Iran. La sua coltivazione si estese poi a tutta la costa mediterranea orientale e quando intorno al III millennio a.C. popoli come i Turdetani e i Tartessi appresero ad estrarre

l'olio, questi diventò il cardine dei commerci e delle culture dei popoli rivieraschi. L'importanza economica e sociale del commercio dell'olio d'oliva è durata fino alla caduta dell'Impero Romano d'Oriente, a cui è seguito un sostanziale oblio fino agli anni '50 del secolo scorso. Fu il fisiologo americano Ancel Keys che per primo ipotizzò dei benefici derivanti dal consumo di olio di oliva.⁹ Egli osservò da un'analisi epidemiologica condotta in sette diversi Paesi che i livelli plasmatici di colesterolo della popolazione cretese non erano elevati e che l'incidenza di patologie coronariche ischemiche era piuttosto bassa, nonostante il consumo quotidiano di grassi, in forma di olio di oli-

crebbe a livelli inaspettati: negli ultimi 20 anni sono infatti apparsi più di 4.000 articoli scientifici su prestigiose riviste della letteratura medica internazionale e la Comunità Europea ha bandito molte "Azioni di ricerca" proprio sulla triplice relazione Dieta-Olio di Oliva-Salute.

L'olio di oliva, e in particolare l'olio extra vergine di oliva, è una fonte inestimabile di acidi grassi monoinsaturi (Tabella 1), che non solo hanno un impatto positivo sul profilo lipidico serico, ma sono in grado, grazie alla loro scarsa ossidabilità, anche di limitare quei fenomeni che portano all'ossidazione delle LDL, prima tappa verso le degenerazioni di tipo aterosclerotico.

Inoltre, l'olio extra vergine di

	Arbequina	Frantoio	Leccino	Busa
Acidi grassi saturi				
Acido palmitico	17.57	10.90	13.7	12.07
Acido stearico	1.88	1.53	1.90	1.97
Acidi grassi mono-insaturi				
Acido palmitoleico	2.41	0.89	1.32	1.02
Acido oleico	58.82	78.3	75.69	74.54
Acidi grassi poli-insaturi				
Acido linoleico	12.93	6.79	5.65	8.36
Acido linolenico	0.63	0.49	0.16	0.66
Acido arachidonico	0.40	0.33	0.30	0.33

Tabella 1. Quantità di acidi grassi (%) nell'olio extra-vergine d'oliva prodotto da diverse varietà di piante (adattato da Ghanbari R et al. *Int J Mol Sci* 2012;13:3291-340)

va, fosse particolarmente elevato. In questo studio si dimostrò che la qualità, piuttosto che la quantità, del grasso ingerito con la dieta presenta una relazione con l'incidenza della patologia coronarica. È soltanto nel 1980 che vennero presentate le prime evidenze scientifiche dei possibili effetti benefici per la salute umana derivanti dal consumo di olio di oliva, al III International Congress of the Biological Value of Olive Oil svoltosi a Creta. Da quel momento ebbero inizio numerose ricerche indirizzate a chiarire quale fosse il ruolo dell'olio d'oliva in distinti aspetti della salute umana, ma soltanto alla fine degli anni '90 l'interesse per questo alimento da parte del mondo scientifico

oliva presenta un'ampia gamma di potenti sostanze bioattive come tocoferoli, carotenoidi, steroli, composti fenolici, la cui azione si esplica non solo modificando il profilo lipidico, ma promuovendo gli effetti antiossidanti e antinfiammatori, con aumentata capacità di protezione endoteliale. Ad esempio, i nostri studi hanno dimostrato che in animali da laboratorio contribuisce a ridurre molti di quei fenomeni tipici dell'invecchiamento o dell'esercizio fisico, legati alla produzione di radicali liberi e di specie reattive dell'ossigeno.¹⁰⁻¹² Inoltre, la composizione lipidica della dieta è in grado di influenzare non solo la composizione acidica delle lipoproteine plasmatiche, ma anche

di determinare la composizione delle membrane cellulari, mitocondriali e microsomiali, di fegato, cuore, cervello e muscolo scheletrico.¹³⁻¹⁶ I risvolti di questa scoperta sono di importanza fondamentale perché controllando o modificando la qualità dei lipidi assunti con l'alimentazione, si possono "plasmare" le membrane cellulari in modo che posseggano un carattere di saturazione/insaturazione ben definito e risultino perciò più resistenti allo stress ossidativo, sia di tipo fisiologico che esogeno. Questi dati risultano ancora più significativi se si considera che i radicali liberi, prodotti fisiologicamente a livello delle membrane biologiche, possono trovare un freno alla propagazione se incontrano un substrato idoneo come un acido grasso monoinsaturo o molecole antiossidanti in grado di limitare le loro attività.

Fragole

La fragola (*Fragaria x ananassa* Duch.) è tra i piccoli frutti rossi più conosciuti e consumati nell'area mediterranea, sia come prodotto fresco che in forma processata. Il suo elevato valore nutrizionale è correlato al notevole contenuto di vitamina C, di folati e di composti fenolici, metaboliti secondari che contribuiscono sia agli attributi organolettico-sensoriali del frutto, sia

alla sua qualità nutrizionale^{17,18} (Tabella 2).

I principali polifenoli nella fragola sono rappresentati dai flavonoidi (antocianine, flavonoli, flavanoli e proantocianidine), acidi fenolici (in particolare idrossicinnamati) e derivati dell'acido ellagico.

L'attività biologica dei piccoli frutti e in particolare della fragola è stata a lungo valutata tramite studi in vitro e in vivo.¹⁹⁻²⁴ Gli effetti benefici riscontrati riguardano principalmente la prevenzione dallo stress ossidativo, dalle infiammazioni, dalle malattie cardiovascolari (CVD), da alcuni tipi di tumori, dal diabete di tipo 2 e dall'obesità.

Stress ossidativo: la capacità antiossidante della fragola è considerata un parametro fondamentale per la descrizione della sua qualità nutrizionale e un indicatore importante della presenza di sostanze bioattive, responsabili del potenziale effetto benefico sulla salute. Per valutare la capacità che questi composti hanno nell'eliminare i radicali liberi e/o limitarne la formazione, contrastando così lo stress ossidativo, sono state effettuate numerose ricerche sia in vitro che in vivo in diversi modelli sperimentali. In fibroblasti di derma umano e in cellule HepG2 stressate con diversi tipi di agenti ossidanti, è stato

Componenti	100 g
Acqua (g)	90.95
Proteine (g)	0.67
Lipidi totali (g)	0.30
Carboidrati (g)	7.68
Saccarosio (g)	0.47
Glucosio (g)	1.99
Fruttosio (g)	2.44
Fibra (g)	2,02
Vitamina C (mg)	58.8
Vitamina A (µg)	1.05
Vitamina E (µg)	0,29
Folati (µg)	24.01

Tabella 2 Composizione bromatologica di 100 g di fragole fresche (adattato da USDA National Nutrient Database for Standard Reference, USA, 2008)

riscontrato che il trattamento con un estratto di fragola è in grado di proteggere e ridurre il danno indotto dai radicali liberi, con conseguente aumento della vitalità cellulare, diminuzione della concentrazione dei ROS, della perossidazione lipidica e del danno al DNA e miglioramento della funzionalità mitocondriale.²⁵⁻²⁸ Tenendo presente che gli studi in vitro sono spesso eseguiti in condizioni sperimentali non sempre comparabili con le situazioni in vivo, negli ultimi anni sono stati condotti diversi studi sia sugli animali che sull'uomo, sia in condizioni fisiologiche che patologiche. Ad esempio, un consumo a medio termine di fragole è risultato efficace nel contrastare il processo di invecchiamento in ratti anziani e nel ridurre il danno ossidativo indotto dalla somministrazione della doxorubicina.²⁹⁻³³ E' stato dimostrato anche che i polifenoli presenti nelle fragole sono in grado di svolgere un ruolo preventivo contro lo sviluppo di ulcere gastriche, mentre nell'uomo è stato riscontrato un aumento significativo della capacità antiossidante plasmatica e della concentrazione sierica di vitamina C, della resistenza all'emolisi di eritrociti e linfociti e una riduzione della mortalità delle cellule mononucleate.^{21,34-38}

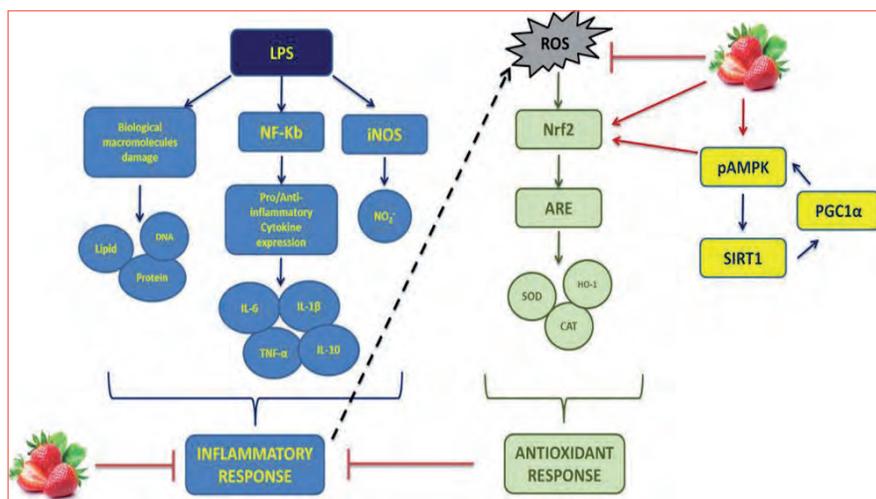


Figura 1. Principali vie molecolari attivate dai composti bioattivi delle fragole nel processo di infiammazione (Gasparrini et al., 2016)

Infiammazione: numerosi studi in vitro e in vivo hanno re-

centemente evidenziato un'importante attività anti-infiammatoria dei composti bioattivi presenti nelle fragole, grazie alla loro capacità di modulare diverse vie molecolari.³⁹⁻⁴¹ Nel nostro laboratorio, abbiamo dimostrato come trattando con un estratto di fragola macrofagi e fibroblasti di derma umano stressati con lipopolisaccaride si osservi una inibizione dell'espressione della proteina NF- κ B, riducendo conseguentemente i livelli di citochine pro-infiammatorie, la produzione di ROS e di ossido nitrico e l'espressione di iNOS, stimolando simultaneamente la produzione di citochine anti-infiammatorie.⁴² Abbiamo inoltre riscontrato per la prima volta che il ruolo anti-infiammatorio della fragola nei macrofagi è dovuto anche all'attivazione della via molecolare correlata all'AMPK, determinando un incremento delle difese antiossidanti e della protezione contro il danno ossidativo (Figura 1).

Per quanto concerne gli studi in vivo, ancora poche sono le ricerche pubblicate. In un modello murino di obesità indotta da una dieta ricca di grassi, il consumo regolare di fragole ha contribuito non solo al mantenimento dei livelli ematici di glucosio, ma è stato anche utile nel regolare molti aspetti correlati all'infiammazione, come evidenziato dalla riduzione dei livelli sierici di IL-6 e TNF- α .⁴¹ Infine, studi effettuati sull'uomo hanno evidenziato l'effetto positivo di un consumo di fragola a breve e medio termine sull'infiammazione post-prandiale e sulla sensibilità all'insulina sia in soggetti sani che obesi.^{22,43}

Malattie cardiovascolari: alcuni studi epidemiologici hanno suggerito che le fragole possono avere particolari effetti positivi nei confronti del sistema cardiovascolare soprattutto nelle donne. Lo Iowa Women's Health Study, uno studio prospettico condotto su 34.489 donne in sovrappeso in post-menopausa, ha messo

in evidenza l'esistenza di una correlazione inversa tra l'assunzione di fragola e la mortalità a seguito di CVD, dopo 16 anni di monitoraggio, se il consumo di frutta totale è consistente.⁴⁴ Uno stesso tipo di studio, infatti, (Women's Health Study), condotto su 26.966 donne sovrappeso in post-menopausa, non ha invece mostrato alcun tipo di correlazione tra l'assunzione di fragola e il rischio di CVD, probabilmente a causa del consumo di frutta piuttosto modesto nella popolazione studiata (solamente da uno a tre volte a settimana).⁴⁵

Il consumo di fragole può influenzare i rischi legati alle malattie cardiovascolari attraverso diversi meccanismi: i) riduzione dello stress ossidativo, ii) attenuazione dell'espressione di geni coinvolti nell'infiammazione iii) diminuzione della formazione delle cellule schiumose, iv) riduzione dell'assorbimento del glucosio, vi) modulazione della dislipidemia e vii) stimolazione dell'espressione dell'eNOS. In particolare, la riduzione dei livelli di lipidi nel plasma può essere spiegata, almeno in parte, dall'elevato contenuto di fibra presente nella fragole (2 g

fibra/100 g di fragole fresche) e/o attraverso la capacità dei polifenoli di attivare la via molecolare dell'AMPK, e regolare quindi i principali geni coinvolti nel metabolismo lipidico, come evidenziato di recente nei nostri esperimenti (Figura 2).

Cancro: per quanto riguarda l'attività chemiopreventiva in diversi stadi della carcinogenesi, differenti costituenti e micronutrienti presenti nelle fragole, come vitamine e precursori vitaminici, minerali, fibre alimentari e sostanze fitochimiche, hanno mostrato in tale direzione un'attività sia complementare che sovrapposta. A tali effetti concorrono sicuramente gli ellagitannini, che rappresentano la componente fenolica principalmente associata all'azione chemiopreventiva; questi infatti sembrano funzionare come anticancerogeni nelle fasi di avvio e in quelle immediatamente successive dello sviluppo tumorale.¹⁷

I meccanismi coinvolti nell'azione antitumorale svolta dai composti bioattivi delle fragole sono molteplici. Tra questi, l'attività antiossidante è stata a lun-

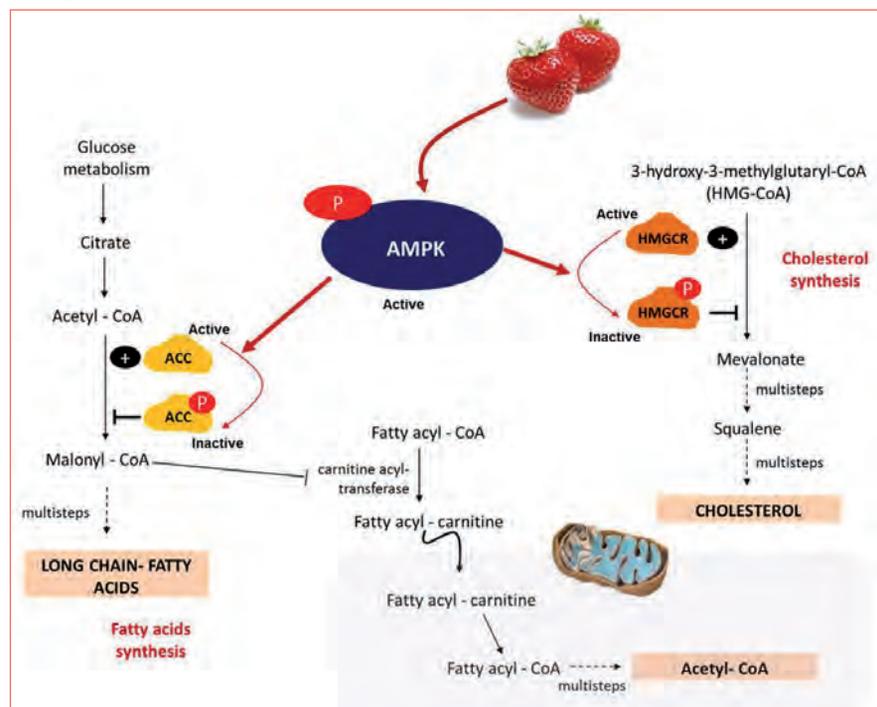


Figura 2. Principali vie molecolari coinvolte nel metabolismo lipidico e attivate dai composti bioattivi delle fragole

go considerata il meccanismo d'azione primario nell'inibizione della mutagenesi e delle prime fasi dello sviluppo del cancro. Recenti studi hanno però evidenziato l'effetto delle sostanze fitochimiche nel modulare processi cellulari associati alla progressione del cancro, come la proliferazione e la differenziazione, l'apoptosi, l'arresto del ciclo cellulare, le comunicazioni cellulari, l'infiammazione e l'angiogenesi.⁴⁶⁻⁴⁸ Interessante il fatto che nel caso del cancro la maggior parte delle evidenze molecolari ha fornito finora risposte del tutto opposte ai risultati ottenuti su cellule e/o animali sani. In altre parole, a seconda delle condizioni in cui le fragole e i composti bioattivi in esse presenti si trovano ad agire, possono avere un effetto preventivo/protettivo o addirittura citotossico, come appunto nel caso dei tumori. A tal proposito, abbiamo evidenziato come il trattamento con un estratto di fragole eserciti un importante effetto antiproliferativo su cellule di leiomioma, una forma di tumore benigno dell'utero, con una significativa riduzione dell'espressione di geni coinvolti nel processo fibrotico e un significativo aumento dei radicali liberi e delle cellule apoptotiche. I risultati di questo progetto sono stati talmente interessanti da portare al rilascio di un brevetto (n. 102016000089627, depositato il 5 settembre 2016) sviluppato in una collaborazione tutta interna all'Università Politecnica delle Marche con una sinergia che ha visto coinvolti il Dipartimento di Scienze Agrarie, Alimentari ed Ambientali e due Dipartimenti della nostra Facoltà di Medicina, il Dipartimento di Scienze Cliniche Specialistiche ed Odontostomatologiche, (Clinica Ostetrica e Biochimica) e il Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica. Recentemente, abbiamo dimostrato come lo stesso estratto di fragole sia in grado di determinare un arresto nell'invasività di cellule

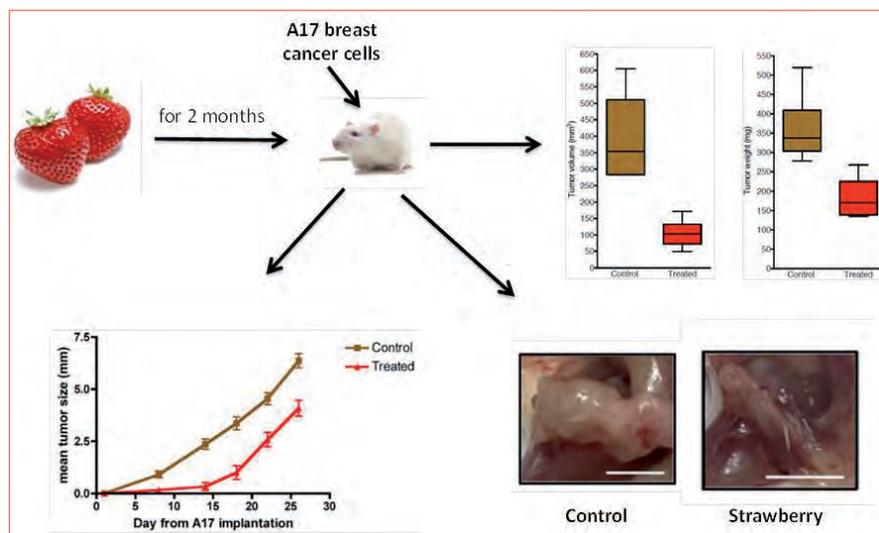


Figura 3. Diminuzione della massa, del peso e del volume dei tumori mammari in topi alimentati con fragole

di tumore al seno Her2 positivo, particolarmente aggressivo, sia nelle cellule coltivate in vitro sia nei tessuti di topi dove le stesse sono state inoculate (Figura 3).⁴⁹ In particolare, abbiamo osservato la diminuzione della vitalità cellulare e l'arresto del ciclo cellulare e del processo di metastatizzazione, grazie alla regolazione, da parte dei polifenoli della fragola, di alcuni geni coinvolti nel processo di migrazione cellulare (Csf1, Htati-p2Mcam, Nr4a3 e Set).

In conclusione, le fragole contengono numerosi componenti importanti per la salute come vitamine, minerali, folati e fibre, e sono inoltre una ricca fonte di composti fitochimici, rappresentati principalmente dai polifenoli. I composti fenolici sono noti proprio per le loro proprietà antiossidanti e antinfiammatorie, anche se recenti ricerche hanno dimostrato che questi composti possono modulare diverse vie molecolari, regolando l'attività dei fattori di trascrizione e conseguentemente influenzando l'espressione di geni coinvolti nel metabolismo, nelle difese antiossidanti e nella proliferazione cellulare.

Miele

Come unico dolcificante naturale disponibile, il miele è stato un importante alimento

per l'Homo sapiens fin dai suoi inizi: l'archeologia ci racconta infatti che il rapporto tra api e uomo è iniziato già all'Età della Pietra. La prima testimonianza scritta del miele risale al 2100-2000 a.C., in una tavoletta sumerica, e menziona l'uso di questo alimento come una droga e come un unguento; d'altro canto, nella maggior parte delle culture antiche il miele è stato sempre utilizzato sia come alimento che come medicina, abitudine che è perdurata fino ai nostri giorni. Secondo la Bibbia, il re Salomone ha detto: "Mangia miele figlio mio, perché è buono" (Vecchio Testamento, proverbio 24:13). Per molto tempo nella storia umana il miele ha rappresentato un'importante fonte di carboidrati e l'unico dolcificante largamente disponibile, finché il suo consumo è stato soppiantato dalla produzione di zucchero industriale dopo il 1800. Inoltre, in molte culture è sempre stato impiegato per le sue proprietà medicinali, anche come rimedio per scottature, cataratte, ulcere e per la guarigione delle ferite, perché mostrava un effetto calmante quando applicato su ferite aperte.

Il miele presenta una composizione chimica che gli permette di avere non solo un alto valore nutritivo, ma anche interessanti proprietà biologiche (Tabella 3).

Componenti	100 g
AAcqua (g)	17.1
Proteine (g)	0.50
Carboidrati (g)	82.4
Saccarosio (g)	0.47
Glucosio (g)	31.00
Fruttosio (g)	38.50
Maltosio (g)	7.20
Saccarasio (g)	1.50
Vitamina C (mg)	2.40
Vitamina B1 (µg)	6.03
Vitamina B2 (µg)	60.01
Vitamina B3 (mg)	0.36
Vitamina B6 (mg)	0.32
Acido pantotenico (mg)	0.11

Tabella 3. Composizione bromatologica di 100 g di miele (adattamento da Alvarez-Suarez et al. *Mediterr J Nutr Metab* 2010;3:15-23)

La sua composizione varia a seconda della fonte floreale da cui si ottiene, così come di fattori esterni, che includono le condizioni ambientali, la stagionalità e il processamento.⁵⁰⁻⁵²

Il miele è costituito principalmente da zuccheri, che rappresentano quasi il 95 % del suo peso secco; troviamo soprattutto fruttosio (38%) e glucosio (31%); è inoltre presente una vasta gamma di costituenti minori, molti dei quali sono noti per possedere proprietà biologiche interessanti, come acidi fenolici e flavonoidi, alcuni enzimi e carotenoidi. Tra i composti presenti in concentrazione minore troviamo gli amminoacidi, i minerali (P, S, Ca, Mg, K, Na, Zn, Fe, Cu, Mn) e le vitamine (B1, B6, PP). Quindi, oltre alle sue componenti principali, fruttosio e glucosio, il miele contiene anche un gran numero di altri componenti in piccole quantità, con importanti effetti nutrizionali e biologici: attività antiossidante, antibatterica, antivirale, anti-parassitaria, antinfiammatoria, antimutagenica, antitumorale ed immunosoppressiva.

Attività antiossidante: Diversi studi in vitro hanno dimostrato che i composti bioattivi presenti nel miele sono dotati di una notevole capacità antiossidante. Ad esempio, in cellule endoteliali

(EA.hy926) sottoposte a stress ossidativo il trattamento con miele ha portato ad una significativa soppressione del danno cellulare;⁵³ in fibroblasti di derma umano stressati con AAPH, abbiamo riscontrato una netta attenuazione dello stress ossidativo, con un abbassamento dei livelli di ROS e dei principali biomarkers di danno ossidativo a carico di proteine, lipidi e DNA e un miglioramento della funzionalità mitocondriale.⁵⁴ Il trattamento con il miele ha inoltre stimolato la proliferazione e la migrazione cellulare, promuovendo la cicatrizzazione delle ferite, e attivato le vie molecolari dell'AMPK e della Nrf2, portando ad un potenziamento delle difese antiossidanti. Abbiamo perciò dimostrato per la prima volta come la capacità del miele di promuovere la guarigione delle ferite potrebbe essere dovuta alla sua capacità di migliorare la risposta antiossidante attraverso l'attivazione della proteina AMPK.

Le proprietà antiossidanti dei diversi flavonoidi del miele sono state osservate anche nei vari modelli per lo studio di membrane come LDL, liposomi, microsomi ed eritrociti.⁵⁰ Questi ultimi, a causa delle loro caratteristiche strutturali e funzionali, sono costantemente esposti ai radicali liberi e l'alto contenuto di acidi grassi polinsaturi nelle loro membrane, l'elevata tensione di ossigeno e la forte concentrazione intracellulare di ferro li rende facilmente suscettibili ai ROS. Abbiamo evidenziato che il miele e i suoi flavonoidi sono efficaci nell'inibire la percentuale d'emolisi spontanea e indotta dall'AAPH e la perossidazione lipidica in maniera tempo e dose dipendente.⁵⁵

L'effetto del miele sulla capacità antiossidante è stata valutata anche in alcuni lavori in vivo. Uno studio ha evidenziato che il consumo di miele, in una dose di 1.5 g/kg di peso corporeo, è in grado di provocare un aumento

della capacità antiossidante nel siero. Analogamente, il consumo giornaliero di 1.2 g/ Kg di miele in volontari sani ha aumentato la concentrazione plasmatica del β-carotene del 3% e della glutathione reduttasi del 7%.⁵⁶ Questi dati supportano l'ipotesi che gli antiossidanti del miele sono biodisponibili e capaci di aumentare l'attività antiossidante del plasma.

Attività antimicrobica: i principali fattori responsabili dell'attività antimicrobica del miele sono rappresentati dall'osmolarità, dall'elevata acidità e, soprattutto, dal perossido di idrogeno che si forma dall'ossidazione del glucosio da parte della glucosio ossidasi, durante la maturazione del miele. Diversi studi hanno riportato una significativa attività antibatterica del miele contro diversi agenti patogeni coinvolti nelle varie infezioni, in relazione alla loro origine floreale. Una recente ricerca ha dimostrato che il miele svolge un'attività batterica contro alcuni microrganismi responsabili di numerose infezioni, quali lo *Pseudomonas aeruginosa* e *Helicobacter pylori*, mentre ricercatori dell'Università di Ottawa (Canada) hanno evidenziato che il miele è un ottimo deterrente anche contro lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente.⁵⁰ Nei nostri studi abbiamo riscontrato l'attività antimicrobica in cinque mieli autoctoni uniflorali cubani contro quattro ceppi batterici, due Gram+ (*Bacillus subtilis*, ATCC 6633 e *Staphylococcus aureus*, ATCC 25923) e due Gram- (*Pseudomonas aeruginosa*, ATCC 27853 ed *Escherichia coli*, ATCC 2592).⁵²

Attività antitumorale: Il miele contiene una serie di sostanze chimiche e fitochimiche dotate di importanti capacità antiradicalica/antiinfiammatoria, che sono in grado di svolgere un ruolo rilevante anche nel processo di carcinogenesi. Gli effetti antitumorali sono dovuti

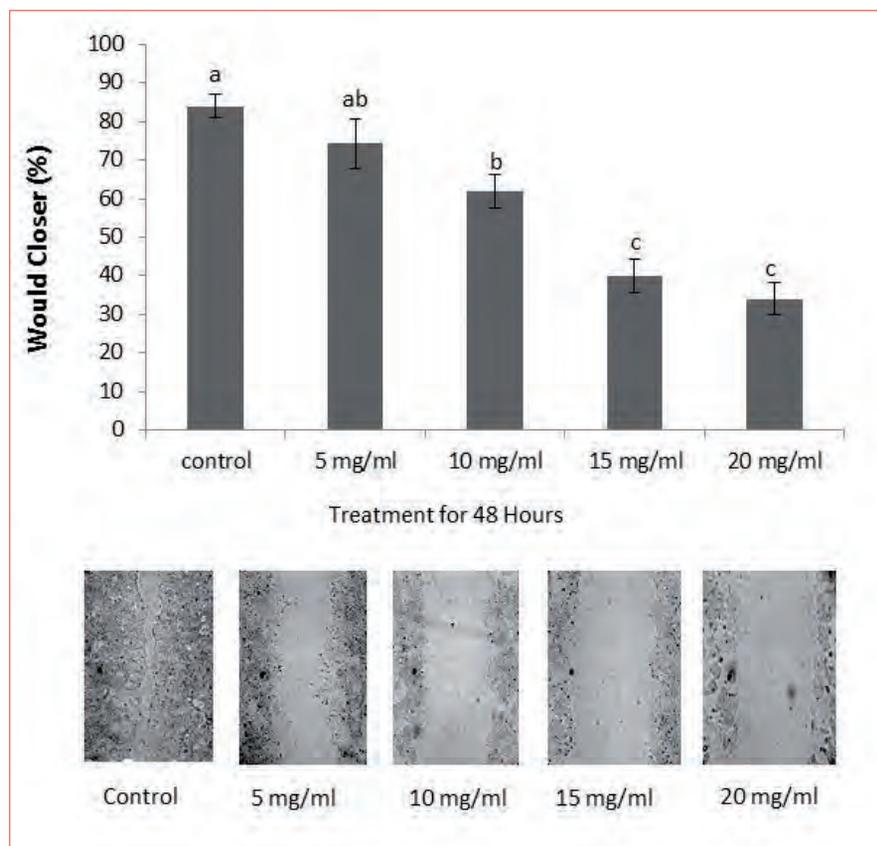


Figura 4. Percentuale di arresto della migrazione cellulare in cellule di cancro al colon trattate con concentrazioni crescenti di miele

ad un processo multifattoriale, che comprende: (i) la produzione di H₂O₂, (ii) l'inibizione diretta della ciclo-ossigenasi 2, (iii) la promozione dell'apoptosi mediante la depolarizzazione della membrana mitocondriale. E' stato osservato che diversi tipi di mieli esprimono attività antiproliferativa, inducendo apoptosi e promuovendo l'arresto del ciclo cellulare in fase G₀/G₁, in differenti tipi cellulari di melanoma, di carcinoma vescicale, orale e mammario e di osteosarcoma.⁵⁷⁻⁶⁰ Noi abbiamo riscontrato che il miele esercita potenti effetti antitumorali in cellule di cancro al colon-retto in modo dose-dipendente, promuovendo un aumento significativo dell'apoptosi e dei livelli di radicali liberi, un arresto del ciclo cellulare in fase G₀/G₁ e della migrazione cellulare, tramite la modulazione di alcuni geni coinvolti nel processo di metastatizzazione (Figura 4).

In conclusione, il miele è una fonte naturale di composti fito-

chimici per lo più rappresentati da polifenoli, che presentano una spiccata capacità antiossidante, anti-infiammatoria, antimicrobica ed anti-tumorale. Sebbene la maggior parte delle evidenze provengano da studi in vitro, vi sono crescenti ricerche in vivo, sia sugli animali che sull'uomo, volte a delucidare gli effetti di promozione della salute associati al consumo di miele. Una maggiore comprensione dei fattori che regolano la biodisponibilità dei polifenoli del miele e dei meccanismi molecolari sarà cruciale per capire come il miele eserciti i suoi effetti benefici sulla salute umana.

Bibliografia

1. <http://blogs.oregonstate.edu/linuspauling/institute/2016/06/10/linus-pauling-institute-director-reflects-nutrition-diet-optimum-health/>
2. *corriere della sera*.it, 29.08.2011.
3. Manifesto delle Criticità in Nutrizione Clinica e Preventiva, Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica, 2016.
4. Mc Kinsey. Global Institute analysis. 2014.

5. Lucchin L, et al.; the PIMAI Group. An Italian investigation on nutritional risk at hospital admission: the PIMAI (Project: Iatrogenic MALnutrition in Italy) study. *e-SPEN Europ J Clin Nutr Metab.* 2009; 30: e199-e202.
6. Mariani Costantini A, et al. Fondamenti di nutrizione umana. Il Pensiero Scientifico Editore. 1999.
7. www.fedaisf.it
8. Bach-Faig A, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr.* 2011; 14(12A): 2274-84.
9. Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation.* 1970, 41 suppl.1.
10. Quiles JL, et al. Dietary fat type (virgin olive oil vs sunflower oil) affects age-related changes in DNA double-strand-breaks, antioxidant capacity and blood lipids in rats. *Exp Gerontol.* 2004;39:1189-1198.
11. Quiles JL, et al. Dietary fat (virgin olive oil or sunflower oil) and physical training interaction on blood lipids in the rats. *Nutrition.* 2003; 19:363-368.
12. Quiles JL, et al. Peroxidative extent and coenzyme Q levels in the rats: influences of physical training and dietary fats. *Mol Aspects Med.* 1994;15S:89-95.
13. Huertas JR, et al. Changes in mitochondrial and microsomal rat liver coenzyme Q9 and Q10 content induced by dietary fat and endogenous lipid peroxidation. *FEBS Lett.* 1991;287:89-92.
14. Barzanti V, et al. The effect of dietary lipid changes on the fatty acids composition and function of liver, heart and brain mitochondria in the rat at different age. *Brit J Nutr.* 1994;71:193-202.
15. Quiles JL, et al. Dietary fat type and regular exercise affect mitochondrial composition and function depending on specific tissue in the rat. *J Bioenerg Biomembr.* 2001;33:127-134.
16. Battino M, et al. Feeding fried oil changes antioxidant and fatty acid pattern of rat and affects rat liver mitochondrial respiratory chain components. *J Bioenerg Biomembr.* 2002;34:127-134.
17. Giampieri F, et al. The strawberry: Composition, nutritional quality, and impact on human health. *Nutrition.* 2012;28:9-19.
18. Giampieri F, et al. Strawberry as a health promoter: an evidence based review. *Food Funct.* 2015;6(5):1386-98.
19. Tulipani S, et al. Impact of strawberries on human health: insight into marginally discussed bioactive compounds for the Mediterranean diet. *Public Health Nutr.* 2009;12:1656-1662.
20. Erlund I, et al. Favorable effects of berry consumption on platelet function, blood pressure, and HDL cholesterol. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:323-331.
21. Prior RL, et al. Plasma antioxidant

- capacity changes following a meal as a measure of the ability of a food to alter in vivo antioxidant status. *J Am Coll Nutr.* 2007;26: 170–181.
22. Edirisinghe I, et al. Strawberry anthocyanin and its association with postprandial inflammation and insulin. *Br J Nutr.* 2011;106:913–922.
 23. Cassidy A, et al. A high anthocyanin intake is associated with a reduced risk of myocardial infarction in young and middle-aged women. *Circulation.* 2013;127:188–196.
 24. Forbes-Hernandez TY, et al. The healthy effects of strawberry polyphenols: which strategy behind antioxidant capacity? *Crit Rev Food Sci.* 2016; 56 Suppl 1:S46–59.
 25. Giampieri F, et al. Polyphenol-rich strawberry extract protects human dermal fibroblasts against hydrogen peroxide oxidative damage and improves mitochondrial functionality. *Molecules.* 2014;19(6):7798–816.
 26. Giampieri F, et al. An anthocyanin-rich strawberry extract protects against oxidative stress damage and improves mitochondrial functionality in human dermal fibroblasts exposed to an oxidizing agent. *Food Funct.* 2014;5(8):1939–48.
 27. Kim GN, et al. Protective mechanism of quercetin and rutin on 2,20-azobis(2-amidinopropane) dihydrochloride or Cu2+-induced oxidative stress in HepG2 cells. *Toxicol. in Vitro.* 2011;25:138–144.
 28. Lee SM, et al. Protective effects of black rice extracts on oxidative stress induced by tert-butyl hydroperoxide in HepG2 cells. *Prev. Nutr. Food Sci.* 2014;19:348–352.
 29. Charles AL, et al. Polyphenols prevent ageing-related impairment in skeletal muscle mitochondrial function through decreased reactive oxygen species production. *Exp Physiol.* 2013;98: 536–545.
 30. Giampieri F, et al. Strawberry consumption improves aging-associated impairments, mitochondrial biogenesis and functionality through the AMP-Activated Protein Kinase signaling cascade. Just submitted to *Food and Chemistry*.
 31. Diamanti J, et al. Doxorubicin-induced oxidative stress in rats is efficiently counteracted by dietary anthocyanin differently enriched strawberry (*Fragaria × ananassa* Duch.). *J Agric Food Chem.* 2014;62: 3935–3943.
 32. Giampieri F, et al. Strawberry consumption alleviates doxorubicin-induced toxicity by suppressing oxidative stress. *Food Chem Toxicol.* 2016; 94:128–137.
 33. Choi EH, et al. Alleviation of doxorubicin-induced toxicities by anthocyanin-rich bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) extract in rats and mice. *Biofactors.* 2010;36:319–327.
 34. Alvarez-Suarez JM, et al. Strawberry polyphenols attenuate ethanol-induced gastric lesions in rats by activation of antioxidant enzymes and attenuation of MDA increase. *PLoS One.* 2011;6(10):e25878.
 35. Çeribaş AO, et al. Impact of ellagic acid on adriamycin-induced testicular histopathological lesions, apoptosis, lipid peroxidation and sperm damages. *Exp Toxicol Pathol.* 2012;64(7–8):717–24.
 36. Tulipani S, et al. Strawberry consumption improves plasma antioxidant status and erythrocyte resistance to oxidative haemolysis in humans. *Food Chem.* 2011;128: 180–186.
 37. Tulipani S, et al. Strawberry intake increases blood fluid, erythrocyte and mononuclear cell defenses against oxidative challenge. *Food Chem.* 2014;156:87–93.
 38. Tulipani S, et al. Ascorbate, not urate, modulates the plasma antioxidant capacity after strawberry intake. *Food Chem.* 2009;117:181–188.
 39. Liu CJ, Lin JY. Anti-inflammatory effects of phenolic extracts from strawberry and mulberry fruits on cytokine secretion profiles using mouse primary splenocytes and peritoneal macrophages. *Int Immunopharmacol.* 2013;16:165–170.
 40. Lee J, et al. Ellagic acid identified through metabolomic analysis is an active metabolite in strawberry ('Seolhyang') regulating lipopolysaccharide-induced inflammation. *J Agric Food Chem.* 2013;62:3954–3962.
 41. Parelman, MA, et al. Dietary strawberry powder reduces blood glucose concentrations in obese and lean C57BL/6 mice, and selectively lowers plasma C-reactive protein in lean mice. *Br. J. Nutr.* 2012;108: 1789–1799.
 42. Gasparrini M, et al. Anti-inflammatory effect of strawberry extract against LPS-induced stress in RAW 264.7 macrophages. Just accepted in *Food and Chemical Toxicology*.
 43. Zunino SJ, et al. Effects of dietary strawberry powder on blood lipids and inflammatory markers in obese human subjects. *Br J Nutr.* 2012;108:900–909.
 44. Mink PJ, et al. Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality: a prospective study in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2007;85: 895–909.
 45. Sesso HD, et al. Strawberry intake, lipids, C-reactive protein, and the risk of cardiovascular disease in women. *J Anim Physiol Anim Nutr.* 2007;6: 303–310.
 46. Chaudhuri S, et al. Interaction of flavonoids with red blood cell membrane lipids and proteins: Antioxidant and antihemolytic effects. *Int J Biol Macromol.* 2007;41: 42–48.
 47. Alvarez-Suarez JM, et al. One-month strawberry-rich anthocyanin supplementation ameliorates cardiovascular risk, oxidative stress markers and platelet activation in humans. *J Nutr Biochem.* 2014;25(3):289–94.
 48. Duthie SJ. Berry phytochemicals, genomic stability and cancer: evidence for chemoprotection at several stages in the carcinogenic process. *Mol Nutr Food Res.* 2007;51: 665–674.
 49. Amatori S, et al. Polyphenol-rich strawberry extract (PRSE) shows in vitro and in vivo biological activity against invasive breast cancer cells. *Sci rep.* 2016;6: 30917.
 50. Alvarez-Suarez JM, Giampieri F, Battino M. Honey as a source of dietary antioxidants: structures, bioavailability and evidence of protective effects against human chronic diseases. *Curr Med Chem.* 2013;20(5):621–38.
 51. Alvarez-Suarez JM, et al. Antioxidant characterization of native monofloral Cuban honeys. *J Agric Food Chem.* 2010;58(17):9817–24.
 52. Alvarez-Suarez JM, et al. Antioxidant and antimicrobial capacity of several monofloral Cuban honeys and their correlation with color, polyphenol content and other chemical compounds. *Food Chem Toxicol.* 2010;48(8–9):2490–9.
 53. Beretta G, et al. Antioxidant and radical scavenging activity of honey in endothelial cell cultures (EA.hy926). *Planta Med.* 2007;73:1182–9.
 54. Alvarez-Suarez JM, et al. Activation of AMPK/Nrf2 signalling by Manuka honey protects human dermal fibroblasts against oxidative damage by improving antioxidant response and mitochondrial function promoting wound healing. *J Funct Foods.* 2016; 25:38–49.
 55. Alvarez-Suarez JM, et al. Phenolics from monofloral honeys protect human erythrocyte membranes against oxidative damage. *Food Chem Toxicol.* 2012;50(5):1508–16.
 56. Al-Waili NS. Effects of daily consumption of honey solution on hematological indices and blood levels of minerals and enzymes in normal individuals. *J Med Food.* 2003;6:135–140.
 57. Pichichero E, et al. Acacia honey and chrysin reduce proliferation of melanoma cells through alterations in cell cycle progression. *Int J. Oncol.* 2010;37:973–81.
 58. Fauzi AN, et al. Tualang honey induces apoptosis and disrupts the mitochondrial membrane potential of human breast and cervical cancer cell lines. *Food Chem Toxicol.* 2011;49:871–8.
 59. Ghashm AA, et al. Antiproliferative effect of Tualang honey on oral squamous cell carcinoma and osteosarcoma cell lines. *BMC Complement Altern Med.* 2010;10:49.
 60. Swellam T, et al. Antineoplastic activity of honey in an experimental bladder cancer implantation model: in vivo and in vitro studies. *Int J Urol.* 2003;10:213–9.

ICTUS LACUNARE E SVILUPPO DI DISTURBI DEL MOVIMENTO SONNO-RELATI

Laura Buratti, Mauro Silvestrini

Clinica Neurologica, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica
Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Politecnica delle Marche

La sindrome delle gambe senza riposo (RLS) è un disturbo sensori-motorio caratterizzato da una sensazione di fastidio agli arti, in particolare inferiori, con urgenza a muoverli, esacerbato dall'inattività e caratterizzato da comparsa nelle ore serali/notturne. Anche se la RLS è una malattia molto comune, che colpisce circa il 10% della popolazione, la sua fisiopatologia è ancora in gran parte sconosciuta. Oltre ad una predisposizione genetica, sembrano coinvolti i sistemi nocicettivi, il metabolismo del ferro ed il sistema dopaminergico.¹⁻⁴

I movimenti periodici degli arti (PLM) sono movimenti ripetitivi in flessione delle dita del piede e/o della caviglia, con possibile coinvolgimento del ginocchio e dell'anca, meno frequentemente degli arti superiori, della durata di alcuni secondi e ricorrenti durante il sonno con una particolare periodicità. Sono presenti in circa l'80-90% dei pazienti con RLS.⁵

I pazienti con RLS/PLM presentano un aumento del rischio di malattie cardiovascolari (figura 1).^{6,7}

In realtà, studi recenti dimostrano che RLS/PLM possono essere implicati in varie altre condizioni patologiche tra cui l'aumento del rischio di deterioramento cognitivo attraverso

so l'alterazione dell'architettura del sonno e l'induzione di danni d'organo legati alla disregolazione dei parametri vitali, in particolare del controllo della pressione arteriosa, durante le ore notturne.

Per questo motivo, sarebbe assolutamente utile acquisire maggiore conoscenza delle condizioni che possono predisporre allo sviluppo di tali disturbi e dei meccanismi fisiopatologici che li sottendono.

Sebbene diverse considerazioni anatomiche e fisiologiche suggeriscano un possibile nesso di causalità tra lesioni a livello di aree cerebrali sottocorticali e comparsa di disturbi del movimento correlati al sonno, non esistono dati significativi relativi alla possibile associazione tra RLS/PLM ed ictus.⁸

In un recente studio abbiamo valutato la prevalenza di RLS/PLM di nuova insorgenza in pazienti con ictus lacunare. Inoltre, abbiamo analizzato le caratteristiche dei disturbi del movimento correlati al sonno in relazione alla sede della lesione ischemica.

Sono stati inclusi tutti i soggetti afferenti al servizio ambulatoriale della Clinica Neurologica nel corso di un periodo di 12 mesi per una valutazione ad un mese da un ictus lacunare. Oltre alle varie indagini di routine, tutti i pazienti sono stati

sottoposti ad un'attenta valutazione relativa alla possibile presenza di disturbi del sonno. Sono stati esclusi i pazienti con lesioni vascolari multiple, affetti da condizioni mediche in grado di esprimersi con sintomi simili a quelli della RLS (RLS mimics: mialgia, stasi venosa, edema delle gambe, artrite, crampi alle gambe, disagio posizionale), da disturbi del sonno documentati antecedenti l'insorgenza dell'ictus, in trattamento con antidepressivi (antidepressivi triciclici, inibitori della ricaptazione della serotonina/noradrenalina, mirtazapina o altri farmaci come il litio o gli antagonisti della dopamina) potenzialmente in grado di influenzare l'insorgenza di disturbi del movimento correlati al sonno, con deficit motori gravi, con disturbi psichiatrici e deterioramento cognitivo. I pazienti con deficit sensitivi rilevanti non sono stati esclusi. In questo caso, la diagnosi di RLS era basata sulle caratteristiche circadiane dei disturbi (peggioramento nelle ore serali). La diagnosi di RLS è stata effettuata secondo i criteri validati mentre la valutazione della gravità del disturbo è stata riferita alla scala specifica (International Restless Legs Scale, IRLS).⁹

A tutti i pazienti eleggibili sono state somministrate le seguenti scale: Epworth Sleepi-

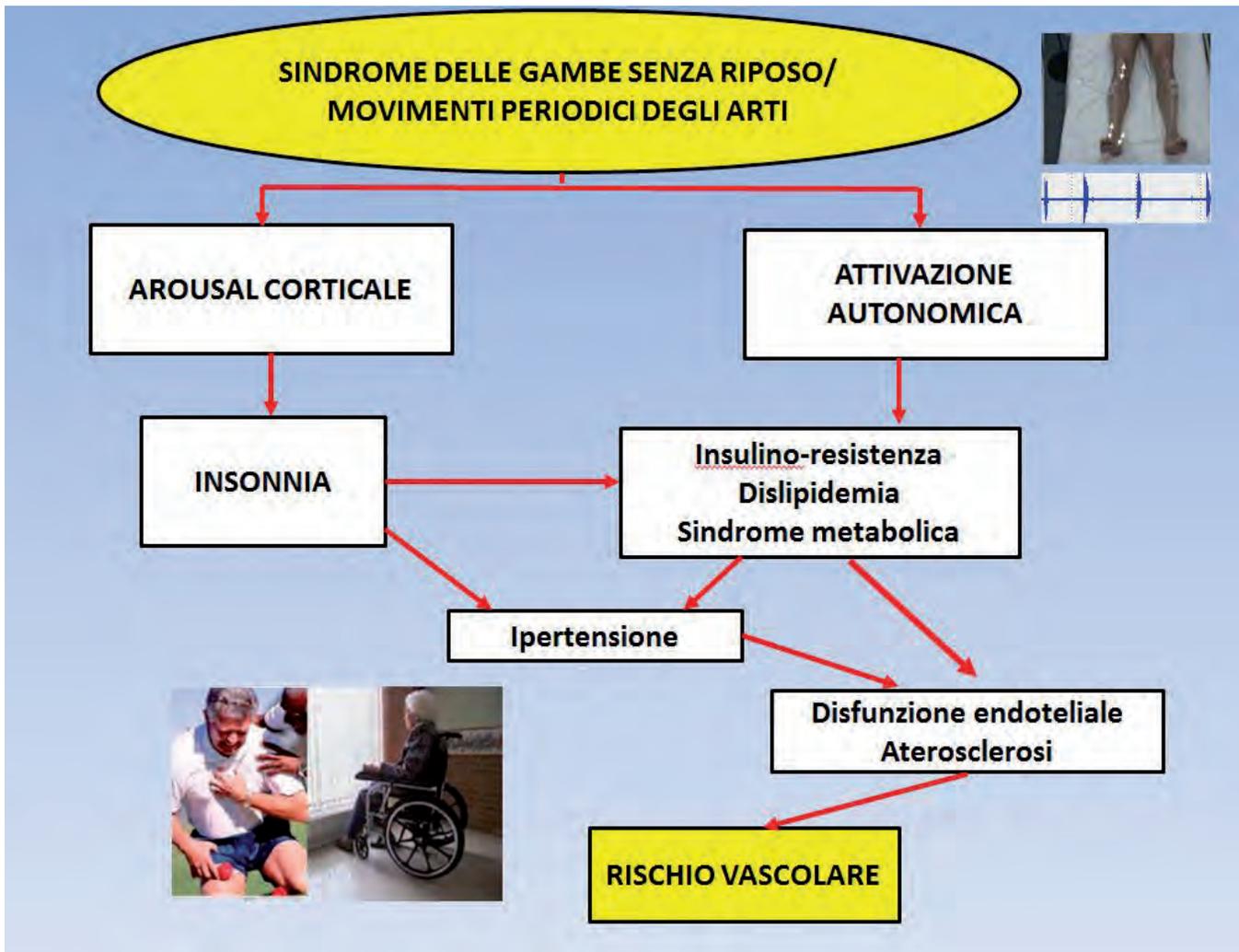


Figura 1. Meccanismi fisiopatologici alla base della possibile relazione tra sindrome delle gambe senza riposo/movimenti periodici degli arti e rischio vascolare da considerare in prevenzione primaria e secondaria

ness Scale, Berlin Questionnaire e Pittsburgh Quality of Life.

Un ulteriore colloquio specifico è stato condotto per valutare la presenza di movimenti brevi, ripetitivi e periodici degli arti durante le ore notturne assimilabili a PLM. Tutte le interviste sono state condotte dallo stesso esaminatore con una specifica esperienza in medicina del sonno. In caso di anamnesi negativa o per la mancanza di qualsiasi possibilità di ottenere informazioni attendibili (compresa la mancanza di un partner), i pazienti sono stati sottoposti a poligrafia.

La topografia delle lesioni ischemiche è stata classificata in: gangli della base, corona radiata, capsula interna, talamo, mesencefalo, ponte, midollo, cervelletto.

La registrazione poligrafica è stata realizzata anche in tutti i pazienti con sospetta sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) e una diagnosi di PLM indipendente dai disturbi respiratori è stata effettuata sulla base della relazione temporale con gli episodi apnoici/ipopnoici secondo le linee guida internazionali.¹⁰ Per la ricerca dei PLM è stato utilizzato, come sistema di registrazione, un poligrafo portatile e la diagnosi è stata formulata in accordo con le raccomandazioni dell'American Academy of Sleep Medicine.¹¹

In sintesi, i PLM sono stati rilevati nel 56% dei pazienti, mentre una RLS isolata o in associazione con i PLM era presente nel 23% dei casi. Tale prevalenza è significativamente superiore rispetto a quella at-

tesa nella popolazione generale che è rispettivamente di circa 30 e 10%.^{4,5} Un altro dato interessante emerso, riguarda la probabile natura secondaria dei disturbi, come suggerito dal fatto che sono stati esclusi tutti i soggetti con sospetto di preesistenza di RLS e PLM ed in considerazione della localizzazione prevalente del disturbo del movimento correlato al sonno che risultava controlaterale alla lesione ischemica nella maggior parte dei casi. Altra considerazione anatomica riguarda la sede della lesione lacunare. Questa era localizzata prevalentemente nel talamo per la RLS e lungo il decorso del fascio corticospinale per i PLM. I pazienti con RLS o PLM bilaterali, più frequentemente presentavano una localizzazione delle lesio-

ni nei gangli della base e nella corona radiata. In questo caso, le disfunzioni dell'inibizione interemisferica potrebbero essere la base fisiopatologica della bilateralità dei disordini del movimento correlati al sonno. Negli ultimi anni, è stato spesso sottolineato il possibile ruolo dei disturbi del sonno come fattori di rischio o determinanti prognostici sfavorevoli nelle malattie vascolari. Nonostante ciò, una indagine sistematica per verificare la presenza di PLM e RLS non è di solito inclusa nella valutazione sistematica dei pazienti con ictus. Analogamente all'OSAS sia la RLS sia i PLM possono indurre un'instabilità circolatoria in grado di modificare l'omeostasi cardiovascolare nel sonno che si basa su un corretto equilibrio tra sistema nervoso simpatico e parasimpatico. Sulla base delle variazioni dell'attività cardiovascolare, diverse evidenze forniscono un supporto per una associazione tra RLS/PLM e malattie cerebro/cardiovascolari, suggerendo che una diagnosi tempestiva e accurata sarebbe rilevante al fine di fornire un significativo miglioramento delle opzioni di trattamento.^{12,13} I nostri risultati vanno considerati come preliminari, ma, data l'importanza clinica del problema, possono suggerire la necessità di ulteriori e più ampie indagini sui rapporti tra RLS/PLM e ictus.

In conclusione, sulla base dei risultati del nostro studio, è possibile suggerire la necessità di un'indagine più accurata per valutare la presenza di disturbi del movimento sonno-correlati nei pazienti con ictus. Purtroppo, mentre i pazienti con RLS sono generalmente ben consapevoli dei sintomi e, per il disagio che questi determinano, si rivolgono al medico, i soggetti con PLM

sono spesso inconsapevoli del loro disturbo che rimane, nella grande maggioranza dei casi, non diagnosticato. Per tale motivo, le conseguenze negative dei PLM vengono spesso trascurate. Questa condizione sfavorevole viene aggravata dalla possibilità che i pazienti dopo un ictus vengano sottoposti, in relazione al frequente sviluppo di una depressione post-ictus o di dolore neuropatico centrale, a trattamenti farmacologici in grado di peggiorare i disturbi del movimento. A questo proposito, è ben noto che farmaci ampiamente utilizzati come gli inibitori della ricaptazione della serotonina/noradrenalina e gli antidepressivi triciclici possono indurre o peggiorare RLS/PLM.^{14,15} La possibilità di trattare in modo efficace RLS e PLM, non solo con approcci farmacologici, ma anche attraverso la modificazione degli stili di vita o il ricorso a trattamenti di tipo nutraceutico,¹⁶ è rilevante in considerazione della elevata complessità dei pazienti con ictus che frequentemente necessitano di una politerapia.

Referenze

1. Wijemanne, S., Jankovic, J. Restless legs syndrome: clinical presentation diagnosis and treatment. *Sleep Med* 2015;16:678-690.
2. Rye, D.B., Trotti, L.M. Restless legs syndrome and periodic leg movements of sleep. *Neurol Clin* 2012;30:1137-1166.
3. Rizzo V, Aricò I, Liotta G, Ricciardi L, Mastroeni C, Morgante F, Allegra R, Condruso R, Girlanda P, Silvestri R, Quartarone A. Impairment of sensory-motor integration in patients affected by RLS. *J Neurol* 2010;257:1979-1985.
4. Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Int Med* 2000;160:2137-2141.
5. Bixler EO, Kales A, Vela-Bueno A, Jacoby JA, Scarone S, Soldatos CR. Nocturnal myoclonus and nocturnal myoclonic activity in a normal population. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1982;36:129-140.
6. Högl B, Kiechl S, Willeit J, Saletu M, Frauscher B, Seppi K, Müller J, Rungger G, Gasperi A, Wenning G, Poewe W. Restless legs syndrome: a community-based study of prevalence, severity, and risk factors. *Neurology* 2005;64:1920-1924.
7. Cuellar NG. The effects of periodic limb movements in sleep (PLMS) on cardiovascular disease. *Heart Lung* 2013;42:353-360.
8. Lee SJ, Kim JS, Song IU, An JY, Kim YI, Lee KS. Poststroke restless legs syndrome and lesion location: anatomical considerations. *Mov Disord* 2009;24:77-84.
9. Allen RP, Picchiotti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, Zucconi M, Ferri R, Trenkwalder C, Lee HB; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria - history, rationale, description, and significance. *Sleep Med* 2014;15:860-873.
10. Huang AS, Skeba P, Yang MS, Sgambati FP, Earley CJ, Allen RP. MATPLM1, A MATLAB script for scoring of periodic limb movements: preliminary validation with visual scoring. *Sleep Med* 2015;16:1541-1549.
11. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Lloyd RM, Marcus CL, Vaughn BV, for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 2.2. 2015 American Academy of Sleep Medicine, 2510 North Frontage Road, Darien, IL 60561, U.S.A.
12. Cuellar NG. The effects of periodic limb movements in sleep (PLMS) on cardiovascular disease. *Heart Lung* 2013;42:353-360.
13. Winkelman JW, Shahar E, Sharief I, Gottlieb DJ. Association of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the Sleep Heart Health Study. *Neurology* 2008;70:35-42.
14. Yang C, White DP, Winkelman JW. Antidepressants and periodic leg movements of sleep. *Biol Psychiatry* 2005;58:510-514.
15. Bliwise DL, Zhang RH, Kutner NG. Medications associated with restless legs syndrome: a case-control study in the US Renal Data System (USRDS). *Sleep Med* 2014;15:1241-1245.
16. Bega D, Malkani R. Alternative treatment of restless legs syndrome: an overview of the evidence for mind-body interventions, lifestyle interventions, and neutraceuticals. *Sleep Med* 2016;17:99-105.

PRINCIPI E CONTENUTI DEL METODO CLINICO NELLA RELAZIONE MEDICO-PAZIENTE

2 - Il Metodo clinico: la ricerca da parte del Medico di una spiegazione razionale della malattia

Giuseppe Realdi

Professore di Medicina interna dell'Università di Padova

Nel precedente contributo è stato sottolineato che l'attività medica trova fondamento non solo nella conoscenza scientifica, ma anche in presupposti e in principi di etica e di morale che giustificano e rendono razionale il trasferire e l'applicare la conoscenza al singolo individuo malato, mediante il metodo clinico²². Nei paragrafi successivi ci si propone di entrare dentro il rapporto che si instaura tra medico e malato, più adeguatamente definito come relazione. In essa, il medico si prefigge la ricerca di una spiegazione razionale della malattia, che si riassume nella diagnosi, alla quale fa seguito una decisione terapeutica. Dal canto suo il malato chiede una comprensione razionale del suo alterato equilibrio di salute, mediante empatia e domande di senso, allo scopo di accettare razionalmente la malattia e combatterla. Queste distinte fasi dell'approccio medico non sottendono una sua frammentazione, ma esprimono i due aspetti speculari dello stesso individuo considerato nella sua globalità e che nella malattia vede compromessa non solo la sua autonomia esistenziale, ma anche la sua capacità relazionale.

4.1 IDENTIFICAZIONE DEI PROBLEMI DEL MALATO E PRECOCE GENERAZIONE DELLE IPOTESI DIAGNOSTICHE

La ricerca scientifica sul ragionamento diagnostico clinico è stata condotta principalmente nell'ambito di due paradigmi, la soluzione di problemi e il procedimento decisionale²³, paradigmi introdotti anche nel contesto medico sulla scia della proposta dell'unicità del metodo nella ricerca scientifica e nelle scienze umane e sociali^{10,14}. La ricerca sulla soluzione dei problemi si è focalizzata su come una situazione problematica male strutturata, quale si presenta nell'esperienza del medico nell'incontro con il paziente, viene semplificata e analizzata in termini razionali, e quindi condivisibili. Un passo avanti importante nella comprensione delle modalità utilizzate dalla mente umana per affrontare questa situazione è stato compiuto mediante la teoria cognitiva dei due sistemi o del doppio processo²⁴. Tale processo si fonda su due distinti sistemi di giudizio: uno veloce, automatico, intuitivo e non analitico (Sistema 1); l'altro lento, faticoso, analitico (Sistema 2). I due sistemi sono da considerare come gli estremi ideali di un processo cogni-

tivo che in realtà è continuo e che oscilla ininterrottamente da un sistema all'altro. La teoria dei due sistemi integra i dati delle numerose ricerche precedenti di psicologia cognitiva e fornisce una buona spiegazione razionale delle modalità decisionali in medicina. Essa inoltre presenta importanti implicazioni formative ed educative, che consentono un apprendimento razionale del metodo clinico con risultati recentemente segnalati assai promettenti^{25,26}.

Il primo passo del ragionamento diagnostico è il riconoscimento o l'identificazione di un problema medico. Non si tratta quindi di una osservazione fine a se stessa, fatta con mente libera da ogni preconcetto, tabula rasa, come proposto dagli induttivisti, ma da una mente, che è tabula plena, dotata di pre conoscenza. Dallo scontro tra ciò che la mente conosce della realtà e ciò che viene percepito con i sensi (vista, udito, tatto) può nascere un problema, vale a dire la percezione di qualche cosa che si discosta da ciò che già conosco e che è difforme da quanto mi aspetto. Questa difformità tra ciò che percepisco con i sensi e ciò che nella mia mente considero invece come una norma, uno standard di riferimento, è chiamato problema, una situazione per la

quale non esiste una immediata soluzione, soluzione peraltro che sono portato quasi automaticamente a cercare, in quanto rappresenta una necessità psicologica della mente²⁷. La soluzione del problema non è immediata e procede per tentativi. Essa sarà tanto più rapida quanto più rapidamente riuscirò a richiamare alla mente situazioni già viste in precedenza e simili a quella davanti alla quale ora mi trovo. In questa ricerca, che è spontanea e automatica, oltre che immediata, propongo a me stesso delle ipotesi di soluzione, una o più, anche se non molte, data la limitatezza della memoria di lavoro²³.

La percezione del problema è un fatto precoce della consultazione medica, talvolta appena il paziente mette piede nello studio medico. In passato questa capacità era considerata prerogativa di grandi clinici ed era chiamata occhio clinico, talvolta attribuito a facoltà straordinarie, quasi mitiche. Fu il grande Murri a sfatare questo pregiudizio, attribuendo l'occhio clinico a un occhio medico, capace e attento ad osservare e a riconoscere rapidamente situazioni cliniche già sperimentate in precedenza². Alla percezione del problema fa seguito pertanto la ricerca automatica di una sua spiegazione. Questo significa cercare di risolvere il problema (problem solving)²³. Ora, non è detto che si trovino subito tali soluzioni. Le ipotesi sono formulate precocemente, ma, al tempo stesso, e per una esigenza intrinseca della mente, esse sono subito utilizzate per cercare conferme, cioè per cercare quali ulteriori dati (anamnestici o clinici o di laboratorio) dovrebbero essere presenti o positivi, nel caso siano vere, e pertanto sono utilizzate per effettuare una ricerca guidata di questi ulteriori reperti, attraverso domande al paziente (anamnesi) o ricerca di dati obiettivi (esame clinico). Questo presuppone che nella mente del medico siano già

FASI E STRATEGIE PER ARRIVARE ALLA DIAGNOSI	
<i>(Heneghan et al. Diagnostic strategies used in primary care – BMJ 2009; 338:1003-6)</i> <i>(MODIFICATO)</i>	
FASI	STRATEGIA DIAGNOSTICA
Identificazione del problema e Formulazione delle ipotesi diagnostiche iniziali	<ul style="list-style-type: none"> • Riconoscimento per immagine tipica (<i>SPOT diagnosis</i>) • Riconoscimento per modelli (<i>PATTERN recognition</i>) • Sintomo o segno presente o dominante (<i>localizzazione anatomica, fisiopatologia, red flags ?</i>) • Auto-diagnosi del paziente
Perfezionamento delle ipotesi diagnostiche	<ul style="list-style-type: none"> • Esclusione di malattie a rischio (<i>EBM, linee guida</i>) • Perfezionamento graduale (<i>anatomia, fisiopatologia</i>) • Diagnosi più probabile (<i>BAYES-EBM</i>) • Corrispondenza a modelli (<i>PATTERN recognition</i>) • Linee guida predittive (<i>EBM</i>)
Definizione della diagnosi	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosi definitiva o più probabile • Coesistenza di altre malattie (<i>MULTIMORBILITÀ</i>) • Ulteriori indagini diagnostiche (<i>VMD, EBM</i>) • Test di terapia e del tempo (<i>follow-up</i>) • Nessuna diagnosi raggiunta

Figura 1. Fasi e strategie diagnostiche. Red flags: sintomi di allarme; EBM: evidence-based medicine; VMD: valutazione multidimensionale

presenti teorie o conoscenze alle quali accedere per avere conferme delle sue ipotesi. Ma se nella mente del medico non vengono alla luce delle ipotesi, il medico potrà, partendo dal problema identificato nel paziente, cercare queste ipotesi di soluzione nella letteratura medica, come si dirà oltre. Pertanto il metodo è ipotetico-deduttivo. Quanto sopra descritto è sintetizzato nella figura 1, che riporta le fasi del procedimento diagnostico quale

proposto da un gruppo di ricercatori dell'università di Oxford, fasi riconosciute formalmente come aderenti alla realtà, in un uno studio sperimentale che ha coinvolto medici di medicina generale e internisti²⁸. La figura, in parte modificata e adattata, riassume le varie fasi della diagnosi. Le fasi non sono reciprocamente esclusive, nel senso che i medici possono seguirne una o più, contemporaneamente. A causa della complessità

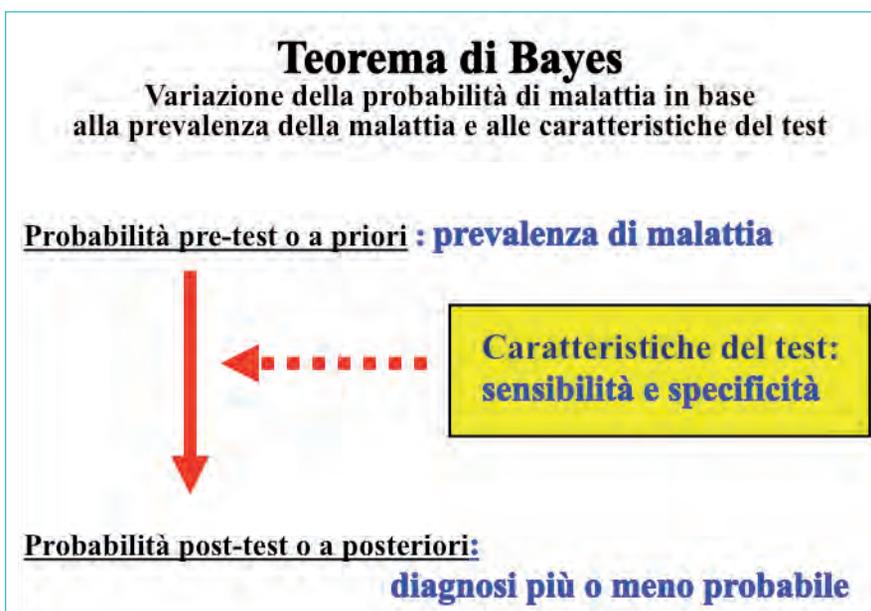


Figura 2. Teorema di Bayes

tali hanno messo in relazione la variabile competenza clinica con l'esperienza e con la conoscenza clinica del medico in un particolare dominio o settore della medicina. E' stato osservato infatti che tale differente capacità risulta correlata sia alla corretta comprensione dei problemi, sia alla loro interpretazione nei singoli casi clinici. Al contrario, tale differente capacità non si correla con le modalità del ragionamento clinico. E' stato constatato infatti, che il ragionamento clinico degli esperti in situazioni a loro familiari, frequentemente non faceva riferimento a un esplicito procedimento di verifica delle ipotesi, quindi si discostava da un procedimento ipotetico-deduttivo, ma al contrario, era rapido, automatico e spesso non verbale. Si è ipotizzato che i clinici esperti facciano ricorso alla strategia ipotetico-deduttiva soltanto per i casi difficili, mentre per i casi facili o routinari seguano un'altra strada di ragionamento²³. La maggior parte dell'attività medica dei clinici esperti consiste infatti nel vedere pazienti che assomigliano molto a quelli visti in precedenza e il loro ragionamento in queste situazioni è molto simile al riconoscimento di modelli o a un automatico richiamo alla mente di casi tipici. La domanda che allora ci si è posta è stata: che cosa viene richiamato alla mente? Che cosa sono questi modelli? Il riconoscimento di modelli già presenti nella mente del medico implica che il ragionamento clinico avvenga in maniera rapida, difficile da esprimere a parole e caratterizzato da una componente prevalentemente intuitiva (Sistema 1 di Kahneman). In altre parole, si è ipotizzato che la diagnosi possa venire effettuata mediante un processo di abbinamento di un caso clinico a un modello, oppure per un suo inquadramento entro una categoria, già presenti nella mente dei medici. Ci si è chiesti pertanto: come può avvenire l'abbinamento o l'

Sensibilità (SE): probabilità che il test sia positivo in presenza di malattia
Specificità (SP): probabilità che il test sia negativo in assenza di malattia
Valore Predittivo Positivo (VPP): probabilità di presenza di malattia con test positivo (esprime anche la probabilità post-test del teorema di Bayes)
Valore Predittivo Negativo (VPN): probabilità di assenza di malattia con test negativo
Per escludere una malattia: scegliere un test sensibile
Per confermare una malattia: scegliere un test specifico
Rapporto di probabilità o di verisimiglianza:
 - rapporto tra probabilità di malattia e probabilità di non malattia con il test positivo.
 - o anche: rapporto tra veri positivi (SE) e falsi positivi (1-SP).
 - il rapporto esprime una misura del rischio (Odds) di avere una malattia (o di non averla), in rapporto alla probabilità pre-test del teorema di Bayes

Tabella 1. Caratteristiche dei test diagnostici e di laboratorio: alcune definizioni

inquadramento del nuovo caso entro modelli o categorie?

Studi di psicologia cognitiva hanno proposto due spiegazioni in qualche modo opposte, entrambe confermate dalla ricerca clinica²³. L'assegnazione a una o a un'altra categoria (categorizzazione) si può basare sull'abbinamento del caso osservato o a un modello specifico (il cosiddetto abbinamento basato sul riconoscimento di un esempio o modello ben preciso), chiamato spot-diagnosis; oppure a un prototipo più astratto, chiamato pattern recognition (Figura 1). Nella prima evenienza il riconoscimento avviene a seguito di aver conservato nella memoria del medico casi particolari aventi caratteristiche specifiche, morfologiche o anche cliniche, difficilmente dimenticabili: esempio un esoftalmo, oppure una facies ipotiroidea, o una cianosi, o un'acne, ecc. Il secondo modello (pattern recognition) si forma nella memoria a seguito di un succedersi di esperienze cliniche derivanti da varie fonti, quali: l'osservazione diretta e ripetuta di pazienti, la discussione di casi clinici, l'attività didattica e formativa, l'aver frequentato corsi di formazione dedicati a specifici campi della medicina. Esso consiste in una progressiva stratificazione di esempi o modelli relativi a determinate patologie, che assumono caratteristiche di astrazioni o di prototipi. Le differenze tra medici bravi e medici scadenti sono spiegate dalle variazioni di contenuto e

di complessità dei loro prototipi: i medici bravi hanno saputo costruire un bagaglio di reti semantiche, (cioè di reti neurali ricche di significati destinati ad essere espressi in decisioni e azioni), più diversificato e astratto, capaci di collegamenti tra caratteristiche cliniche anche apparentemente distanti tra loro³². Il loro modo di procedere, in passato definito per induzione, è in realtà più correttamente inquadrabile come ragionamento per intuizione, come riportato nella teoria dei due sistemi²⁴. I casi difficili richiedono una sistematica formulazione di ipotesi diagnostiche, e una loro verifica, attraverso un ragionamento ipotetico-deduttivo. Pertanto il considerare facile o difficile un problema diagnostico è una questione di conoscenza e di esperienza del medico che si appresta a risolverlo.

La diagnosi, pertanto, è prioritariamente la ricerca di una spiegazione del problema del paziente, problema che è come la punta emergente dell'iceberg di una alterata struttura o funzione dell'organismo, delle quali si ricerca la causa o l'evento che ha portato a tali alterazioni, quindi una spiegazione causale. La capacità di spiegare causalmente, cioè di dare un nome all'evento iniziale, si accresce in rapporto all'evolvere delle conoscenze dei meccanismi fisiopatologici delle malattie. Esempio: epatite da virus C, ulcera gastrica da *Helicobacter pylori*. La maggioranza dei paziente tuttavia ha malattie

- | | |
|------------------------|--|
| - Dispnea | - Disturbi neurologici di qualsiasi tipo |
| - Perdita di coscienza | - Disturbi psichici o cognitivi |
| - Dolore toracico | - Intossicazione, allergia acuta |
| - Dolore addominale | - Emorragia acuta non da trauma |
| - Dolore alla schiena | - Gravidanza con sintomi recenti |
| - Cardiopalmo | - Trauma maggiore |
| - Cefalea recente | - Febbre di ndd |

Tabella 2. Sintomi e segni di allarme (red flags) indicatori di paziente critico, a rischio imminente (non immediato) di morte. La loro presenza richiede l'immediata esclusione di patologie a rischio di morte (da: Stone et al., 2011; Tosato, 2014)

di cui ancora non si conosce l'origine e le cause, come si osserva, ad esempio, per molti tumori, molte malattie autoimmuni, nelle malattie degenerative e neurologiche, ecc. In questi casi la diagnosi procede per categorizzazione, vale a dire mediante l'inserimento del processo morboso in categorie di malattie aventi un comportamento anatomico-clinico simile, oppure una fisiopatologia considerata analoga, oppure ancora un sintomo dominante comune, malattie per le quali ancora non è nota una causa definita.

4.4 RACCOLTA SELETTIVA DEI DATI E PERFEZIONAMENTO DELLE IPOTESI DIAGNOSTICHE

Una volta formulate le prime ipotesi diagnostiche, la domanda che ci si pone è: qual è l'ipotesi diagnostica che meglio esprime lo stato morboso del paziente? Come si perfezionano le ipotesi in vista di questo obiettivo? Infatti solo una diagnosi corretta, o molto probabile, apre la strada a una corretta terapia. Come si è detto, le strategie suggerite non sono mutuamente esclusive e spesso vengono adottate in contemporanea o in serie (Figura 1). Elemento imprescindibile in questa fase è disporre di una buona conoscenza clinica delle malattie, nelle loro molteplici manifestazioni morbose, e della capacità di aggiornamento continuo attraverso gli strumenti informatici. A causa dell'enorme sviluppo delle conoscenze mediche e del numero spropositato di pubblicazioni e di articoli scientifici, nel 1992 è stato pro-

posto un nuovo paradigma, cioè un cambiamento nell'approccio alla conoscenza scientifica clinica, chiamato Evidence Based Medicine (EBM) o Medicina Basata sulle Prove di Efficacia, definita come la migliore dimostrazione o prova (evidence) di ricerca disponibile, allo scopo di guidare la decisione clinica del medico nell'assistenza e nella cura dei pazienti³⁴. Nonostante alcuni limiti di questa fonte di informazioni, quali il prevalente interesse per l'aspetto terapeutico, l'esclusivo riferimento alla monopatologia e a una medicina settoriale e i rigidi criteri di arruolamento con esclusione di importanti categorie di pazienti (sesso femminile, pazienti anziani, polipatologia e multimorbilità, polifarmacoterapia), essa fornisce senza dubbio una rapida e attendibile informazione, anche perché continuamente sottoposta a revisioni e controlli da parte del comitato editoriale che gestisce l'iniziativa. La proposta dell'EBM, inizialmente con velleità prescrittive e normative, ha subito recentemente una revisione e una impostazione esclusivamente descrittiva e indicativa, e attualmente può essere considerata come la migliore fonte di conoscenza medica disponibile, applicabile al malato³⁵. Allo scopo di ridurre gli errori e di rendere più accessibile la conoscenza scientifica da utilizzare nella pratica clinica, l'EBM è stata integrata dalla proposta di linee guida cliniche³¹. Esse sono delle raccomandazioni (quindi senza significato prescrittivo) e contengono proposte descrittive sull'assistenza

e la cura di pazienti con specifiche patologie, basate sulle migliori prove di efficacia disponibili e sull'esperienza pratica. Il punto di partenza di una linea guida è la ricerca di una risposta a una domanda o a un problema clinico. La soluzione viene affrontata con il ricorso a revisioni sistematiche degli studi pubblicati su riviste internazionali, di lingua inglese, dotate di comitato editoriale di controllo. Sulla base della validità delle prove e dei giudizi di valore dichiarati negli studi, vengono elaborate delle raccomandazioni (le linee guida appunto), anche in termini di rischi e benefici di decisioni alternative, indirizzate alla migliore soluzione dei problemi medici dei pazienti³¹. Oggi vi è una vera inflazione di linee guida e ogni società scientifica, medica o chirurgica, ne sforna in continuazione di nuove. Pertanto è fondamentale fare riferimento a quelle maggiormente affidabili e validate da istituzioni internazionali serie e controllate (suggerisco: UpToDate, Cochrane Library EBM Guidelines).

In conclusione, il perfezionamento delle ipotesi diagnostiche si avvale di una o più modalità procedurali, pur sempre basate sulla conoscenza medica scientifica, allo scopo di trovare la migliore soluzione al problema del paziente (figura 1). Queste procedure, di seguito elencate, hanno peraltro un gradazione diversa in termini di priorità di scelta, essendo infatti prescrittiva, come primo atto, l'esclusione di patologie a rischio di morte del paziente.

a) Esclusione di malattie gravi

È questa la priorità sopra accennata e comporta il conoscere alla perfezione quell'insieme di sintomi e segni, che, pur non essendo sempre riferiti nella loro gravità prognostica, sono considerati dalla letteratura corrente segnali di possibili malattie gravi, le quali, se presenti, sono a rischio di morte imminente o di invalidità; essi pertanto con-

figurano un paziente critico^{36,37}. E' dovere del medico conoscere queste possibili presentazioni e cercarle nell'anamnesi con domande mirate, allorquando il paziente non le riferisce subito come dominanti (Tabella 2). La loro presenza richiede l'esclusione rapida di malattie possibilmente mortali, come effettuato correntemente nelle strutture di pronto soccorso o di emergenza-urgenza. Il processo di esclusione si estrinseca nella selezione di test diagnostici particolarmente sensibili, effettuati in urgenza secondo protocolli e linee guida ben consolidati, anche se possono comportare il rischio di falsi positivi (vedi ad esempio il problema del dolore toracico).

b) Graduale perfezionamento delle ipotesi

Questo procedimento si attua o focalizzando l'attenzione su una possibile localizzazione anatomica del problema (es. dolore articolare con o senza artrite, dolore addominale diffuso o localizzato), o ricorrendo a una spiegazione fisiopatologica, oppure seguendo le indicazioni passo dopo passo suggerite dalle linee guida. Queste ultime infatti possono essere di notevole aiuto nel suggerire il percorso più razionale da seguire, quale estrapolato da meta analisi di precedenti studi.

c) Ragionamento probabilistico

Utilizza un sintomo o un segno o una risultato di laboratorio per escludere o confermare una determinata diagnosi. Si basa sul teorema di Bayes, già discusso in precedenza.

d) Corrispondenza a modelli riconosciuti (pattern recognition)

Come descritto in precedenza, sintomi e segni possono venire abbinati e confrontati con modelli o casi clinici precedentemente osservati e memorizzati nella mente del medico. L'efficacia di questa strategia dipende dall'esperienza e dalla competenza del medico; in generale

essa risulta particolarmente seguita dai medici di medicina generale o ambulatoriale, che non disponendo di test diagnostici rapidi, di fronte a patologie routinarie non di allarme ricorrono a decisioni immediate, in attesa anche dell'evoluzione della malattia.

e) Linee guida predittive

Come detto sopra, sono una versione formale di modelli di riconoscimento osservati su un numero ampio e largamente validato di casi simili. Le linee guida disponibili attualmente sono una infinità e definire quali nella pratica sono più utili rimane un problema non risolto; molto dipende dalla capacità e abilità del medico nel saperle selezionare, facendo affidamento a fonti della letteratura affidabili e successivamente, tramite il ragionamento clinico, nel saperle utilizzare con razionalità e buon senso.

4.5 DIAGNOSI DEFINITIVA O PIÙ PROBABILE

Lo studio di Heneghan, citato in precedenza e attuato in Inghilterra²⁸, sottolinea come nel contesto della medicina generale inglese meno del 50% dei casi raggiunge una diagnosi definitiva nota, senza ulteriori test o indagini diagnostiche. Pertanto altre strategie diagnostiche vengono attuate, a seconda della gravità clinica e dello stato di sofferenza del malato. In una percentuale, che gli autori riportano attorno al 20%, i medici ricorrono alla richiesta di esami bioumorali o strumentali allo scopo di escludere o confermare una determinata ipotesi. Quando la diagnosi è incerta e verosimilmente non grave, una ulteriore strategia seguita dal 25% dei medici è il test di terapia, o trattamento *ex juvantibus*. Un altro 20% dei medici applica il test del tempo, valutare cioè il decorso della malattia nel tempo e osservarne l'evoluzione; *wait and see* è chiamata questa strategia. Il 15% dei colleghi infine

ammette di non essere in grado di attribuire alcuna etichetta diagnostica a causa dell'aspecificità e del mancato inquadramento dei disturbi riferiti dai malati.

L'atteggiamento decisionale è differente nei medici operanti in strutture cliniche ospedaliere, dove per definizione sono ricoverati malati con maggior gravità clinica, in generale malati acuti, con associate malattie croniche, spesso gravati da situazioni di instabilità e fragilità. Pertanto nelle strutture ospedaliere, in particolare nei reparti di medicina generale, interna e geriatria, si ricorre non solo a tutte le indagini bioumorali e strumentali necessarie per valutare sia la malattia acuta, sia lo stato di compromissione e la riserva funzionale di altri organi e apparati eventualmente compromessi. In queste strutture, soprattutto se di geriatria, lo studio è allargato alla valutazione multidimensionale del paziente (VMD), che consente una più precisa definizione dello stato di autonomia, di fragilità e di spettanza di vita, in rapporto alla multimorbilità, sia alle necessità terapeutiche, assistenziali e riabilitative del malato.

Quanto descritto in questa sezione si riferisce al procedimento mentale seguito dal medico nella ricerca di una spiegazione della patologia riferita dal paziente, e che alla fine consentirà la formulazione di una diagnosi, talvolta di certezza, più spesso di probabilità, tappa in ogni caso fondamentale per il successivo processo decisionale relativo alla cura, prognosi, riabilitazione e follow-up. Ma gli attori della relazione medico-paziente sono due. Accanto al medico vi è il malato che chiede comprensione dei disturbi che accusa, richiede partecipazione attenta e riconoscimento della sua realtà fisica e psicologica alterata, richiede gratificazione e risposte a domande di senso.

Questo argomento verrà affrontato nel prossimo numero.

LA STORIA DELL'IMAGING SENOLOGICO

2 - Ecografia e Risonanza Magnetica

Gian Marco Giuseppetti

*Radiologia, Dipartimento di Scienze Cliniche e Odontostomatologiche
Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Politecnica delle Marche*

ECOGRAFIA

L'applicazione degli ultrasuoni (US) in medicina fu introdotta nel 1942 da Dussik in neurologia; i primi studi sulla mammella apparvero attorno agli anni 50. Nel 1952 Wild e collaboratori dimostrarono la potenzialità degli US nello studio dei tumori del seno. I primi studi furono effettuati in A-mode, in seguito fu lo stesso Wild, insieme a Reid, a fornire le prime scansioni B-mode del seno, mentre fu Howry nel 1954, a dimostrare il carcinoma mammario eseguendo un esame US su una donna all'interno di una base militare americana, ambiente rigorosamente proibito al personale femminile. Parallelamente fioriva la scuola giapponese con Tanaka e Wagai; le prime scansioni ecografiche, tramite immersione in acqua con l'impiego di contenitori adattati allo scopo, compresa una torretta di aereo B-29, risalgono a quel periodo, mentre intorno agli anni 60 si resero disponibili macchine water-bag dedicate. Gli anni successivi sono di consolidamento e definitiva affermazione dell'ecografia; l'avvio di una più fine visualizzazione delle strutture mammarie fu segnato da Kossoff e Jellins, con l'introduzione della scala dei grigi e dell'Octoson, macchina automa-

tica munita di una vasca d'acqua e di 8 trasduttori (5 MHz). Sempre Jellins, negli anni 70, suggerì l'ecografia come metodica utile nello studio delle giovani donne sintomatiche. Fu Kobayashi, nel 1977, a rilevare la stretta correlazione tra attenuazione del fascio e quantità di tessuto connettivo nell'ambito del carcinoma mammario. La paziente si posizionava in decubito supino, mentre gli ultrasuoni venivano emessi da una sonda oscillante di 5MHz, contenuta all'interno di una borsa vinilica piena di acqua degassata, collocata al di sopra della mammella; il dispositivo impiegato consentiva scansioni automatiche, che si realizzavano mediante lo spostamento concentrico del trasduttore. Successivamente, quasi in contemporanea con l'introduzione degli ecografi a scansione manuali, cominciarono a diffondersi le prime apparecchiature real-time che, nel giro di pochi anni, sostituirono completamente le vecchie attrezzature. Nei primi anni 80 si assiste, infatti, ad un notevole sviluppo delle sonde ecografiche, che diventano sempre più piccole, leggere e maneggevoli. Nel 1984, Kopans, osservando le possibilità offerte dalle apparecchiature real-time, definisce l'ecografia longa manus dello specialista per il suo impiego come guida

all'esecuzione di manovre strumentali (aspirazione di cisti, posizionamento di reperi, drenaggi, ecc.) e per rapide convalide di reperti palpatori. Contemporaneamente, Moskowitz e Sickle, pur riconoscendo i vantaggi apportati da questa metodica, ne esprimono i limiti dal punto di vista diagnostico, sottolineandone il ruolo di complementarietà rispetto alla mammografia. Alla fine degli anni 80, l'introduzione di sonde small part a tecnologia anulare, con cristalli immersi in bagno d'olio, caratterizzate da frequenze > 7,5 MHz, permise il miglioramento della focalizzazione e della definizione dell'immagine e, quindi, un'informazione diagnostica più precisa anche per lesioni di piccole dimensioni o non palpabili. Il passo successivo, agli inizi degli anni 90, fu costituito dalle sonde a multifrequenza, in grado di modulare la trasmissione su più frequenze. Nella seconda metà degli anni 90, l'evoluzione tecnologica, fondata sostanzialmente sulla tecnologia digitale, vide la nascita dei trasduttori a larga banda, in grado di generare singoli fasci di ultrasuoni con più frequenze. L'ulteriore affinamento della tecnica di costruzione dei trasduttori ha consentito poi la combinazione di multifrequenza e larga banda, così da garantire un sensibile

miglioramento della risoluzione spaziale su più livelli d'immagine. Se l'evoluzione della tecnologia ecografica ha contribuito ad ottenere un'immagine morfostrutturale sempre più precisa della mammella e della sua patologia, l'impiego del Doppler ha consentito di valutare la vascolarizzazione delle lesioni e delle sue alterazioni. Cosgrove fu il primo, nel 1990, ad applicare il color Doppler nella diagnosi differenziale dei noduli solidi. Parallelamente all'applicazione del color Doppler, allo scopo di studiare in modo più preciso il sistema vascolare, sono stati introdotti i mezzi di contrasto (eco-amplificatori). I primi veri mezzi di contrasto contenevano aria, presentavano importanti limiti legati al diametro della bolla, fragilità, scarsa stabilità, disomogeneità ed emivita breve, con grande variabilità di risultati. L'ultima generazione di mdc ecografici è costituita da microbolle più omogenee e stabili, più elastiche e resistenti alla pressione, con caratteristiche d'impedenza acustica che le rendono adatte allo studio del macrocircolo e, con macchine idonee, del microcircolo, valutando le frequenze armoniche che sono in grado di generare. Recentemente la piattaforma digitale delle macchine, sempre più potente, ha permesso ulteriori evoluzioni e possibilità diagnostiche, quali valutazione dei coefficienti elastici delle lesioni (elastogramma), registrazione di immagini basate sulle frequenze armoniche tissutali, compound scan, applicazione del CAD, registrazioni in 3D e 4D (fig. 4) e, da ultimo, il ritorno a macchine a scansione automatica.

RISONANZA MAGNETICA

Ultimo tassello, in ordine di tempo, dell'imaging senologico è la risonanza magnetica (RM). I primi esperimenti di risonanza magnetica su nuclei atomici nei liquidi e nei solidi sono stati effettuati indipendentemente

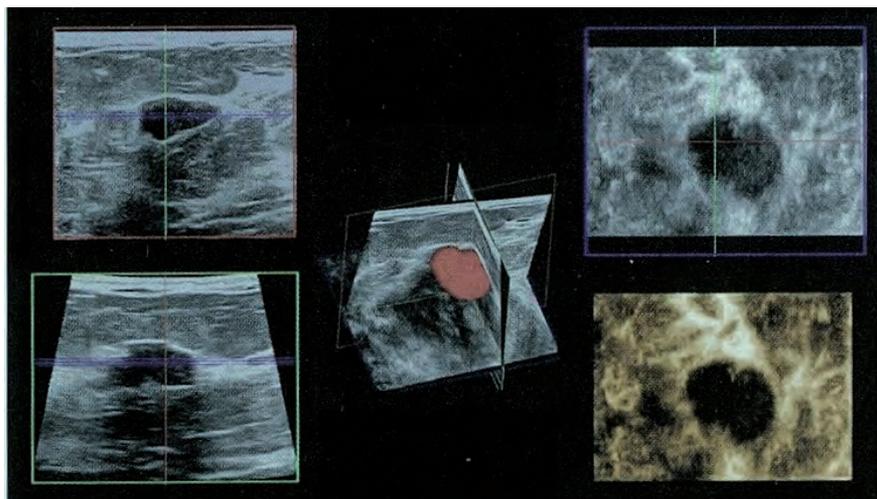


Figura 4. Ecografia immagine nodulare studiata con tecnica convenzionale (2D), 3D e 4D

da Purcell e Block, fin dal 1940. Nel 1946 i due scienziati americani pubblicarono i risultati dei primi esperimenti, nei quali descrissero il fenomeno della risonanza magnetica; tale scoperta fruttò loro il premio Nobel per la fisica nel 1952. Fu solo in seguito, all'inizio degli anni 70, che Lauterbur intuì ed elaborò concetti completamente originali, iniziando a sperimentare la possibilità di ottenere un'immagine bidimensionale in vivo delle strutture interne del corpo su soggetti umani mediante l'uso della risonanza magnetica. Partendo dalle esperienze di Lauterbur, Mansfield scoprì altre modalità per la produzione dei segnali e per la loro analisi, rendendo l'imaging applicabile alla diagnosi. Nel 2005 fu conferito a Lauterbur e Mansfield il premio Nobel per la medicina per le importanti scoperte alla base dell'impiego clinico della risonanza magnetica. L'introduzione nella pratica diagnostica della RM risale agli inizi degli anni 80; i primi articoli in ambito senologico testimoniano l'impossibilità a differenziare tessuti sani e tessuti patologici, lesioni benigne e lesioni maligne, sulla base dei differenti tempi di rilassamento. Queste esperienze furono condotte su pazienti poste supine, utilizzando bobine non dedicate; tali bobine consentivano lo studio simultaneo di entrambe le mammelle e di parte

del torace, con scarsa risoluzione, permettendo la visualizzazione di lesioni > 2 cm. Le sole sequenze disponibili erano spin echo T1-T2 pesate, con tempi di ricostruzione molto lunghi e scarsa risoluzione spaziale. Nel 1984 fu realizzata da Axel e Kaiser la prima bobina di superficie dedicata: si trattava di una bobina singola, posta al centro del magnete, che consentiva l'esecuzione dell'esame a paziente prona, con mammella alloggiata nella bobina stessa; si diminuivano, in tal modo, gli artefatti da movimento, incrementando di 12 volte il rapporto segnale/rumore (S/N) rispetto alla body coil, con maggiore risoluzione spaziale e riduzione del tempo d'esame. Nel periodo 1987-1989 Kaiser e Heywang introdussero le sequenze a eco di gradiente (GE), con ulteriore riduzione dei tempi d'esame e possibilità di effettuare ricostruzioni multiplanari dell'intera mammella. Le sequenze a eco di gradiente, utilizzando flip angle variabili, hanno permesso di variare l'intensità di segnale e il contrasto. Contemporaneamente, iniziarono i primi studi con bobina doppia dedicata, che permettevano di confrontare entrambe le mammelle con dimezzamento dei tempi. All'inizio degli anni 90 l'avvento di mdc paramagnetici (chelati di gadolinio) ha rilanciato l'utilizzo della RM e questo esame ha assunto un

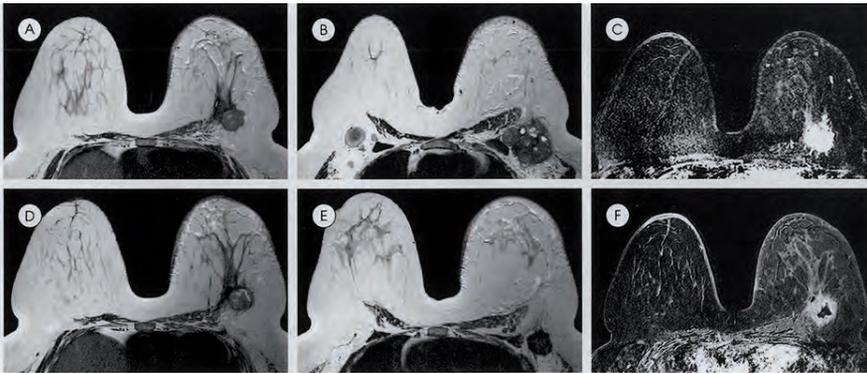


Figura 5. RM area focale di enhancement (C) alla mammella di sinistra con evidente ipointensità centrale per fenomeni di necrosi da chemioterapia in atto (F)

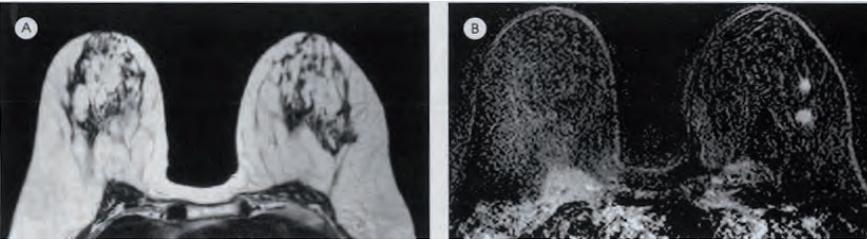


Figura 5 bis. RM esempio di plurime lesioni caratterizzate da enhancement maligno

ruolo sempre più importante nella diagnostica senologica, in particolare grazie al contributo della scuola tedesca. Il razionale su cui si basa la RM con mdc deriva dalla capacità di questa tecnica di visualizzare lesioni caratterizzate da marcata vascolarizzazione ed, in particolare, da fenomeni di neoangiogenesi, tipica espressione delle lesioni maligne. La neoangiogenesi, oltre a incrementare volume e permeabilità del comparto vascolare, aumenta lo spazio interstiziale, fenomeni che ben si coniugano con le caratteristiche del mdc paramagnetico, caratterizzato da diffusione extravascolare ed extracellulare. Il mezzo di contrasto impregna le lesioni caratterizzate da angiogenesi, con conseguente netto incremento dell'intensità di segnale (enhancement) che ne consente la visualizzazione. La risonanza magnetica ha sensibilità ottimale, prossima al 100%: ciò significa che identifica tutti, o quasi tutti, i carcinomi mammari, perlomeno gli infiltranti; tuttavia, la sua specificità, a seconda degli studi, è tra 69 e 96% e pertanto non sempre è possibile differenziare le lesioni benigne da quelle maligne, con

conseguente aumento degli esami di follow-up, di stress per la paziente e dei costi economici, in caso di falsi positivi. Per aumentare la specificità della RM della mammella, è stato dimostrato come il rispetto delle indicazioni sia fondamentale. A fronte di lesioni sospette alla RM, non ulteriormente caratterizzabili, può essere utile una rivalutazione ecografica, il cosiddetto second look; per lesioni visibili solo in RM, è possibile l'esecuzione di biopsia RM-guidata. Un errore comune è quello di considerare la RM della mammella come tecnica in grado di sostituire l'imaging tradizionale. Questa metodica deve invece essere considerata una tecnica di secondo livello, in grado di risolvere i limiti delle tecniche tradizionali, ma inutile senza di esse.

Sulla base delle linee guida di EUSOMA le principali indicazioni alla RM mammaria sono rappresentate da:

- valutazione delle donne con rischio ereditario familiare di carcinoma mammario. In questa situazione clinica la RM presenta sensibilità prossima al 100% in quanto non è influenzata dall'elevata densità mammaria; inoltre, il carcinoma mammario in soggetti

BRCA1 e BRCA2 mostra spesso caratteristiche morfologiche aspecifiche alla mammografia.

- valutazione di donne con rischio > 20-25%, calcolato sulla base di appositi modelli, quali BRCAPRO.

- indicazione attualmente assai controversa è la valutazione prechirurgica. La RM permette una precisa stadiazione locale (dimensioni, rapporti, identificazione di altre lesioni (multifocalità, multicentricità o bilateralità) (fig. 5 bis). A questo proposito, la RM si è dimostrata molto utile nella stadiazione del carcinoma lobulare, variante che spesso risulta difficile individuare e stadiazione con le metodiche tradizionali. Tuttavia, se si dimostra la tecnica più accurata nella stadiazione, pone tuttavia il rischio di overtreatment chirurgico. È quindi fondamentale affidare questa indicazione a un team multidisciplinare (radiologi, patologi, oncologi, chirurghi e radioterapisti) per una valutazione condivisa.

- studio della CUP syndrome (Carcinoma with Unknown Primary tumour); 0,3-0,5% dei casi mammari vengono diagnosticati sulla base del riscontro di metastasi ai linfonodi ascellari, in assenza di tumore primitivo; la RM è in grado d'identificare il carcinoma mammario occulto agli esami tradizionali ed instaurare un corretto trattamento chirurgico.

- valutazione delle pazienti candidate ed in trattamento con chemioterapia neoadiuvante (fig. 5). Infatti le tecniche tradizionali di imaging non sono in grado, a volte, di distinguere il residuo di malattia dalla necrosi e dalla fibrosi che caratterizzano la risposta alla terapia; la RM, evidenziando solo le aree vascolarizzate, consente una misura accurata del residuo vitale di malattia ed una valutazione più precoce circa la risposta alla chemio.

- mammella operata, sia nell'immediato, in caso di ri-

scontro di margini patologici all'istologia o per mancata asportazione della lesione, sia nella diagnosi differenziale tra cicatrice e recidiva qualora la valutazione citoistologica non risulti dirimente.

-valutazione di impianti protesici e loro complicanze; è questa l'unica indicazione al non uso di mezzo di contrasto.

SPETTROSCOPIA RM. La spettroscopia con RM (SRM) è tecnica molto utilizzata nei laboratori di chimica e fisica per l'analisi delle interazioni fra molecole e per l'identificazione dei composti chimici. È ampiamente impiegata anche in ambito medico, soprattutto in campo neuroradiologico e nello studio della prostata, ed è stata di recente introdotta in ambito senologico. Lo spettro non è altro che una rappresentazione di un segnale di risonanza magnetica in funzione della frequenza, in cui le varie forme chimiche di un elemento (come idrogeno, carbonio e fosforo) determinano un picco in posizioni caratteristiche, diverse tra loro. Il chemical shift viene solitamente espresso mediante unità prive di dimensioni, definite parti per milione (ppm). Dalla posizione di un segnale di risonanza nello spettro è possibile determinare la struttura chimica di una molecola, mentre dall'intensità, misurata come area del segnale stesso, è possibile determinare la concentrazione del gruppo chimico corrispondente. La SRM consente d'integrare il dato morfologico e dinamico acquisito alla RM con informazioni provenienti dallo studio di processi metabolici in vivo. Attualmente, in ambito senologico, viene utilizzata la spettroscopia RM con idrogeno (H SRM). Per poter effettuare esami di spettroscopia in vivo, è necessario disporre di un campo magnetico omogeneo e intenso. L'alta omogeneità di campo consente la separazione ottimale dei picchi spettrali, mentre l'alta intensità

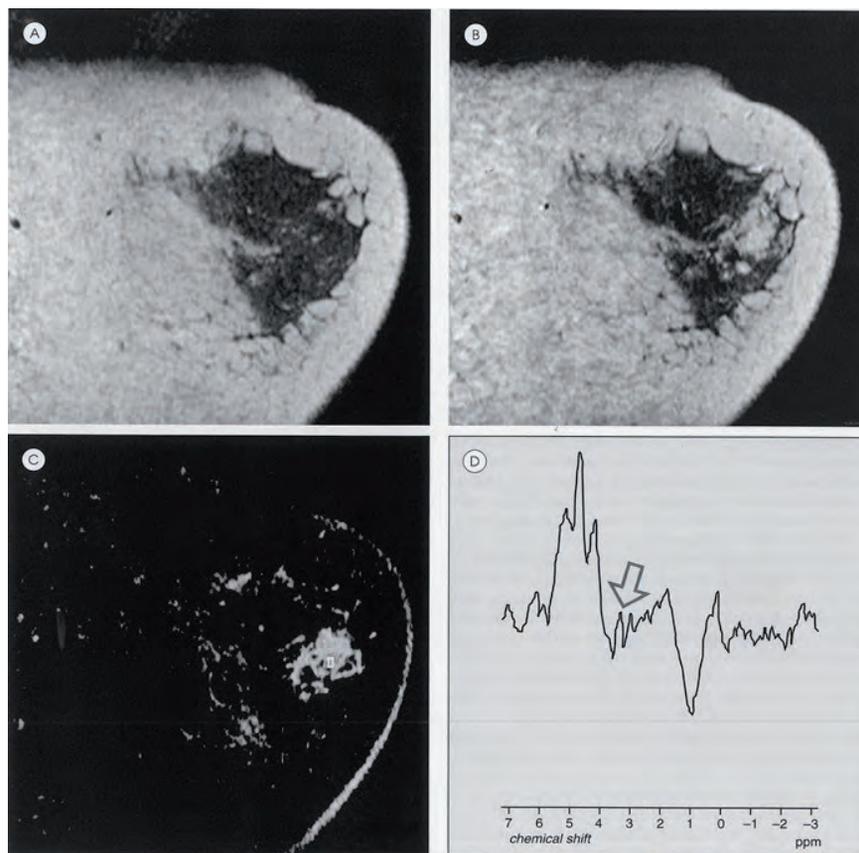


Figura 6. RM area focale di enhancement, la spettroscopia RM rileva la presenza del picco della colina

di campo incrementa la dispersione delle righe spettrali e, quindi, la sensibilità del metodo. Se si analizza con spettroscopia il parenchima mammario sano o una lesione benigna, si possono riconoscere i picchi dei metaboliti più rappresentati in condizioni fisiologiche: acqua (picco 4,2-5,2 ppm) e lipidi (due picchi 0,0-2,5 ppm e 5,1-5,7 ppm). La principale funzione della H SRM è quella di misurare il metabolismo della lesione in termini di turnover e proliferazione della membrana cellulare, attraverso il monitoraggio dei livelli di un gruppo di sostanze chimiche, la cui principale componente è la colina (Cho) (fig. 6). Questa è caratterizzata da un gruppo N-trimetilico, che contiene 9 protoni equivalenti e che produce un singolo segnale di H SRM a 3,22 ppm. Studi su modelli cellulari e su campioni bioptici di lesioni mammarie hanno dimostrato un incremento significativo dei composti contenenti colina (colina, fosfocolina, glicerofosfo-

lina e betaina) nei tumori maligni rispetto alle lesioni benigne, dimostrabile dalla presenza di un picco alla frequenza caratteristica di 3,22 ppm. Tali composti sono prodotti intermedi del metabolismo lipidico e aumentano di concentrazione quando le cellule sono in rapida proliferazione. È importante sottolineare come i valori di sensibilità ottenibili con la spettroscopia in ambito senologico siano condizionati dalle dimensioni della lesione valutata, tanto che lesioni inferiori al centimetro possono risultare falsamente negative alla H SRM per l'assenza di picco della colina. Questo riscontro sembra essere dovuto alla quantità di colina e derivati prodotti a livello della lesione: più grande è il tumore, maggiore sarà la quantità di metaboliti prodotti e di conseguenza rilevati dalla H SRM. Oltre alle dimensioni, anche l'istologia del tumore può influenzare la presenza di segnale di colina: le forme in situ risultano, infatti, spesso essere

negative. Particolarmente interessante, infine, potrebbe essere l'utilizzo della H SRM nel monitoraggio di pazienti con carcinoma localmente avanzato della mammella, sottoposte a chemioterapia neoadiuvante: le caratteristiche di segnale della colina sembrerebbero poter predire, fin dai primi cicli, l'efficacia della terapia.

DIFFUSIONE

La RM con sequenze pesate in diffusione (Diffusion Weighted Imaging, DWI) è tecnica in grado di rilevare e quantificare in vivo un fenomeno naturale, rappresentato dal movimento delle molecole d'acqua nei tessuti in relazione alla propria agitazione termica. Nei tessuti biologici questo movimento viene influenzato da una serie di fattori, tra cui densità cellulare e permeabilità delle membrane; queste proprietà variano da tessuto a tessuto ed, in particolare, possono essere sfruttate per differenziare lesioni tumorali. Tipicamente, nella maggior parte dei tumori solidi la diffusività dell'acqua è ristretta a causa di elevata cellularità (cellule stipate e con ridotto spazio extracellulare) e maggiore impermeabilità delle membrane cellulari, contrariamente a quanto accade nelle strutture liquide come, per esempio, le cisti (acqua libera di diffondere). Mediante l'applicazione di appositi gradienti detti "di diffusione", è possibile registrare questo fenomeno con RM ed enfatizzarne le differenze tra tessuti, modulando il coefficiente di pesatura in diffusione. Questi meccanismi, detti di analisi qualitativa, sono la base della semeiotica DWI. Una volta identificata e caratterizzata una lesione dal punto di vista del segnale, è necessario quantificare numericamente il suo valore medio di diffusività, per confrontarlo con i tessuti "normali"; questo tipo di analisi, detta quantitativa, ne prevede la misurazione su un'apposita imma-

gine, chiamata mappa dei coefficienti di diffusione apparente (ADC), tramite una ROI (regione di interesse) tracciata sulla lesione. La mappa ADC viene a sua volta automaticamente generata dal software di rielaborazione dell'apparecchio RM, partendo dalle immagini DWI. Le sequenze DWI sono caratterizzate da rapidità di esecuzione e non necessitano della somministrazione di mdc; la postelaborazione richiede, invece, una curva di apprendimento. La caratterizzazione con DWI presenta alcuni vantaggi rispetto a quella con spettroscopia dell'idrogeno in particolare le sequenze sono molto rapide e panoramiche. Oltre che nella diagnosi differenziale degli enhancement mammari, DWI può essere utilizzato nel monitoraggio della chemioterapia neoadiuvante. Infatti si è evidenziata correlazione inversa tra il valore di ADC prechemioterapia e la responsività della neoplasia al trattamento neoadiuvante; in sostanza, maggiore è la cellularità del tumore, più esso è chemio sensibile e ciò può essere facilmente misurato in vivo. Alcuni studi hanno tentato di correlare DWI con i principali fattori prognostici del carcinoma mammario, tra cui dimensioni, grading, positività per i recettori ormonali e c-erbB-2, tuttavia, con risultati discordanti.

Bibliografia

1. BARALDI A: Roentgen-peumo-mastia, Rev Civ de Buenos Aires 1935;14: 321.
2. BASSETT LW, GOLD RH: The evolution of mammography, AJR 1988; 150: 493-498.
3. BIANCHINI A: Studio radiologico della mammella muliebre, Radiol Med 1935; 5: 232.
4. BOETS C, STRIJK SP, HOLLAND R ET AL: False negative MR imaging of malignant breast Eur Radiol 1997;7:1.231-1.234.
5. DOMINIGUEZ CM: Estudio sistematizado del cancer del seno. Bol Liga Uruguay Contr Cancer Gemit Femen 1929; 4: 145.
6. DROMAIN C, BALLEYGUIER C, ADLER G ET AL: Contrast enhanced digital mammography. EJR 2014; 34-42.
7. GERSHON-COHEN Y, STRICKLER A: Roentgenologic examination of the normal breast; its evaluation in the demonstrating early neoplastic changes. AJR Radium Ther 1938; 40: 189.
8. GERSHON-COHEN Y, INGLEBY F: Roentgenology of cancer of the breast: a classified pathological basis for roentgenologic criteria. AJR Radium Ther Nucl Med 1952; 68: 1.
9. GILLES R, ZAFRANI B, GUINEBRETIERE JN ET AL: Ductal carcinoma in situ. MR Imaging-histopatologic correlation, Radiology 1995; 196: 415-419.
10. GIUSEPPETTI GM: L'ecografia senologica. Ovvero mezzo secolo di uso e ... abuso. Radiol Med 2012; 1-12.
11. GROS CM: .Methodologie: symposium sur le sein. J Radiol Electrol Ned Nucl 1967; 48: 638.
12. GRUPPO DI STUDIO DELL'ISTITUTO DI SANITÀ.: Controllo di qualità in mammografia. Aspetti tecnici e clinici. ISTISAN 95/12 (ISSN 1123-3117).
13. HEYWANG KOBRUNNER SH, SCHLEGEL A, BECK R ET AL: Contrast-enhanced of the breast after limited surgery and radiation therapy. J Comput Assist Tomogr 1993;17(6): 891-900.
14. HEYWANG KOBRUNNER SH: Contrast enhanced MRT of the breast. Springer-Verlag, Berlino, II edizione, 1996.
15. KAISER W, ZEITLER E: MR imaging of the breast: fast imaging sequences with and without Gd. Preliminary observations. Radiology 1989; 170(3 Pt 1): 681-686.
16. KLEINSCHMIDT O, BRUSTRUSE H, ZWEIFE P, PAYR E, LEIPZIG HS: Die klinik der bosartigen geschwulsle. Lipsia, 5-90, 1927.
17. KUHL CK, MIELCARECK P, KLASCHIK S ET AL: Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? Radiology 1999; 211(1): 101-110.
18. KUHL CK: MRI of breast tumors. EurRadiol 2010; 10: 46-58.
19. LEBORGNE RA: Diagnosis of tumors of the breast by simple roentgenology. AJR Radium Ther 1951; 65: 1.
20. LENZI M, AMICI F, MARCHISIO V ET AL: Atlante di mammografiaArtioli, Modena, 1969.
21. MORRIS EA, LIBERMAN L: Breast MRI: Diagnosis and intervention. Springer, New York, 2005.
22. OREL SG, MENDONCA MH, REYNOLDS C ET AL: MR imaging of ductal carcinoma in situ. Radiology 1997; 202: 413-420.
23. ROSADO-MENDEZ I, PALMA BA, BRANDAN ME: Analytical optimization of digital subtraction mammography with contrast medium using a commercial unit. Med Phys 2015; 35: 5.544-5.552.
24. VAN STEEN A, VAN TIGGELEN R: Short history of mammography: a Belgian perspective. JBR-BTR 2007; 90: 151-153.
25. VOGEL W: Die Roentgendarstellung der Mammotumoren. Arch KlinChir 1932;171: 618.
26. WARREN SL, BASSETT LW, GOLD RH: The evolution of mammography. AJR 1988. 150: 493-498.
27. WARREN SL: Roentgenologic study of the breast. AJR 1930; 24: 113.
28. WESTERHOF JP, FISCHER U, MORITZ JD, ET AL: MR imaging of mammographically detected clustered microcalcifications: is there any value? Radiology 1998; 207: 675-681.
29. WOO J: A short history of the development of diagnostic ultrasound in Japan (with reference to obstetrical and gynecological applications). <http://www.ob-ultrasound.net/hydrophone.html>, 1999.

LA DIMENSIONE ETIMOLOGICA DELL'ASSISTENZA INFERMIERISTICA

Giordano Cotichelli

Corso di Laurea in Infermieristica

Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Politecnica delle Marche

Il *Vocabolario siciliano etimologico, italiano e latino* scritto dall'abate Michele Pasqualino del 1786¹ in Palermo non è la prima fonte storica che si possa immaginare di prendere in considerazione per una breve ricerca sull'origine del termine infermiere, ciò nonostante offre il seguente passaggio interessante rispetto al termine infermiere: «... che ha cura degli infermi, infermiere, valetudinarii praefectus. Da infirmus ...». Spiegazione che mostra contemporaneamente sia la derivazione latina del termine sia la sua traduzione in latino, da cui appare come l'infermiere potesse ricoprire ruoli apicali (*praefectus*) nel mondo romano, ed in particolare in quello dei *valetudinaria*, ospedali nati in primo luogo per l'assistenza militare e poi estesi ad usi civili. Il dato di rilievo però è quello relativo al fatto che il termine infermiere, in epoca classica, fosse tradotto da *valetudinaria praefectus*, parola diversa dalla radice etimologica originaria di *infirmus*. Nulla di strano, dato che nel mondo classico diversi erano i vocaboli usati per indicare chi svolgeva pratiche assistenziali. C'erano i *frictiores*, i *vulnerari*, gli *unguentari*, di cui si

¹ Non c'è una concordanza fra vari autori nella classificazione del gruppo linguistico facente capo alle lingue cosiddette "neolatine", alcuni le classificano come gruppo latino, altri italico, altri ancora italico-celtico, o lingue romanze.



Figura 1. Illustrazione della presa in carico nella sala dell'Infirmarium. Da "Livre de la vie Active - Escholier, 1938, p.8

intuiscono facilmente i compiti. E c'erano anche i capsari², legionari dotati di un contenitore cilindrico (denominato appunto *capsa*), contenente bende e fasce, impiegati nell'assistenza dei feriti sul campo di battaglia³. Successivamente, al mondo romano, anche l'Impero bizantino registra, con lo sviluppo di istituzioni di cura stabili (*nosocomios*), già a partire dal IV secolo d.C. la presenza di personale sanitario strutturato: amministratori (*xenodocoi*), medici (*iatroi e archiatroi*), levatrici (*iatrine*), infermieri maschi e femmine (*hypourgoi e hypourgisses*),

portantini (*hyperetai*)⁴⁻⁵.

Con l'affacciarsi del mondo medioevale si aggiungeranno altre figure quali i parabolani o le beghine e i begardi fiamminghi, diaconi e diaconesse, i rappresentanti di vari ordini cavalereschi dai più noti Ospitalieri ai Lazariti, ai Cruciferi; ed ancora i terziari, gli alessiani, le oblate, fino ai samaritani e ai semplici serventi o ai successivi monatti di manzoniana memoria definiti "infermieri degli appestati". Ognuno di questi esplicava in maniera più o meno simile compiti di cura o di assistenza. Il Medioevo è un'epoca in cui si ha

notizia anche della presenza di corporazioni infermieristiche⁶

con del personale di supporto assimilabile ai moderni OSS, detti *paranosokomoi*⁷.

Un quadro abbastanza ampio e variegato, come i termini presentati i quali però vedono affiancarsi, a partire dall'Alto Medioevo, il sostantivo che sarà destinato a restare e ad assumere il significato generale di tutti quelli rappresentati fino ad allora: infermiere appunto, derivato, come accennato dal motto latino usato per indicare colui che non

termine *pauper* (povero) un'accezione più ampia che prendesse in considerazione la stessa condizione socio-economica. Da un termine che designa una condizione di bisogno verrà poi designato progressivamente il luogo in cui si presterà la cura (*infirmarium*, in seguito infermeria), poi la professione e la dottrina relativa, lasciando inattuata la definizione di un verbo vero e proprio, fatta eccezione di rare apparizioni in testi del XVI secolo, in cui si trova il termine *infermiato*, quasi un participio

gola di San Benedetto da Norcia del 534, al capitolo XXXVI: *De infirmis fratribus*, in relazione alle necessità dei religiosi in condizione di malattia, dove, nello specifico del settimo capoverso: «*Quibus fratribus infirmis sit cella super se deputata et servitor timens Deum et diligens ac sollicitus*» viene specificato come i bisogni (*fratribus infirmis*) debbano contare sull'esistenza di un luogo (*cella*) e di una figura (*servitor*) deputati alla loro assistenza. Due elementi che nel tempo diventeranno le parole *infirmarium* e infermiere. Nel 820, presso il convento di San Gallo l'*infirmarium* è una struttura dotata di una sala di degenza, locali di deposito e giardino all'aperto per la coltivazione delle piante medicinali⁸. L'*infirmarium* poteva indicare altresì il luogo deputato all'assistenza dei malati gravi (*cubiculum valde infirmarum*). Giuseppe La Farina nel suo libro sull'Italia e i suoi monumenti⁹, cita lo statuto del Monastero di Bobbio del 833 in cui si parla della presenza di infermieri. Se questi però già vengano designati con il termine specifico non è dato sapere.

Ci si trova dunque in pieno sviluppo di quella che alcuni hanno definito come *medicina monastica*, e le prime testimonianze certe dell'uso di un sostantivo simile al termine infermiere si hanno attorno l'anno 1398 nei testi di lingua francese (*infirmier*)¹⁰, strettamente correlato alla parola *enfermier* di cui si registra la comparsa attorno al 1288, affiancandosi ad un simile vocabolo spagnolo in uso di cui si trova traccia nei documenti dell'Ordine di Santiago, nel 1306, dove si parla di alcuni suoi affiliati sono scelti ad assolvere ufficio di *enfermero*¹¹. Lentamente la parola infermiere, nelle sue varie accezioni linguistiche di derivazione dal volgare si fa strada nei secoli successivi vedendo aumentare le testimonianze scritte in merito tra il XVI e il XVIII secolo¹², assumendo così in epoca moderna la centralità lessicale che ancora con-



Figura 2. Ricostruzione di una sala di degenza nella Sacra Infermeria dell'Ordine degli Ospitalieri presso La Valletta, Malta (Cotichelli, 2014)

è fermo nella sua persona, che è fragile, caduco, malato. Sul piano prettamente linguistico dal termine *infirmus* si produrrà nel tempo un processo di costruzione di altre parole, attraverso un meccanismo chiamato di *affissazione* il quale comporta, dato un termine base e attraverso l'aggiunta di un affisso (prefisso, suffisso o infisso che sia) la nascita di nuove parole. Va detto che il significato del termine *infirmus* era abbastanza ampio allora, dato che designava sia le condizioni di salute precaria sia, accompagnato di preferenza al

passato usato come sinonimo di praticantato o tirocinio assistenziale. Ciò non accadrà per un'altra parola, sempre di origine latina (*nutrix*), che seguirà però altri percorsi linguistici, relativa al termine *nurse* da cui si avrà la formazione anche del relativo verbo.

La precisazione data è utile al fine di poter cogliere meglio il percorso, non sempre lineare, dell'evoluzione etimologica. Una delle prime rilevazioni del termine, strettamente correlato alla condizione di bisogno, si può ritrovare nel testo della Re-

serva, in particolar modo nelle lingue neolatine, ma non solo. Se si farà strada nei secoli la parola nurse – in reazione alla cesura culturale conseguente la riforma protestante – per molto tempo, nella lingua inglese, il termine *infirmier* continuerà ad essere usato in maniera parallela, in particolar modo per indicare i professionisti italiani o francesi, lasciando comunque intatta la presenza di *infirmery* che ancora oggi designa il luogo specifico delle cure assistenziali, specie in ambito militare. L'affermazione

dottrina, che possiamo ravvisare, per non correre in un'ottica troppo “latino-centrica”, anche nella definizione di altre lingue europee, in particolare quelle di derivazione dal ceppo slavo e quelle germaniche (esclusa, ovviamente l'inglese), come si può trarre schematicamente dalla tabella n.1.

Lo schema presentato è indicativo di come molte lingue europee abbiano la radice semantica comune della parola infermiera. Fatta eccezione per il finlandese e il lettone, le lingue

protestante fino all'affermazione della visione tecno-scientifica dell'Era contemporanea. Senza dimenticare le molte accezioni gergali o letterarie (i citati monatti) che si sono susseguite nei vari territori, ricordando fuggacemente i termini dialettali padovani di netesin e toscano di pappini, che rimandano direttamente a compiti precisi e funzioni assistenziali (pulire e nutrire) considerate però degradanti. Alla fine, il breve viaggio etimologico fatto può risultare come una ulteriore testimonianza del percorso evolutivo non solo dell'infermieristica, ma di come questa rappresenti un utile indicatore dei cambiamenti della società umana che ha visto lo sviluppo dell'arte assistenziale in ambiti e termini strettamente correlati alle condizioni socio-economiche dei contesti di riferimento.

Bibliografia

1. Pasqualino, M. (1786). *Vocabolario Siciliano etimologico, Italiano e Latino*, Vol. 2, Reale Stamperia, Palermo pag. 327;
2. Celeri Bellotti G. e Destrebecq AL. (2013) *Storia dell'assistenza e dell'assistenza infermieristica in Occidente. Dalla Preistoria all'età moderna*, Piccin Editore, Milano, pp. 384;
3. Sterpellone L. (2004) *I grandi della Medicina. Le scoperte che hanno cambiato la qualità della vita* Donzelli edizioni, Roma, p. 1 – 263, pag. 49;
4. Cittadini A, e Braccini L. (2014) *La Chirurgia a Bisanzio*, Porphyra n. 21, anno XI, ISSN 2240-5240, pag. 52
5. Bravo, C. M. (2011). *Bizancio enfermo: panorámica de la medicina en los primeros siglos del imperio*. *Historias del Orbis Terrarum*, (6), 29-45;
6. Eco U. (2010). *Il Medioevo: barbari, cristiani, musulmani* (Vol. 1). Encyclomedia Publishers, p. 357;
7. Kourkouta L, Plati, P, & Ouzounakis P. (2012). The meaning of the nursing in Byzantium. *Medicine and health care*, 1, 7, pag. 176 e 177;
8. Cosmacini, Giorgio. *L'arte lunga: storia della medicina dall'antichità a oggi*. Vol. 212. GLF editori Laterza, 2001, p. 127;
9. La Farina G. (1842) *L'Italia con i suoi monumenti, le sue rimembranze, i suoi costumi*, Luigi Bardi – Firenze; pag. 236
10. AA.VV. (1398) *Trésor des Chartres du Comté de Rethel*, IV, 268, 3 d'apr. Runk., p. 45;
11. Sam Conedera, SJ. (2015). *Ecclesiastical Knights: The Military Orders in Castile, 1150-1330*. Fordham University Press;
12. Chieppi M. (2014) *Infermiere e Nurse: dall'etimologia delle parole al ruolo di una professione. Un primato conteso tra Italia e Inghilterra*, Rivista Infermiere pavia, Ipasvi Pavia, pp. 19 – 25;
13. Malherbe M. (1984) *I linguaggi dell'umanità*. Sugarco Edizioni, Milano, pp. 387

Infermiere	italiano	Krankenpfleger	tedesco
Enfermera	spagnolo	Pielęgniarka	polacco
Enfermeira	portoghese	Zdravotná sestra	slovacco
Enfermeira	galiziano	Zdravotní sestra	ceco
Infermer	catalano	Медицинская сестра	russo
Infirmière	francese	Медицинска сестра	serbo
Infermier	maltese	Медицинска сестра	croato
Infermiere	albanese	Медицинска сестра	sloveno
Infirmieră	rumeno	Медсестра	ucraino
Verpleegkundige	olandese	Медицинска сестра	macedone
Sygeplejerske	danese	Медсестра	bielorosso
Sykepleier	norvegese	Медицинска сестра	bulgaro
Sjuksköterska	svedese	Медицинas māsa	lettone
Sjukskötare	finlandese	Nurse	inglese

Tabella 1. La parola infermiera nelle principali lingue europee. (Cotichelli, 2016)

del termine nurse si avrà maggiormente con la divulgazione dell'opera di Florence Nightingale, anche se in alcuni casi (*wet nurse* e *nursery*) continuerà ad essere legata al suo significato originale proprio della funzione di nutrimento e cura dei neonati.

A questo punto è chiaro come le due parole, infermiere e nurse, apportino due diversi modi di leggere l'assistenza: il primo parla di una prossimità che si realizza nel prendere in considerazione l'instabilità, la fragilità, del malato ponendosi al suo fianco, data l'accezione etimologica del termine assistenza (*ad-sistere*), sedersi accanto. L'altro mostra una lettura che vuole compensare uno stato carenziale dove l'assistenza “nutre”, fornisce risorse. Due accezioni linguistiche che mostrano aspetti complementari di una stessa

considerate fanno riferimento a tre grandi gruppi linguistici: germanico, slavo e latino¹³, in cui si possono trovare diversi modi di intendere la parola/funzione infermiera: a) sorella (*sestra*) nella medicina, riferita alle lingue slave; b) cura (*pleje*) della malattia (*syge* o *krankheit*) nelle lingue germaniche cui si accosta anche il polacco (*pielęgniarka*); c) il termine infermiera nella sua declinazione delle varie lingue neo-latine; d) il termine isolato – come lingua germanica – relativo alla parola nurse. Differenti espressioni e significati linguistici che connotano una stessa professione e che sottolineano ulteriormente, sul piano etimologico, il percorso di maturazione seguito nel tempo, dalla fine dell'Impero romano al Mondo cristiano medioevale, alla rottura dello stesso con la riforma

IL LABORATORIO DIDATTICO NELLA FORMAZIONE INFERMIERISTICA

Dalla storia alle evidenze scientifiche

Rita Fiorentini, Catia Fiorani, Stefania Stefani,
Simona Bacaloni, Alice Serafini

Corso di Laurea in Infermieristica, Polo didattico di Macerata
Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Politecnica delle Marche

L'obiettivo principale della formazione clinica per gli studenti infermieri è quello di fornire loro un'istruzione di alta qualità, utilizzando metodi basati sull'evidenza¹.

Negli ultimi dieci anni, il *simulation-based learning* è diventato un'arena essenziale in cui gli studenti infermieri possono sviluppare le loro competenze pratiche attraverso esercizi di simulazione^{2,3}.

Questa integrazione risulta essere una componente chiave per un'adeguata preparazione degli studenti infermieri e per la transizione verso la continua evoluzione dei contesti clinici. Per più di cento anni i formatori hanno utilizzato la simulazione in senso lato, affiancandola ai sistemi tradizionali di insegnamento, per aumentare l'efficacia di quest'ultimi. La simulazione può essere definita come qualunque attività che imita la realtà di un ambiente clinico⁴.

L'aumento dell'importanza del ruolo formativo della simulazione è oggi dovuto alla necessità di garantire cure affidabili e sicurezza agli assistiti, che richiedono ogni giorno un maggiore impegno assistenziale. Pertanto l'utilizzo della simulazione, come strumento didattico, sta diventando sempre più diffuso e prevalente sia nella formazione medica che nella professione sanitaria infermieristica, in quanto riconosciuta come strategia educativa



Figura 1. Setting di simulazione

che offre agli studenti situazioni cliniche reali e consente loro di praticare e imparare in un ambiente sicuro e protetto⁵.

Secondo Gaba la simulazione è una tecnica – non una tecnologia per rimpiazzare o amplificare esperienze reali con esperienze guidate che evocano e replicano aspetti sostanziali del mondo reale in modo completamente interattivo.

La metodologia della simulazione nasce in campi diversi

da quello della medicina: i settori che per primi ne videro lo sviluppo ed utilizzo furono gli ambiti dell'aviazione, dell'energia nucleare e delle industrie militari; questi settori, secondo Gaba condividono con l'assistenza sanitaria la pericolosità intrinseca e l'alto grado di complessità, sono considerate organizzazioni ad alta affidabilità e considerando i rischi, hanno un tasso di fallimento molto basso⁵.

La simulazione entra in ambito medico nelle prime università fin dal XVI secolo, quando gli operatori sanitari di allora, utilizzavano manichini al fine di ridurre l'alta mortalità delle gestanti durante il parto⁶; fino alla metà del XX secolo e talvolta anche successivamente, lo studio avveniva prevalentemente sui cadaveri oppure sugli animali.

Calandosi nel contesto della formazione infermieristica, la storia della simulazione può trovare timida traccia negli scritti di un'infermiera inglese, Florence Less, che nel 1874 scrisse che ogni scuola per infermiere avrebbe dovuto dotarsi di "un manichino meccanico, modelli di gambe e braccia per imparare il bendaggio, uno scheletro articolato, una lavagna, disegni, libri e modelli"⁴.

L'utilizzo dei laboratori ha quindi una lunga tradizione per la formazione della figura infermieristica; nel 1911 negli USA viene prodotto il primo manichino meccanico per la formazione sanitaria, "Mr.Chase", di dimensioni naturali provvisto di ginocchia e gomiti articolati. Nel corso degli anni l'evoluzione del manichino consentì l'applicazione su di questo, di procedure che interessavano determinati siti anatomici del corpo umano quali: uretra, vagina e retto, così come il sito per la venipuntura nel braccio. Quella che potrebbe essere definita l'era moderna della simulazione medica ed infermieristica vede il suo inizio circa cinquant'anni fa, nel 1960.

Il primo simulatore-manichino comparso proprio in questi anni è il "Resusci-Anne", progettato da Asmund Laerdal³. Le caratteristiche del manichino permettevano l'esercizio di manovre quali massaggio cardiaco e respirazione bocca a bocca.

Successivamente, nel 1967, Abrahamson e Denson presentarono alla University of Southern California "sim one", il primo

simulatore per la formazione anestesologica che riproduceva in modo molto realistico un paziente con caratteri di elevata fedeltà controllato da un computer; nel 1968 segue "Harvey", utilizzato in ambito cardiologico.

L'uso della simulazione in ambito della formazione delle professioni sanitarie continua a diffondersi nel 1970, ma solo a partire dalla fine del 1990, si registra un crescente incremento del suo utilizzo a seguito della necessità di garantire maggiori standard di qualità⁶.

Il merito di mutare la prospettiva riguardo l'impiego della simulazione con manichini, fu del dott.Gaba e colleghi, che nel 1987 costruirono un nuovo tipo di manichino denominato "Case 2.0" (Comprehensive Anesthesia Simulation Environment) che consentiva la modificazione dei parametri vitali permettendo quindi l'applicazione di una metodologia interattiva che stimolasse nello studente il pensiero critico e il decision making⁵. Nel 1992 il successo fu tale che la versione "Case 2.0" venne trasferita a Boston nel centro di simulazione in anestesia. Verso la fine degli anni '80 il dottor Good e colleghi crearono il "GAS" (Gainesville Anesthesia Simulator) con l'obiettivo di formare gli anestesisti in merito alla prevenzione degli errori.

Grazie all'evoluzione della tecnologia, gli attuali simulatori consentono agli studenti di condurre esperienze sempre più realistiche e vengono utilizzati per offrire agli stessi, un'opportunità di intervenire e valutare i risultati⁷.

All'interno della formazione infermieristica, l'apprendimento di competenze pratiche è organizzata in diversi modi e con differenti approcci educativi e livelli di simulazione. La fedeltà di simulazione può definirsi a bassa e alta fedeltà: la prima è quella che si realizza con ma-

nichini statici, giochi di ruolo, giochi per computer, e pazienti standardizzati; la seconda si intende quella in cui gli scenari sanitari diversi sono costruiti con modelli computerizzati.

La definizione della simulazione ad "alta fedeltà" (HFS) viene riportata nel 2014 da Sharp come quella che espone gli studenti a scenari ad alto rischio a cui non sono abitualmente esposti in ambito clinico⁸ ed è sicuramente in crescita nella formazione infermieristica in risposta ad un aumento delle competenze richieste in grado di restringere il gap teorico-pratico sempre nel rispetto dei principi di economia ed efficacia. Gli scenari clinici elaborati, offrono così agli studenti la possibilità di sviluppare anche l'apprendimento delle modalità di esercizio della professione in team socio-sanitario fondamentale per migliorare la cura e la sicurezza degli assistiti⁸.

La "Virtual reality" viene adottato come strumento di simulazione utilizzando computers e simulatori sempre più perfetti rispetto alla fisiologia ed all'anatomia del corpo umano, che consentono una valutazione realistica e coinvolgente per lo studente.

Un ulteriore ampliamento del laboratorio viene realizzato con tecnologie video a supporto sia per l'insegnamento che per l'apprendimento⁹: dalla review emergono risultati interessanti che lasciano ampio spazio di riflessione:

1. L'efficacia dell'apprendimento è la stessa che si ottiene con l'insegnamento "face to face"
2. Integrare l'utilizzo di video aumenta la soddisfazione degli studenti e diminuisce i livelli di ansia
3. Se i video proposti sono di elevata qualità e dinamici migliorano l'efficienza dell'apprendimento agendo a più livelli di memoria: uditiva/verbale e visiva.

A questo proposito Duncan 10 vista la notevole quantità di materiale video reperibile su youtube, sottolinea però l'importanza di operare una accurata selezione del materiale proposto.

Anche con l'utilizzo delle tecnologie del mondo dei video games oggi gli studenti infermieri possono imparare giocando quando il gioco stesso consente di generare esperienze. Infatti, in letteratura si trova conferma che la maggioranza degli studenti apprendono le fasi del ragionamento clinico molto o moderatamente bene, raccolgono correttamente le informazioni ed agiscono conseguentemente grazie a questa tipologia di insegnamento¹¹.

Nonostante tutti gli aspetti positivi fin qui riportati, è doveroso evidenziare come nella revisione della letteratura alcuni studi suggeriscono spazi di riflessione e di miglioramento: Ewertsson, analizzando le percezioni degli studenti relativamente all'apprendimento acquisito durante le simulazioni mette in evidenza che ci sono spesso differenze tra le competenze pratiche acquisite nel laboratorio e le stesse eseguite in ambito clinico; tali differenze potrebbero influenzare la possibilità di trasferire le conoscenze acquisite nel laboratorio agli ambienti clinici. Studi internazionali descrivono questo problema di trasferimento delle conoscenze, riconducendo le cause a simulazioni strutturate con poca aderenza ai contesti

clinici. Sempre secondo Ewertsson una soluzione potrebbe essere quella di preparare gli studenti a l'idea che le abilità pratiche possono essere eseguite in vari modi, tutti corretti, pur nel rispetto dell'evidenza scientifica¹².

La sfida sia per le simulazioni che per l'apprendimento clinico non è quello di insegnare agli studenti un modo specifico per eseguire le abilità pratiche, ma piuttosto di sostenere la responsabilità dello studente di cercare conoscenze attuali e, quindi, eseguire abilità pratiche sulla base delle attuali raccomandazioni, ricerca e prove.

I risultati della revisione sistematica di Laschinger et al¹³ non mostrano risultati significativi rispetto alla capacità della simulazione di preparare gli studenti alle esperienze di vita reale: gli autori concludono che, nella migliore delle ipotesi, la simulazione può essere utilizzata come "coadiuvante per la pratica clinica".

Nel contesto simulato, sicuramente, si viene a creare un ambiente protetto che permette l'insegnamento e l'apprendimento ottenendo il massimo rendimento dagli errori e tutelando gli studenti dagli stati emotivi di timore e paura derivanti dalla possibilità di arrecare danni per eventuali sbagli commessi e mantenendo attraverso il continuo riutilizzo, le competenze acquisite e una maggiore capacità di conservare quanto appreso attraverso un sistema metodologico sicuro⁵.

Bibliografia

1. Galloway S., Simulation techniques to bridge the gap between novice and competent healthcare professionals, The online journal of issues in Nursing, 2009; 14(2): p. 7
2. Cant R.P., Cooper S.J. Simulation-based learning in nurse education: systematic review J. Adv. Nurs., 2010; 66 (1): pp. 3-15
3. Cooper J. B., Taqueti V. R. A brief history of the development of mannequin simulators for clinical education and training, Quality and Safety Health care, 2004; 13 (1): pp. 11-18.
4. Sponton A., Iadecola A. La simulazione nell'infermieristica CEA Milano 2014
5. Gaba D. The future vision of simulation in health care, Qual. Saf. Health care, 2004; 13 (1): pp. 2-10.
6. Amitai Z., Wolpe R., Small S. D., Glick S. Simulation-based medical education: an ethical imperative, Academic Medicine, 2003; 78: pp. 1203-1210
7. Lee, S.O., Eom, M., Lee, J.H., Use of simulation in nursing education. J. Korean Acad. Soc. Nurs. Educ., 2007; 13 (1): pp. 90-94.
8. Sharp, P.B., Newberry, L.W., Fleishauer, M., Doucette, J.N. High-fidelity simulation and its nursing impact in the acute care setting. Nurs. Manag., 2014; 45: pp. 32-39
9. Forbes H, Oprescu F, Downer T, Phillips NM, McTier L, Lord B, Barr N, Alla K, Bright P, Dayton J, Simbag V, Visser I. Use of videos to support teaching and learning of clinical skills in nursing education: A review. Nurse Educ Today, 2016; 42: pp. 53-6.
10. Duncan I., L. Yarwood-Ross, C. Haigh YouTube as a source of clinical skills education Nurse Educ. Today, 2013; 33 (12): pp. 1576-1580
11. Koivisto JM, Multisilta J, Niemi H, Katajisto J, Eriksson E. Learning by playing: A cross-sectional descriptive study of nursing students' experiences of learning clinical reasoning. Nurse Educ Today, 2016; 45: pp. 22-28.
12. Ewertsson M, Allvin R, Holmström IK, Blomberg K Walking the bridge: Nursing students' learning in clinical skill laboratories. Nurse Educ Pract. 2015; 15(4): pp 277-83
13. Laschinger S., Medves J. Pulling C., McGraw R., Waytuck B., Harrison M, Gambeta K. Effectiveness of simulation on health profession students' knowledge, skills, confidence and satisfaction Medical Education, 2006; 40(3): pp 254-62



LA TECNICA “PUNTURA AD OCCHIELLO-ASOLA” CON AGHI SMUSSI (*BUTTONHOLE CANNULATION*) PER LA GESTIONE DEL DOLORE NELL’ASSISTITO IN EMODIALISI

Carla Lucertini, Andrea Toccaceli, Lucia Dignani

Corso di Laurea in Infermieristica, Polo didattico di Ancona
Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Politecnica delle Marche

La malattia renale cronica (*Chronic Kidney Disease, CKD*) è un problema rilevante di salute pubblica con un 13% di popolazione adulta che negli USA ne è colpita. La prevalenza della CKD aumenta fino al 30% nella popolazione anziana e oltre il 50% nelle persone affette da patologie cardiovascolari¹.

Lo studio CARHES della Società Italiana di Nefrologia in collaborazione con l’Istituto Superiore di Sanità e l’ANMCO (Associazione Nazionale Medici Cardiologici Ospedalieri) ha reso disponibili, per la prima volta in Italia, dati di prevalenza della Malattia Renale Cronica (MRC) su scala nazionale. La prevalenza dello stadio 3, basato sulla classificazione nella KIOQI che tiene conto del Volume Filtrato Glomerulare (VFG e della proteinuria/albuminuria) e si sviluppa in 5 stadi dove lo stadio 5 corrisponde alla Insufficienza Renale Cronica Terminale (ERSF) è risultata del 7,5% negli uomini e 6,5% nelle donne con una prevalenza maggiore degli stadi iniziali ($\pm 60\%$) 1 e 2 della MRC, rispetto agli stadi 3-5 con MRC (pari al 40%)².

Le persone con insufficienza renale cronica terminale (ERSF) che sono in cura con Emodialisi sono sottoposti a circa 300 punture all’anno della Fistola Atero Venosa (FAV) con conseguente stress e dolore associato.

La puntura della FAV necessaria per poter eseguire il

trattamento Emodialitico e può avvenire mediante la tecnica standard (Roopo Ladder Cannulation- RLC) o “scala di corda” con aghi taglienti di grosso calibro (15-17G) che con la tecnica ButtonHole Cannulation (BHC) definita “puntura ad occhio- asola” (fig. 1, 2).

La scelta di una tecnica iniziale non esclude il passaggio o ritorno verso l’altra in seguito.

Storicamente questa tecnica nasce nel 1972 ad opera del Dr. J. Zbylut Twardowski, nefrologo polacco, a seguito dell’esperienza riportata da un paziente che, data la sua difficoltà di cannulazione della FAV, è stato più volte punto nello stesso sito e con lo stesso ago (ogni volta poi sterilizzato) che nel tempo si è smussato, con la conseguente formazione di un cana-

le che ha in seguito facilitato la puntura stessa³.

Questa tecnica prevede prima la creazione di un tunnel utilizzando aghi affilati per una media di 6 sessioni di dialisi da parte dello stesso operatore con una inclinazione e profondità di penetrazione costante, dopo di che possono essere usati aghi smussi anche da parte di tutti gli altri infermieri della Emodialisi).

Necessaria è una corretta preparazione del sito di puntura di BH mediante una disinfezione accurata del sito e la rimozione della crosta dopo aver applicato per alcuni minuti una garza sterile e sodio cloruro 0.9%.

La scelta dell’assistito che potrà iniziare la puntura della FAV nativa mediante BHC vie-



Figura 1. Braccio con FAV con puntura BHC

ne condivisa dall'intero gruppo professionale (infermieristico e medico) e parta da una accurata selezione dei siti più idonei costituiti da: presenza di cute elastica su un tratto retto del vaso ideale per una auto-puntura eventuale in caso di HHD, assenza di infiammazioni e distanza di 6-8 cm se la puntura avverrà sullo stesso vaso.

Gli infermieri possono apprendere competenze infermieristiche cliniche specifiche tramite e-learning. Un recente trial ha dimostrato come su un campione di infermieri (n=101) il livello di fiducia relativamente alla tecnica del BHC sia aumentata a seguito del programma di formazione in modalità e-learning⁴.

La necessità di disporre di maggiori informazioni sulla tecnica BHC per la gestione del dolore da puntura FAV negli assistiti dializzati, ha condotto alla ricerca di letteratura nei principali database.

Sono stati reperiti 32 articoli di riviste indicizzate che offrono una visione panoramica sulla metodica BHC individuando il vantaggio di una cannulazione della FAV associata ad una diminuzione del dolore e minori complicanze vascolari rispetto al metodo tradizionale con rotazione del sito di puntura.

La tecnica BH è inoltre as-

sociata ad un tasso di infezioni relativamente simile a quella con ago tagliente ben gestita (0,39 eventi / 1000 fistola giorni)⁵.

L'aumento della frequenza di infezioni correlati all'utilizzo della BHC non può essere direttamente associato con il fattore intrinseco del metodo, ma un fattore secondario legato alla sua esecuzione su un periodo > 6 anni.

Recenti studi riportano una sopravvivenza media dell'accesso FAV maggiore se utilizzata puntura con BH: 16.0 mesi per la puntura tradizionale verso 18.4 mesi per BH (p= 0.2)⁶.

La puntura con BH riduce le principali conseguenze riportate dalla puntura tradizionale: trombosi, tempo di emostasi dopo rimozione dell'ago, ematomi post procedurali, dolore associato alla puntura.

In letteratura sono riportati valori di dolore da cannulazione della FAV, misurati mediante Visual Analogic Scale di 2.4 (±1.7) con BHC rispetto al 3.1 (±2.3) con la RLC⁷.

La tecnica BHC prevede una costante ed accurata igiene personale specialmente del braccio con FAV prima della disinfezione del sito con il forte coinvolgimento della sfera di self-care della persona assistita.

Il dolore nella Regione Mar-

che è individuato come V Parametro Vitale e necessità quindi di una sua costante valutazione e registrazione nella documentazione sanitaria. La valutazione del dolore con scale validate suggerite sia dalla normativa regionale che dalla letteratura, porta alla sua gestione olistica da parte del professionista della salute⁸.

L'assistito in Emodialisi vive un costante rapporto con la puntura della FAV (se non portatore di Catetere Venoso Centrale) che porta alla necessità di valutazione del dolore e sua gestione in funzione della riduzione. Livelli minori di Quality of Life (QoL) nei pazienti emodializzati risultano maggiormente suscettibili alla presenza di CVC rispetto alla FAV.

Gli infermieri che prestano il loro servizio nelle strutture Emodialitiche, riportano che una seduta dialitica che ha inizio con dolore per la puntura della FAV è spesso destinata ad aspetti complicanti del trattamento depurativo stesso che può venire interrotto per malessere dell'assistito.

Il ricordo di tale esperienza rimane vivo nella memoria della persona e se non gestito correttamente può divenire esso stesso fonte di complicanze future.

La tecnica BH è raccomandata per i trattamenti di dialisi domiciliare con un successo del training associato ad una conversione di pazienti che avevano iniziato con tecnica tradizionale verso la puntura con BH; viceversa nessuno dei pazienti del gruppo BH ha preferito passare alla puntura tradizionale⁹.

Necessari per l'implementazione della dialisi domiciliare (Home HemoDialysis- HHD) è la presenza di un sito di trattamento che sia sano e funzionante e la prevenzione delle complicanze associate compreso il dolore.

La HHD implementa un aumento della QoL ma necessità di continuità del trattamento



Figura 2. Braccio con FAV senza puntura BHC

oltre che di una compliance ottimale.

In Italia sono attivi diversi Registri regionali di dialisi e trapianto, costituendo un ottimo strumento di monitoraggio e sorveglianza dei vari trattamenti sostitutivi.

Il “Registro di Dialisi e dei Trapianti- report 2014” indica in 950 pazienti di trattamento HD nella Regione Marche con una rotazione su posto letto di 2.9 confermando un alto numero di pazienti che accedono alle strutture di Dialisi a fronte di una disponibilità minore di posti letto.

Nella regione Marche la delibera n. 662 del 07 agosto 2015,

detta le “Linee di indirizzo per lo svolgimento della dialisi domiciliare” indicando le azioni e responsabilità della Struttura Nefrologica di Riferimento e il percorso di training sia per il paziente che per il suo caregiver, indispensabile per l'esecuzione corretta e sicura del HHD.

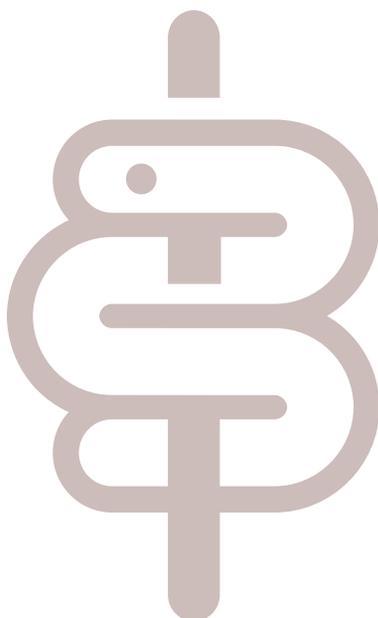
In conclusione, la gestione del dolore nel paziente in ESRF è un outcome dell'assistenza infermieristica sia in sede di trattamento presso i centri di Dialisi che della HHD dove fondamentale risulta un buon programma di training da parte del professionista sia al paziente che al caregiver.

Livelli minori di dolore as-

sociato alla cannulazione della FAV si sono rilevati con la tecnica BHC associata ad una migliore aderenza al programma di HHD.

Bibliografia

1. Lancet 2005; 331-40
2. Ministero della Salute (2014) *DOCUMENTO DI INDIRIZZO PER LA MALATTIA RENALE CRONICA*.
3. Contrib Nephrol 2015;186
4. J Ren Care 2014, 55-63
5. N Engl J Med 2011; 303-12
6. Am J Kidney Dis 2014;636-42
7. J Ren Care 2008;169-72
8. Delibera Giunta Regione Marche n. 892 del 20/06/2011 “Progetto sperimentale Ospedale- territorio senza dolore”
9. Clin J Am Soc Nephrol 2014;110-9



ACCREDITAMENTO DEL LABORATORIO DI GENETICA FORENSE

Una scelta tra principi etici e giuridici

Mauro Pesaresi

Dipartimento di Scienze Biomediche e Sanità Pubblica

Sezione Medicina Legale

Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Politecnica delle Marche

Afferma Arthur Kaufmann: «La rivoluzione della biotecnologia» ha fatto sì che «il nucleo della cellula, ancor più del nucleo dell'atomo, stia diventando il banco di prova dei diritti umani»; da ciò si può comprendere il motivo del peculiare coinvolgimento nelle questioni bioetiche di chi studia il diritto penale, tradizionalmente deputato alla salvaguardia dei beni fondamentali della vita e dell'integrità fisica della persona.

Il rapporto fra diritti fondamentali e pratiche biomediche può assumere in questa ottica due diverse connotazioni: in alcuni casi, la possibilità offerta da una nuova scoperta scientifica genera, da parte dell'individuo o della collettività, un interesse ad accedervi e trarne beneficio, e quindi ci si rivolge all'ordinamento giuridico affinché tale nuova opportunità venga regolamentata (si pensi, ad esempio, al diritto all'eutanasia, al diritto alla procreazione, al diritto alle manipolazioni genetiche). In altri casi le potenzialità altamente pericolose di talune pratiche generano, all'opposto, timore e necessità di tutela nell'individuo e nella collettività, di conseguenza ci si rivolge all'ordinamento affinché imponga limiti e divieti (si pensi, ad esempio, al diritto all'integrità del patrimonio genetico, e quindi al diritto a

non subire manipolazioni, al diritto alla privacy, all'istituzione delle banche dati).

Negli ultimi anni, a causa della costante crescita di episodi criminali sia a livello terroristico sia di delinquenza comune, tanto all'interno degli Stati membri dell'Unione Europea quanto sul più ampio piano internazionale, l'opinione pubblica si è fatta portavoce di forti richieste di maggiori tutele per la propria sicurezza. Allo stesso modo, le forze chiamate a contrastare il crimine hanno lamentato la carenza delle attuali politiche nel prevedere strumenti di indagine efficaci, quali ad esempio l'istituzione di database genetici a livello giudiziario che costituiscano un valido elemento non solo per la risoluzione di crimini, ma anche per la loro prevenzione, favorendo un conseguente aumento delle legittime aspirazioni dei cittadini riguardo la sicurezza. Grazie infatti ai profili genetici archiviati nelle banche dati del DNA appartenenti a soggetti con propensione a delinquere, gli investigatori sono in grado di arrivare all'individuazione certa del colpevole in tempi brevi.

Risulta chiaro, dunque, che le potenzialità positive insite nell'utilizzo di un database genetico per scopi giudiziari sono

innumerevoli: dalla maggior efficienza e rapidità delle indagini, alla tempestività dell'azione repressiva, fino al risparmio delle risorse umane e economiche impiegate. La conoscenza e la conservazione di dati genetici, ottenuti obbligatoriamente dalle istituzioni seppure su categorie selezionate di cittadini, pongono interrogativi etici e giuridici circa il bilanciamento fra sicurezza della collettività e diritti individuali (amplius, tra identità genetica e diritti della persona), poiché a differenza dei dati ottenuti, ad esempio, dalle analisi delle impronte papillari, il dato genetico è in grado di fornire informazioni personali riguardanti il soggetto in esame, legami parentali e genitoriali non richiesti, diagnosi di malattie genetiche o di predisposizione a queste, con ricadute possibili in chiave negativa sia sull'individuo come sulle persone a lui prossime (i c.d. parenti biologici che possono condividere questa predisposizione).

Se le analisi di natura clinica rivestono importanza per la salute della persona, le analisi genetiche che vengono esperite in ambito forense e che riguardano indagini di paternità e di identificazione personale (in particolare queste ultime interessano l'analisi di tracce biologiche in casi giudiziari connessi all'identificazione degli autori di reati)

assumono particolare interesse in quanto vengono messi in gioco settori molto delicati quali la libertà personale, la dignità della persona, le esigenze di giustizia delle parti offese.

Dalle indagini di laboratorio si attende un risultato sicuro e corretto e ciò è quanto accade nella gran parte dei casi. Vi sono tuttavia casi nei quali il materiale biologico a disposizione è scarso o degradato, oppure contiene tracce di più di un soggetto, casi nei quali l'indagine restituisce un dato non incontrovertibile che si presta ad interpretazioni diverse, che vengono fatte valere dalle parti coinvolte nel processo.

Da ciò nasce l'esigenza di garantire un risultato privo di errori e comparabile con quello di qualsiasi altro laboratorio attraverso l'adozione di un sistema di Qualità eccellente, l'uso di metodologie analitiche validate, di apparecchiature tarate e di aderenza alle linee-guida elaborate dalla comunità scientifica internazionale.

In campo clinico, recependo quanto suggerito dalle varie raccomandazioni delle società scientifiche, il Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie ed il Comitato Nazionale di Bioetica mettono in evidenza l'importanza dell'accreditamento di specifici laboratori in grado di svolgere queste delicate analisi aventi come substrato il DNA, e di garantire "adeguata protezione" dei dati che sono oggetto di analisi, nel pieno rispetto degli individui sottoposti ad accertamento. Gli stessi Comitati hanno previsto che i laboratori debbano far riferimento alle linee guida e ai principi etici regionali e nazionali e sottoporsi a controlli di qualità in ambito nazionale e/o europeo.

Tali raccomandazioni sono state applicate, in forma più stringente, anche per i test genetici in campo forense, al punto che il legislatore ha emanato una legge ad hoc il 30 giugno 2009, con la quale l'Italia si al-



Figura 1. Laboratorio accreditato secondo norma ISO 17025 (fonte: www.sardiniapost.it)

linea al Trattato di Prüm, un accordo firmato da alcuni Paesi membri dell'Unione Europea il 27 maggio 2005, relativamente alla istituzione della banca dati nazionale del DNA.

La modalità di analisi è strettamente disciplinata dal DPR emanato il 7 aprile 2016, "Regolamento recante disposizioni di attuazione della legge 30 giugno 2009, n. 85, concernente l'istituzione della banca dati nazionale del DNA e del laboratorio centrale per la banca dati nazionale del DNA, ai sensi dell'articolo 16 della legge n. 85 del 2009".

Il regolamento prevede che il materiale può essere trattato solo da laboratori, anche privati, ad elevata specializzazione che siano accreditati secondo la norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025, al fine di garantire un risultato privo di errori, tracciabile e ripetibile. In merito, la norma detta regole ben precise circa la manipolazione del campione, il metodo di analisi, l'utilizzo di apparecchiature tarate e l'impiego di personale altamente specializzato.

Per quanto attiene la banca dati, la legge prevede che questa sia istituita presso il Ministero dell'Interno, Dipartimento della Pubblica Sicurezza, mentre il laboratorio centrale per la banca dati nazionale del DNA è istitui-

to presso il Ministero della Giustizia, Dipartimento dell'Amministrazione Penitenziaria.

La norma prevede inoltre che il DNA possa essere prelevato solo a cinque categorie di persone:

- soggetti ai quali sia applicata la misura della custodia cautelare in carcere o gli arresti domiciliari;

- soggetti arrestati in flagranza di reato o sottoposti a fermo di indiziato di delitto;

- soggetti detenuti o internati per sentenza irrevocabile, per un delitto non colposo;

- soggetti nei confronti dei quali sia applicata una misura alternativa al carcere per sentenza irrevocabile, per un delitto non colposo;

- soggetti ai quali sia applicata una misura di sicurezza detentiva, provvisoria o definitiva.

Sono escluse dal prelievo le persone condannate per tutti i reati non violenti, come quelli fallimentari, societari o tributari.

La legge disciplina anche i tempi di permanenza del profilo all'interno della banca dati e la conservazione del campione biologico di riferimento, d'intesa con il garante per la protezione dei dati personali. Il profilo genetico resterà inserito entro e non oltre i quaranta anni dall'ultima circostanza che lo ha



Figura 2. Laboratorio dei primi anni del '900 (fonte: academylibrary.wordpress.com)

portato all'inserimento, mentre il campione biologico verrà conservato non più di venti anni dall'ultima circostanza che ne ha determinato il prelievo.

Considerati i valori etici, i diritti in gioco ed i principi da tutelare, abbiamo ritenuto indispensabile accreditare il Laboratorio di Genetica Forense della SOD di Medicina Legale della Università Politecnica delle Marche secondo la norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025, per fornire garanzie alla persona che deve essere sottoposta ad analisi genetiche forensi e cliniche.

La norma ISO17025 si basa sulla preventiva qualifica dell'adeguatezza del personale e sul controllo continuo dei parametri di processo, ma soprattutto sugli aspetti relativi alla validazione delle metodologie analitiche adottate e delle apparecchiature utilizzate.

Analizzeremo di seguito solo due punti della norma che abbiamo ritenuto essere tra i più importanti, ed anche più impegnativi dal punto di vista della messa in opera, nel corso dell'accreditamento del nostro Laboratorio di Genetica Forense: scelta dei metodi e apparecchiature.

SCelta DEI METODI

È fondamentale che un laboratorio di Genetica Forense utilizzi metodi e procedure che siano appropriati. Un metodo di prova non si limita alla trattazione della fase analitica, ma deve considerare diversi aspetti quali il campionamento, la manipolazione, il trasporto, l'immagazzinamento e la preparazione dei campioni da sottoporre a prova e/o taratura; inoltre deve tener conto della stima dell'incertezza di misura e delle tecniche statistiche per l'analisi dei dati. Il laboratorio deve quindi adottare un metodo di prova che soddisfi le esigenze del cliente e che sia appropriato per le prove da eseguire.

I metodi, preferibilmente, devono essere stati pubblicati in norme internazionali, nazionali o regionali e il laboratorio deve garantire che sia stata scelta l'edizione valida più recente. Se e quando necessario, la norma deve essere integrata con dettagli supplementari perché siano assicurati un corretto funzionamento e una corretta applicazione del metodo di prova. Sono ammesse deviazioni dai metodi di prova solo se documentate, tecnicamente giustificate, autorizzate ed accettate dal cliente. Se il cliente non specifica il metodo da uti-

lizzare, il laboratorio provvederà a sceglierlo tra metodi che siano stati pubblicati su norme internazionali, nazionali o regionali da organizzazioni tecniche conosciute, su pubblicazioni o riviste scientifiche specializzate.

Se appropriati e validati, per l'uso previsto, possono essere utilizzati anche metodi sviluppati dal laboratorio, ma in tal caso il cliente deve essere informato riguardo al metodo scelto.

Qualora il metodo non sia normato – e questo è il caso del metodo per il laboratorio di Genetica Forense – è possibile per il laboratorio sviluppare un metodo di prova, sulla base delle conoscenze ricavate dalla letteratura scientifica e/o dall'esperienza pratica; tale metodo viene definito "interno".

Lo sviluppo di un metodo di prova da parte del laboratorio per il suo proprio utilizzo deve essere prima di tutto un'attività pianificata a cui si associa la preparazione di un documento che riporti lo scopo, la descrizione dei campioni coinvolti, i campi di misura da determinare, i campioni e i materiali di riferimento richiesti, le apparecchiature e le attrezzature da utilizzare, le persone coinvolte, i costi, i tempi di attuazione, le condizioni di accettazione, la procedura di validazione da utilizzare e le condizioni ambientali. Deve inoltre essere descritta tutta la procedura, dall'identificazione alla manipolazione, come pure l'eventuale trasporto, l'immagazzinamento e la preparazione dei campioni, oltre alla verifica del corretto funzionamento dello strumento utilizzato e, se richieste, la taratura e la messa a punto prima dell'utilizzo. I piani devono essere costantemente aggiornati in relazione agli sviluppi e deve esserci un'efficace comunicazione degli eventuali aggiornamenti fra tutto il personale coinvolto nello sviluppo del metodo.

Il metodo, perché sia operativo, deve essere sottoposto a validazione, “confermato attraverso l’esame e l’apporto di evidenza oggettiva che i requisiti particolari per l’utilizzazione prevista siano soddisfatti”, vale a dire attraverso processazione di campioni in doppio che ne saggi la ripetibilità, la riproducibilità, la sensibilità, l’assenza di contaminazione, sempre in considerazione dei parametri dell’Analytical threshold, della Stochastic threshold e del bilanciamento dei picchi.

Un elemento critico della validazione del metodo interno è costituito senza dubbio dall’impiego delle risorse umane e dal loro costo, un problema quest’ultimo fino ad oggi irrisolto, ma forse risolvibile attraverso richiami delle norme tecniche in specifici provvedimenti legislativi.

APPARECCHIATURE

Il laboratorio deve disporre di tutte le apparecchiature per il campionamento, per le misurazioni e le prove. Nei casi in cui il laboratorio debba utilizzare della strumentazione che è fuori dal suo controllo deve assicurarsi che vengano soddisfatti i requisiti della norma ISO 17025.

Le apparecchiature devono essere utilizzate solo da personale autorizzato e le istruzioni, costantemente aggiornate, su utilizzo e manutenzione devono essere disponibili per il perso-

nale di laboratorio, inoltre ogni strumento ed il suo relativo software deve essere univocamente identificato.

Il laboratorio deve mantenere le registrazioni relative ad ogni apparecchiatura, ed al suo relativo software, comprendendo

- l’identificazione;
- il nome del costruttore, l’identificazione del tipo e il numero di serie;
- le verifiche di conformità;
- il piano di manutenzione e lo stato aggiornato delle manutenzioni;
- qualsiasi danno, modifica, malfunzionamento o riparazione dell’apparecchiatura

Oltre alle apparecchiature anche i software utilizzati devono “consentire il raggiungimento dell’accuratezza richiesta” ed essere conformi alle specifiche, inoltre, prima di essere messi in servizio gli strumenti devono essere controllati o tarati perché soddisfino le specifiche del laboratorio e la relativa norma.

Le apparecchiature utilizzate nel laboratorio ricoprono un ruolo fondamentale all’interno del processo di lavorazione del campione, ed è quindi necessario che siano efficienti e che abbiano un errore proporzionalmente adeguato in relazione al protocollo e al campione utilizzato; l’efficienza viene garantita dalla sessione di taratura annuale che viene fatta dai laboratori di taratura certificati da Accredia, l’Ente Italiano di Accreditamento.

Considerato che ogni strumento, di misura e/o di controllo, è soggetto al deterioramento

a causa dell’utilizzo o del semplice trascorrere del tempo, è raccomandato dalla norma di effettuare delle verifiche di taratura intermedie; si eseguono con le stesse modalità di una conferma, ma ci si basa su un numero di misure ridotto.

Come per la validazione del metodo interno, per mantenere efficiente e tarata l’apparecchiatura è necessario un ingente impegno umano ed economico; in questo caso non è possibile eludere l’impiego e la formazione del personale, né tantomeno la spesa, poiché l’accreditamento del laboratorio secondo la norma 17025 rappresenta il rispetto e la tutela della dignità umana, nonché il diritto all’integrità fisica e morale della persona.

L’accreditamento del laboratorio permette di tutelare gli interessi dei soggetti garantendo riservatezza, tracciabilità, monitoraggio e limitazioni dell’accesso ai dati, requisiti vincolanti per lo sviluppo di collezioni di materiali biologici eticamente accettabili; permette di evitare che l’errore sia dovuto a imperizia, scarsa conoscenza delle tecniche da utilizzare, erronea applicazione delle metodologie, ricorso a protocolli operativi discutibili, non riconosciuti dalla comunità scientifica.

L’accreditamento garantisce che nessuna persona coinvolta in un procedimento, o in una analisi clinica, possa essere privata dei diritti sanciti con il riconoscimento costituzionale della salute e della dignità umana.



L'ALLATTAMENTO MATERNO NELLA TRADIZIONE ANTICA

In occasione dell'inaugurazione della mostra "Neonati e bambini nei libri di medicina e nelle stampe della Biblioteca Civica Romolo Spezioli di Fermo," organizzata da Maria Chiara Leonori, Natalia Tizi, Antonio Zappalà (Biblioteca di Fermo) e Stefania Fortuna (Università Politecnica delle Marche) e aperta dal 12 dicembre 2016 al 28 gennaio 2017, Philippe Mudry, professore emerito dell'Università di Losanna, storico della scienza e della medicina antica di chiara fama, ha tenuto una lezione per gli studenti dei corsi di laurea triennale di Ostetricia e di laurea magistrale di Scienze infermieristiche e ostetriche della nostra Facoltà. All'incontro hanno partecipato altri due studiosi di Medicina antica conosciuti ed apprezzati: Sergio Sconocchia dell'Università di Trieste e Anna Maria Urso dell'Università di Messina. Si pubblica qui il testo della lezione di Philippe Mudry con il successivo intervento di Sergio Sconocchia.

Stefania Fortuna

IL LATTE MATERNO COME VETTORE DEI CARATTERI EREDITARI

Philippe Mudry

Università di Losanna

Nell'opera intitolata *Notti attiche*, lo scrittore latino Aulo Gellio (80-160 d.C.), giurista ed esponente di spicco dell'élite intellettuale della Roma del II sec. d.C., racconta di aver accompagnato il filosofo Favorino a casa di un suo discepolo che di recente era diventato padre di un figlio. Favorino voleva «far visita alla giovane madre e complimentarsi con il padre». Da notare che i complimenti sono solo per il padre, ma lasciamo perdere questo fatto di società!

Appena arrivato, Favorino viene informato che non potrà vedere la puerpera perché si riposa dalle fatiche del parto. Favorino indirizza dunque alle persone presenti e in particolare alla famiglia il discorso che aveva preparato per la giovane mamma.

«Non c'è dubbio, dice Favorino, che la mamma nutrirà il figlio con il suo proprio latte».

La madre della puerpera risponde che non è il caso, perché significherebbe aggiungere le fatiche dell'allattamento a quelle del parto. Questa dichiarazione

ne irrita il filosofo che affronta una violenta diatriba esordendo: «Una madre che si rifiuta di allattare il proprio figlio è in realtà una mezza madre, anzi una madre snaturata».

Favorino se la prende con le donne che non vogliono allattare, dicendo che lo fanno per motivi egoisti e futili, come per esempio non rovinarsi i seni. Non esita neppure a paragonare il rifiuto di allattare con l'aborto, che definisce «un atto che merita l'esecrazione pubblica». Affidare il bambino ad una balia significa «corromperlo con il cibo degradante di un latte straniero».

L'intero discorso di Favorino si basa sull'idea che il latte materno è il vettore dei caratteri ereditari. Attraverso il latte passa la trasmissione delle somiglianze fra genitori e figli, somiglianze fisiche ma anche morali. Dunque, se la madre rinuncia ad allattare il neonato e lo affida ad una balia, il latte della balia si sostituisce al latte della madre. Di conseguenza, il bambino non si inserirà più nel lignaggio della famiglia e diventerà, per così dire, uno straniero all'interno della famiglia. Può anche succedere – dice Favorino – che certi figli di donne oneste, se affidati ad una balia, si rivelino senza nessuna somiglianza con i loro genitori. Una situazione che può diventare critica suscitando

nell'ambiente familiare qualche sospetto sulla vera origine del figlio!

Favorino dà la seguente spiegazione sulla proprietà del latte materno di trasmettere i caratteri ereditari. Secondo il filosofo, al momento della concezione, il sangue della madre è impregnato del seme del padre. Il latte proviene dalla trasformazione di questo sangue presente nell'utero della madre al momento del parto. Il sangue cambia forma e colore e come latte si trasferisce nel seno della mamma. Ma si tratta sempre dello stesso sangue che era nell'utero!

La teoria della trasformazione del sangue in latte non è nata nell'immaginazione di Favorino. Ha dei precedenti nella tradizione scientifica e medica greca. Ne facciamo due esempi. Secondo Aristotele (384-322 a.C.), il più grande scienziato dell'antichità, il latte proviene dal sangue che ha subito un processo di cottura nell'utero. Il filosofo Empedocle di Agrigento (V sec. a.C.) condivideva lo stesso parere, a parte il fatto che secondo lui il processo di trasformazione non era cottura, ma corruzione.

Sia quel che sia, resta il fatto che la dottrina del latte proveniente dal sangue è diffusa nell'antichità e non è una fantasia di Favorino. Invece la teoria sostenuta da Favorino che identifica nel latte il vettore dei

caratteri ereditari sembra piuttosto isolata. Né Ippocrate né Galeno, se vogliamo citare i più grandi medici del mondo antico, attribuiscono questa proprietà al latte materno. Per loro, tutto si svolge a livello del seme: l'uomo e la donna emettono tutti e due un seme nell'atto del concepimento. I due semi, sia quello maschile sia quello femminile, si combinano fra di loro in modi diversi dal punto di vista quantitativo e/o qualitativo. Da questa combinazione fra i due semi dipendono la differenza tra i sessi e le somiglianze fra genitori e figli.

Diversa e abbastanza vicina alla posizione di Favorino è la dottrina elaborata da Aristotele. Secondo il filosofo peripatetico non esiste un seme femminile. Solo l'uomo possiede un seme. Le somiglianze tra genitori e figli risultano dall'unione del seme del padre con il sangue della madre. Il latte materno non entra per niente nel processo di trasmissione dei caratteri ereditari.

Per Favorino invece, come abbiamo già visto, il sangue materno, impregnato del seme paterno, si trasforma in latte al momento del parto, si trasferisce nei seni per poi nutrire il bambino e dunque trasmettergli i caratteri ereditari.

In linea di massima la posizione di Favorino su questo punto preciso non è condivisa da molti scienziati e medici nell'antichità. Possiamo forse rintracciarla in Mnesiteo, un medico greco del IV sec. a.C. Come la stragrande maggioranza dei medici, Mnesiteo non ha nessuna prevenzione contro il ricorso ad una balia. Tuttavia raccomanda di scegliere la balia all'interno della famiglia o, se non è possibile, di scegliere come balia una donna che somiglia fisicamente alla mamma. Tale raccomandazione sottintende indubbiamente che Mnesiteo attribuisce un ruolo decisivo al latte materno nella trasmissione dei caratteri ereditari. Lo stesso Mnesiteo fa anche un'altra raccomandazio-

ne. Chiede che il bimbo lattante sia dello stesso sesso dell'ultimo figlio della balia. Se non è così, si corre il rischio di alterare l'identità sessuale del neonato: *horribile dictu*, il maschietto potrebbe femminizzarsi e la femminuccia mascolinizzarsi!

Possiamo ancora citare un altro medico greco, Sorano, specialista di ginecologia e autore di un trattato sulle malattie delle donne. Sorano è vissuto nel II sec. d.C. ed è dunque un contemporaneo di Favorino. Secondo Sorano, i bimbi lattanti si assimilano alla donna (madre o balia) che li allatta. Per esempio, diventano agitati se la balia è irascibile, o al contrario buoni e tranquilli se la donna ha un carattere equilibrato. Ma è difficile concludere, da questa dichiarazione, che Sorano attribuisce al latte materno la capacità di assimilare fisicamente il bimbo alla persona che lo allatta. È più verosimile che Sorano faccia riferimento alla vicinanza emotiva che si crea e si sviluppa fra il bimbo e la madre o la balia. Questa vicinanza può influire, come una sorta di specchio, sul carattere e sul comportamento del bambino.

In conclusione, facciamo presente che la credenza che attribuisce al latte materno la trasmissione dei caratteri ereditari esiste ancora oggi in un popolo africano, i Peul del Burkina Faso. Secondo una recente ricerca di due etnologi francesi, i Peul ritengono che il latte materno inserisca il bambino nel lignaggio familiare e che inoltre dia



Figura 1. Fermo, Biblioteca Civica Romolo Spezioli, stampa n° 1623: Sadeler Gilles (Aegidius) (Anversa 1570-Praga 1629), bulino

al bambino i tratti del carattere della madre.

Rimane una domanda: perché l'aggressività di Favorino, perché la sua violenza verbale nei confronti delle donne che si rifiutano di allattare? Perché questo tono accanito, molto diverso dal tono ordinario delle dispute scientifiche o filosofiche?

Il fatto è che Favorino, poggiando la sua dimostrazione su un'argomentazione scientifica, non fa nient'altro che strumentalizzare il discorso scientifico e medico ponendolo al servizio di una causa ideologica. L'apologia appassionata dell'allattamento materno si inserisce nel grande movimento di moralizzazione della società romana iniziato un secolo prima dall'imperatore Augusto, il quale voleva favorire il recupero dei valori ancestrali di Roma, il famoso *mos maiorum*, che erano andati perduti nelle ricchezze, nel lusso e nell'infacchiamento dei costumi di una

città diventata ormai capitale del mondo. Fra questi valori ancestrali, figura il modello familiare nel quale il ruolo esclusivo della donna è di partorire i figli e di provvedere alla loro educazione, nel rispetto della tradizione.

La reazione di Favorino al cambiamento della società romana è condivisa, tra gli altri esempi, anche dallo storico Tacito (I sec. d.C.), un *laudator temporis acti* che definisce il ruolo della donna secondo il modello della Roma tradizionale, come testimonia la seguente dichiarazione: «Una volta in ogni famiglia il figlio nato da una madre casta (sottinteso che le donne di oggi non lo sono più!) era educato non da una balia, ma sul grembo e nelle braccia di una madre che si gloriava di restare a casa e di essere schiava (*sic!*) dei figli. Invece oggi, appena nato, il figlio è abbandonato ad una serva».

Una testimonianza del genere, anche se è certamente un po' caricaturale, evidenzia il crollo del modello familiare tradizionale. La Roma di Tacito e di Favorino non è più la Roma di Catone o del famoso Cincinnato, modello della virtù romana, che lasciava l'aratro per andare al foro o in guerra e dopo tornava a casa a lavorare i campi.

Nella nuova società romana le donne hanno guadagnato un certo spazio di libertà, di autonomia, e non vogliono più essere ridotte alla sola funzione di madre. Liberarsi dall'allattamento dei figli rappresenta molto probabilmente una manifestazione – e non è la sola – dell'emancipazione della donna.

Favorino, campione del partito dei tradizionalisti, l'ha capito bene e non sbaglia la mira. La sua battaglia a favore dell'allattamento materno visto come l'unico vettore dei caratteri ereditari, baluardo della famiglia, non è nient'altro che l'esaltazione dell'antico modello della società romana. La violenza delle parole di Favorino riflette la violenza del confronto fra antichi e moderni nella Roma contemporanea. Scienza e medicina sono

le armi che usa Favorino. Ma lo scopo della lotta che sostiene non è scientifico né medico, è piuttosto ideologico, anzi politico.

L'ESEMPIO DELLA LUPA CAPITOLINA

Sergio Sconocchia
Università di Trieste

I medici greci, nel mondo antico, si sono occupati della formazione del latte materno, da Ippocrate (460–377 ca. a.C.) a Galeno (129–216 d.C.). Negli *Aforismi* ippocratici è ipotizzata una relazione diretta tra utero e seni. Galeno, nella sua opera anatomico-fisiologica *De usu partium*, riprende l'ipotesi di un collegamento tra utero e mammella, condivisa anche dal filosofo Aristotele (384–322 a.C.), ed elabora una teoria specifica sulla formazione del latte, la cosiddetta teoria della "emogenesi del latte", che ha avuto fortuna fino al Settecento. Secondo questa teoria, il latte si forma dal sangue, il liquido corporeo fondamentale che, attraverso arterie e vene, collega utero e mammella in senso bidirezionale, in modo da

nutrire sia il feto (flusso verso il basso) sia il neonato (flusso verso l'alto). Il latte, come anche lo sperma, si formerebbe per cottura, sarebbe cioè cotto e sbiancato attraverso la circolazione dei vasi sanguigni. Sulla base di questa teoria, Galeno ritiene l'allattamento incompatibile con il coito. Il rapporto sessuale interferisce infatti con la distribuzione del sangue nel corpo della donna.

Riferimenti alla nutrizione del neonato sono già in Ippocrate, ma per avere trattazioni teoriche di problemi dell'allattamento e di pediatria di un certo rilievo, nella medicina antica, bisogna attendere fino a Sorano di Efeso (98–138 d.C.), il più importante rappresentante del metodismo greco che vive e opera ad Alessandria e a Roma ai tempi di Traiano ed Adriano. Nel suo trattato *Malattie delle donne*, tradotto in latino da Mustione nel VI sec. e rimasto di riferimento nella medicina ginecologica ed ostetrica almeno fino al Cinquecento, Sorano offre consigli pratici di vario genere sull'allattamento al seno, sulla moderazione da seguire nel numero delle poppate, sconsigliando l'allattamento in qualunque momento del gior-



Figura 2. Roma, Musei Capitolini, bronzo della Lupa capitolina

no e della notte. Sorano afferma l'opportunità di allattare il pop-pante soltanto con miele bollito nei primi due giorni di vita, e di aspettare poi altri venti giorni prima di farlo attaccare al seno della madre, nutrendolo in questo periodo con il latte di altra nutrice.

Sorano non si oppone, in caso di impedimenti oggettivi e reali della madre, alla scelta di affidare l'allattamento del neonato ad una balia, fissando, tra l'altro, criteri per l'utilizzazione della stessa, ed elargendo anche consigli alimentari, fisici e sportivi per sviluppare e rassodare i muscoli pettorali: giocare a palla, sollevare e trasportare oggetti e pesi.

L'insegnamento di Sorano e la fama e la diffusione delle sue dottrine avranno certo concorso a rilanciare l'uso dell'allattamento materno: l'imperatore Antonino Pio (86-161 d.C.) stabilisce ricompense in favore dell'allattamento materno, e il suo successore Marco Aurelio (121-180 d.C.) decreta che «la donna è metà madre per partorire e metà madre per nutrire il frutto del suo ventre; diventa madre completa quando nutre i suoi figli al seno».

Nella letteratura medica latina, da Celso (14 a.C.-17 d.C.) a Scribonio Largo (fl. 43-44), non risultano cenni ai problemi dell'allattamento materno, mentre ci sono riferimenti a malattie specifiche dell'età infantile e a terapie differenziate rispetto a quelle riservate agli adulti. Tuttavia l'allattamento materno a Roma è difeso strenuamente in ogni campo della vita sociale da filosofi, medici, eruditi, giureconsulti, da tempi molto antichi fino a Cicerone (106-43 a.C.), da Favorino (80-160 d.C.) ad Ulpiano (170-228 d.C.), da Quintiliano (40-96 d.C.) a Tacito (55-120 ca. d.C.); Plutarco (50-120 d.C.) afferma che la Natura aveva scelto per il seno una posizione alta rispetto al resto del corpo della donna,

perché ella potesse abbracciare il figlio e affezionarsi a lui mentre lo stava allattando.

Questo fatto, segnalato ed esposto in modo efficace da Philippe Mudry, è davvero molto interessante. A questo proposito mi pare utile riflettere su un'icona a tutti nota che potrebbe dare conferma dell'importanza che è stata storicamente attribuita a Roma all'allattamento. Mi riferisco al simbolo stesso di Roma, la *Lupa capitolina* che allatta Romolo e Remo. Statue antichissime testimoniavano il valore attribuito a questa icona, riproposta fino ai giorni nostri in statuette con lupa e gemelli allattati vendute a Roma ai turisti.

Le rappresentazioni statuarie antiche della cosiddetta *Lupa capitolina* conservate sono state oggetto recentemente di studi incerti e contrastanti. I *test* al carbonio degli esemplari conservati confermerebbero una datazione addirittura medioevale. Ma l'antichità della celebre immagine non può essere messa in discussione: è comprovata senza ombra di dubbio da raffigurazioni monetarie, come ad es. il *denarius argenteus* del triumviro monetale Sesto Pompeo Faustolo, databile al 133-126 a.C.

L'icona della lupa che allatta Romolo e Remo conferma da sola il carattere, se non selvaggio, certo coraggioso e forte dei Romani. Implica – ciò che per noi molto conta – anche la coscienza, fin dai tempi delle origini di Roma, di un principio di ereditarietà nell'allattamento. Evidentemente, per inventare o tramandare a perpetua memoria la leggenda della lupa che allatta, anche in tempi molto antichi doveva essere conosciuto il valore di trasmissione, con l'allattamento, di caratteri ereditari, in questo caso di forza, coraggio e valore. Ci si potrebbe, forse, spingere oltre e pensare che anche Favorino conoscesse antiche forme filosofico-re-

ligiose-sapientziali magari del patrimonio druidico e le ricordasse? In questo caso si potrebbe addirittura pensare ad un patrimonio sapienziale comune, latino – etrusco – celtico? Non lo sapremo forse mai: di questi fatti mancano i dati.

Certo nell'icona della lupa pare concentrarsi un nucleo di credenze attribuite, in età arcaica, all'allattamento. Come il popolo africano dei Peul del Burkina Faso, ricordato opportunamente da Mudry, ritiene che il latte materno inserisca il bambino nel lignaggio familiare e che inoltre dia al figlio i tratti del carattere della madre, anche i progenitori dei Romani possono aver avuto convinzioni ancestrali sui valori dell'allattamento e sulla trasmissione di caratteri ereditari.

Nel periodo della monarchia, a quanto si può arguire, l'allattamento doveva essere affidato per lo più alle madri. Anche nel primo periodo della repubblica, come pare. Con il passare del tempo, invece, nel periodo imperiale, per un complesso di ragioni socio-politiche individuate da Mudry e forse anche per la perdita del senso dei valori attribuiti implicitamente all'allattamento in sé, andò sempre più diffondendosi la consuetudine di affidare l'allattamento a balie.

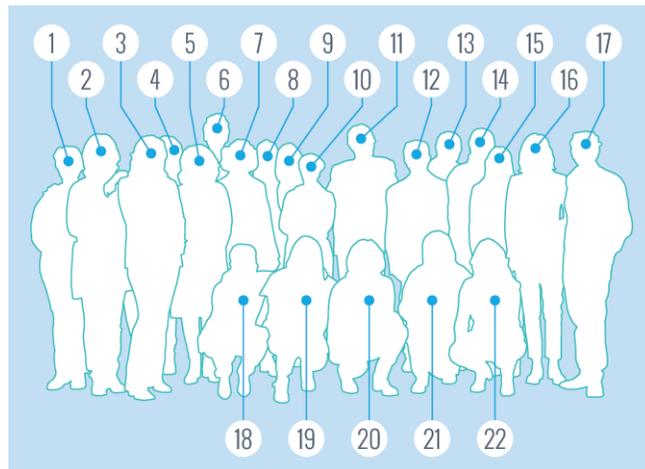
L'autorità imperiale, alla quale non sfuggiva la perdita di valori umani e sociali che l'uso dell'allattamento mercenario comporta, non solo sul piano dell'unione familiare, ma implicitamente anche su quello della continuità diretta della stirpe per via del sangue – legato e complementare al latte (attraverso il circolo utero-seno, come aveva già intuito la medicina greca fin da Ippocrate e come ribadirà Galeno) – fu spinta ad intervenire, per cercare di riqualificare e incentivare l'allattamento materno, segno, in definitiva, di conservazione e trasmissione del sangue romano.

IL COMITATO EDITORIALE E LA SEGRETERIA DI 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 XX / n. 1
Gennaio/Febbraio 2017

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, Loreta Gambini
Giorgio Gelo, Alessandra Giuliani
Maurizio Mercuri, Alberto Pellegrino
Giovanni Principato, Maria Rita Rippo
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

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