



LETTERE dalla FACOLTÀ

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

Direttore Editoriale
Prof. Marcello M. D'Errico

Anno XIX n. 5
Settembre/Ottobre 2016

Editoriale

3

**Dall'Italia all'America,
andata e ritorno**
di Rodolfo Montironi

Vita della Facoltà

5

Microgenius

Lauree in piazza
di Loreta Gambini

**Appunti dal
Regolamento didattico**
*di Loreta Gambini
Francesca Campolucci*

Informazioni utili
di Francesca Campolucci

Document delivery
di Giovanna Rossolini

Biomedicina

12

**Farmacogenetica,
la terapia personalizzata**
di Pasqualina Castaldo et Al.

Medicina clinica

16

**Il ragionamento
clinico tra induzione
e deduzione.
L'insegnamento di
Augusto Murri**
di Giuseppe Realdi

22

**La diagnosi precoce
del carcinoma orale.
Gli ausili tecnologici
hanno mantenuto le
aspettative?**
*di Andrea Santarelli
Marco Mascitti
Maurizio Procaccini*

28

**La chirurgia endoscopica
endonasale del basicranio**
*di Massimo Re
Maurizio Iacoangeli*

Professioni sanitarie

34

**L'arte classica come
fonte storiografica
dell'assistenza e della
cura**
di Giordano Cotichelli

37

**Post-resuscitation care.
Ipotermia terapeutica
versus Gestione della
temperatura target**
di Adoriano Santarelli et Al.

Scienze umane

40

**Motivi e intenzioni: il
celato delle emozioni**
di Chiara Pierpaoli

45

**Libri
Neuroeconomia ...
Neurofinanza. I correlati
neurali del Direct access
trading**
intervista agli Autori

HANNO COLLABORATO A QUESTO FASCICOLO



FRANCESCA CAMPOLUCCI



PASQUALINA CASTALDO



MARIA GABRIELLA CERAVOLO



GIORDANO COTICHELLI



LORETA GAMBINI



STEFANO MARCELLI



MARCO MASCITTI



RODOLFO MONTIRONI



CHIARA PIERPAOLI



MAURIZIO PROCACCINI



GIANMARIO RAGGETTI



MASSIMO RE



GIUSEPPE REALDI



GIOVANNA ROSSOLINI



ADORIANO SANTARELLI



ANDREA SANTARELLI



LUCIA SECCIA

Hanno inoltre collaborato: Guendalina Bastioli, Francesca Ciarpella, Mirco Gregorini, Maurizio Iacoangeli, Maria Loredana Macrì, Simona Magi, Marta Maiolino, Alessandra Matteucci, Silvia Piccirillo, Renato Rocchi, Roberto Toscanelli

DALL'ITALIA ALL'AMERICA, ANDATA E RITORNO

Rodolfo Montironi

*Dipartimento di Scienze Biomediche e Sanità Pubblica
Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Politecnica delle Marche*

Ho avuto il grande onore di rappresentare la Facoltà di Medicina della Università Politecnica delle Marche all'incontro organizzato da Fondazione Marche-ISSNAF dal titolo "Dall'Italia all'America, andata e ritorno" tenutosi alla Mole Vanvitelliana di Ancona il 7 Luglio 2016, alla presenza del Ministro della Salute, Beatrice Lorenzin.

Nella mia presentazione ho esposto alcune riflessioni che riporto di seguito.

In questa Facoltà ho trascorso quasi mezzo secolo, prima come studente e poi come docente e ricercatore.

Sono stato testimone del ruolo crescente assunto dalla Facoltà di Medicina nella ricerca di laboratorio e clinica, nella formazione universitaria e post-universitaria, e nell'assistenza, integrata nella rete Ospedaliera Anconitana e Regionale.

E' per me motivo di orgoglio aver dato il mio contributo attivo a questo sviluppo.

Medicina è cresciuta in modo esponenziale, fino ai livelli attuali, non solo grazie all'apporto di docenti-ricercatori trasferitisi da altre sedi italiane ma anche, e direi soprattutto, di quelli formati e cresciuti all'interno della nostra Facoltà, i quali hanno stabilito e mantenuto stretti rapporti scientifici e culturali con importanti istituzioni internazionali e, in particolare, con l'America. Questi rapporti

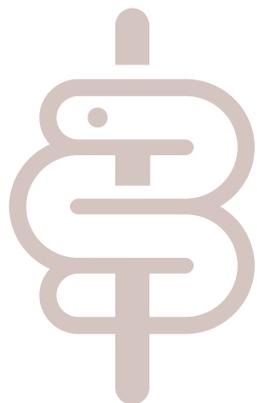
si sono sviluppati e mantenuti sotto forma di scambi bidirezionali, docenti-ricercatori di università americane che sono venuti presso le nostre strutture per periodi di tempo variabile e nostri docenti-ricercatori che hanno soggiornato presso prestigiose istituzioni d'oltreoceano.

Sono convinto che questi scambi non siano stati e non siano una scorciatoia nell'acquisizione di competenze scientifiche e culturali, ma piuttosto un metodo indispensabile di internazionalizzazione, destinato a contribuire in modo stabile al processo di sviluppo e crescita dell'unica Facoltà di Medicina presente nella Regione Marche.

Di seguito cercherò di sintetizzare alcuni concetti che ritengo importanti sotto forma di domande che mi sono poste e dalle risposte che ho cercato di dare.

Perché dare a questo incontro il nome: Dall'Italia all'America, andata e ritorno?

"Andata e Ritorno" ha un significato non solo fisico (il ritorno del ricercatore che ha speso un periodo della sua vita in una istituzione straniera), ma anche culturale ed umano. Alcuni docenti ricercatori, che sono partiti da Ancona e hanno poi deciso di rimanere nell'università americana, hanno continuato ad arricchire scientificamente e culturalmente la nostra Facoltà,



mantenendo rapporti di collaborazione con i ricercatori locali. Un esempio, nel campo della Anatomia Patologica, è la Professoressa Cristina Maggi-Galluzzi, attualmente ‘full professor of Pathology’ presso la Cleveland Clinic, secondo ospedale più importante degli Stati Uniti.

Cosa rende questa “Andata e ritorno” così fruttuosa?

Primo fra tutti l’elevato livello culturale dei nostri docenti-ricercatori, acquisito in Italia durante il corso di laurea e, successivamente, nelle scuole di dottorato e di specialità. E’ un bagaglio ampio e ricco che ci viene riconosciuto ed invidiato all’estero.

In quale modo si può documentare tutto questo? Quali sono gli indicatori?

Ricerca: pubblicazioni sulle maggiori riviste internazionali. Alcuni ricercatori che lavorano nella nostra Facoltà sono inclusi nella lista dei Top Italian Scientists e dei Highly Cited Researchers

Attività didattica: i nostri studenti che scelgono di andare all’estero non hanno problemi a confrontarsi con loro pari provenienti da paesi della Comunità Europea o dall’America

Assistenza: risultati sovrapponibili a quelli di altre istituzioni prestigiose, come anche documentato nel sito americano Expertscape.com per la ‘second opinion’. In questo sito sono inclusi nostri docenti-ricercatori.

Cosa ha contribuito a raggiungere questi risultati?

Senza dubbio il supporto dato da Istituzioni e Fondazio-



ni, come la Fondazione Marche- ISSNAF (Italian Scientists and Scholars in North America Foundation).

Per il futuro, a mio parere, è necessario che venga fatto un sforzo organizzativo reale su due livelli in modo tale da ottimizzare il percorso dall’Italia all’America, Andata e Ritorno. Il primo è lo sviluppo di un vero piano attuativo locale riguardante il ruolo e l’utilizzo della biologia molecolare nella pratica clinica, che superi gli interessi dei singoli per diventare patrimonio della comunità

scientifica e in particolare di quella medica.

Il secondo è quello di supportare i singoli ricercatori non solo nella fase di trasferimento negli USA ma anche, e soprattutto, al loro rientro, nella fase di integrazione nella realtà locale. In questo modo sarà possibile raggiungere l’obiettivo più ambito e cioè l’implementazione dei risultati della ricerca molecolare nel percorso diagnostico, prognostico e terapeutico con la focalizzazione sul ruolo predittivo alla risposta alla terapia dei singoli pazienti.

MICROGENIUS

Piccoli scienziati crescono

Venerdì 13 Maggio Your Future Festival dedica la giornata al tema: “conoscenza è crescere”. L'Università guarda al futuro, ai più piccoli, cercando di affascinarli e avvicinarli al mondo della scienza, ma anche agli studenti delle superiori per accompagnarli a scegliere la propria strada. “Voi qui potreste diventare i campioni di domani - ha detto il Rettore Sauro Longhi in aula magna a Medicina parlando di fronte a 250 bambini delle elementari - campioni della conoscenza. Vi piacerebbe andare sulla luna? Scoprire cose nuove? Qua dentro, in queste stanze, nei laboratori sono tutti come degli astronauti, sono degli esploratori che cercano di scoprire quello che non si conosce, andare dentro la materia, dentro gli atomi e capire come siamo fatti”.

Alle 9 alla Facoltà di Medicina il Preside Marcello Mario D'Errico ha accolto 6 scuole elementari provenienti da Ancona, Jesi e Loreto per un totale di 250 bambini. Negli spazi dell'Università c'erano 16 postazioni con attività guidate da ricercatori della Politecnica delle Marche nelle varie aree Medicina, Scienze, Agraria, Ingegneria ed Economia. E' stata una festa, la festa della scienza spiegata giocando ai bambini che si sono appassionati alle fragole, ai robot ma anche agli insetti mimetici. Si chiama Microgenius ed è un'attività consolidata all'interno di Your Future Festival. In piccoli gruppi hanno potuto sperimentare il gusto facendo dei test di assaggio con delle fragole e scopren-





do le differenza tra una fragola commerciale acquistata oggi e una raccolta ieri mattina nell'azienda agraria dell'univpm (tra queste c'era anche una varietà creata e brevettata dall'unvpm particolarmente apprezzata dai bimbi perchè saporita e dolce). Due ricercatori hanno parlato del mimetismo facendo fare un gioco a quiz e mostrando loro diversi insetti, fasmidi e le mantidi religiose. Diverti-suolo è il nome usato per un'attività da due pedologhe, due scienziate che studiano il suolo. Il terreno è una risorsa esauribile e va tutelata come l'acqua, spiegano ai bimbi, facendo vedere loro come si forma il suolo ricostruendo i vari strati in un bicchiere. I bambini hanno an-



che effettuato l'estrazione del DNA da una banana, scoperto il funzionamento dei polmoni

e i danni del fumo e il funzionamento di circuiti nei pc e nei robot.



LAUREE IN PIAZZA

La Laurea è il primo grande traguardo della vita di uno studente e per questo il nostro Ateneo ha voluto celebrarlo con una proclamazione pubblica. Il conseguimento della laurea è un risultato importante non solo per i giovani laureati e per le loro famiglie, ma soprattutto per la società che vede in questi ragazzi un capitale umano ricco e competente, capace di garantire un futuro di crescita e di pace al nostro Paese.

E' per questo che il nostro Rettore, nel ritenere la piazza (cuore della città) il modo migliore per valorizzare questo importante risultato e far incontrare l'Università e la Città, il 28 luglio ha voluto dar vita ad una nuova tradizione: la prima edizione della cerimonia "Lauree in Piazza".

Un obiettivo, questo, condiviso anche da parte del Sindaco - Valeria Mancinelli - che, con un termine caro al Prof. Fuà, ha evidenziato la "collaborazione

fattiva" che intercorre tra gli enti. *"Tra università, città e amministrazione c'è una collaborazione fattiva. Lo dimostrano eventi concreti che si ripetono con voluta insistenza e che delineano il progetto avviamo insieme per realizzare l'integrazione stretta tra città e università"*.

Emozionata è apparsa anche la Presidente del Consiglio Studentesco - Domitilla Santori - che, definendo questo come un giorno di partenza per tutti i nuovi laureati, ha voluto ringraziare l'Università e la Città con questo pensiero *"Oltre alla famiglia e gli amici oggi vorrei fare dei ringraziamenti particolari che spesso non si fanno. Vorrei ringraziare l'Università che spesso è quella che ci ha messo gli ostacoli nel percorso con quel modulo che non riuscivamo mai a trovare, con quell'ufficio che non si capiva mai quanto era aperto. Però è solo grazie all'Università se siamo qui, se oggi siamo cresciuti ed abbiamo imparato tanto. E in questo mo-*

mento il cui il mondo istruzione è messo a dura prova, in cui gli investimenti sono sempre minori, non è scontato che l'università continui andare avanti che faccia tutte le scelte possibili per permetterci di essere qui oggi con il nostro percorso e poter dimostrare alla città ed al mondo tutto quello che siamo diventati e siamo pronti a fare. Oltre all'Università vorrei ringraziare la Città che è stata lo scenario di questi nostri anni di università. E' stata lo scenario dei nostri momenti divertenti, dei nostri momenti tristi; abbiamo preso gli autobus, abbiamo frequentato le piazze e noi questa città l'abbiamo vissuta e vogliamo continuare a viverla sempre più attivamente".

Come sottolineato dal Rettore nel suo discorso di presentazione la cerimonia, tenuta in Piazza Roma - cuore pulsante della città - oltre a dar modo all'Università e alla Città di stringersi intorno agli studenti e alle loro famiglie in una festa collettiva ha dato modo di presentare alla

Vita della Facoltà

cittadinanza “spettatore/attore dell'avvenimento” due importanti risorse:

- l'Università che con la sua capacità di produrre e condividere la conoscenza e i saperi dell'uomo, rappresenta uno strumento straordinario per la crescita del nostro paese e dell'Europa. E' infatti grazie alla conoscenza e più in generale la cultura che si può produrre ricchezza e distribuirla in modo equilibrato e consapevole;

- i nostri laureati che rappresentano il futuro della nostra società. Loro, infatti, sono i protagonisti del domani, quelli che costruiranno benessere, pace, accoglienza per il futuro di tutti e che, con il loro talento e bellezza, saranno sicuramente in grado di aiutarci a crescere, arricchirci e condurci in un futuro che tutti speriamo migliore del presente che stiamo vivendo.

Sul palco allestito nella piazza, proprio di fronte alla sede del Rettorato, i laureati sono saliti uno a uno coronati d'alloro per ricevere, dal Rettore, il diploma di laurea. Alla cerimonia hanno partecipato 360 neodottori delle lauree triennali delle aree scientifiche di Agraria, Economia, Ingegneria e Scienze (sedi di Ancona) e della laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia dell'Università Politecnica delle Marche della sessione estiva di luglio 2016.

Un'altra esperienza sicuramente positiva attraverso la quale il nostro Rettore, grazie anche alla collaborazione dei docenti, del personale e degli studenti, è riuscito a dimostrare il valore del nostro Ateneo.

Per concludere questo breve riassunto sembra appropriato richiamare l'augurio che il Rettore ha rivolto a tutti i neo-dottori al termine della giornata “*Buon volo a tutti!*”. *Loreta Gambini*



APPUNTI DAL REGOLAMENTO DIDATTICO

Loreta Gambini, Francesca Campolucci

ATTIVITÀ DIDATTICA ELETTIVA

L'Attività Didattica Elettiva (A.D.E.), a scelta dello studente, costituisce parte integrante del percorso formativo di ogni discente. Tali attività sono finalizzate all'approfondimento di specifiche conoscenze e aspetti formativi che ottimizzano la preparazione e la formazione dello studente offrendo argomenti che non sono compresi nei programmi degli insegnamenti attivati nell'ambito dei vari Corsi Integrati. Esse costituiscono, per la loro peculiarità, un allargamento culturale che, sulla base delle inclinazioni, propensioni e interessi personali dello studente, personalizza il suo curriculum. Le ADE sono svolte in orari tali da non interferire con le altre forme di attività didattica e sono costituite da:

- Corsi Monografici e Forum (corsi dedicati alla trattazione di uno o più argomenti specifici, offerti da docenti dei corsi di studio della facoltà)

- Internati elettivi (percorsi che prevedono la frequenza in strutture cliniche o laboratori di ricerca).

L'elenco delle ADE offerte e le regole che ne disciplinano l'attivazione e la scelta vengono deliberate annualmente dalla Facoltà. L'elenco delle ADE può essere consultato entrando nelle pagine dedicate ai vari Corsi di studio ed accessibili dal sito web della Facoltà: Didattica - "Offerta Formativa"

(<http://www.med.univpm.it/?q=node/1143>)

PROPEDEUTICITÀ

La propedeuticità è la successione logica e temporale nell'iscrizione agli esami ed esprime l'obbligo del superamento di alcuni prima di affrontare la verifica di altri. Le propedeuticità, indicate nel Regolamento didattico di ogni corso di studio, vengono definite annualmente dal Consiglio del Facoltà su proposta del Consiglio di Corso di Studi e devono essere obbligatoriamente rispettate dallo studente. Gli esami di profitto sostenuti in violazione delle norme che regolano le propedeuticità deliberate vengono annullati.

Le propedeuticità dei singoli Corsi di studio possono essere consultate entrando nel sito web della Facoltà e seguendo il seguente percorso: Studenti – Segreteria Studenti – Medicina e Chirurgia – Esami di Profitto e Propedeuticità

(<http://www.univpm.it/Entra/Engine/RAServePG.php/P/438210010400/M/404610010479/T/Esami-di-profitto-e-prope-deuticita>)

OBBLIGI FORMATIVI AGGIUNTIVI

L'accesso ai corsi di laurea della Facoltà di Medicina e Chirurgia è a numero programmato a livello nazionale ed avviene mediante prova scritta (quesiti

a risposta multipla). La prova, oltre che selettiva, è altresì diretta a verificare il possesso di un'adeguata preparazione iniziale. Dal corrente anno accademico 2016/17 agli studenti ammessi che nella prova di ammissione non abbiano fornito almeno il 20% di risposte corrette per una o più delle tre discipline di Biologia, Chimica, Fisica e Matematica, sono assegnati obblighi formativi aggiuntivi (OFA) per ciascuna disciplina in cui la formazione sia risultata carente.

Gli OFA vengono soddisfatti mediante la frequenza ai corsi di recupero allestiti dalla Facoltà, durante l'anno accademico, in modalità e-learning o con altra metodologia didattica. La mancata frequenza ad almeno il 70% delle attività di recupero pianificate comporta l'impossibilità di sostenere gli esami del I anno.

Tutte le informazioni necessarie alle attività di recupero verranno comunicate a tutti gli studenti interessati.



INFORMAZIONI UTILI DALLA SEGRETERIA STUDENTI

Francesca Campolucci

PRESENTAZIONE PIANO DI STUDIO VIA WEB

Per l'anno accademico 2016/2017 è prevista per tutti gli studenti la presentazione dei piani di studio mediante modalità on-line.

Dove e Quando?

La procedura per la compilazione del piano degli studi è attiva accedendo alla propria "Area Riservata". Il piano degli studi dovrà essere presentato IMPROROGABILMENTE ENTRO IL 30.11.2016.

Prima di presentare il piano degli studi.

Lo studente per poter presentare il piano degli studi deve essere in regola con l'iscrizione per il corrente anno accademico 2016/2017: avendo pagato la prima rata delle tasse; avendo ottenuto tutte le attestazioni di frequenza all'anno precedente; avendo superato tutti gli esami/tirocini che determinano sbarramenti all'iscrizione improprioabilmente entro la sessione d'esame di settembre.

Come compilare il piano degli studi

Una volta entrato nella procedura lo studente avrà le necessarie informazioni per la compilazione. Si ricorda che il piano degli studi per tutti i corsi di laurea e laurea magistrale della Facoltà di Medicina e Chirurgia è rigido ovvero i corsi integrati sono assegnati a ciascuno studente all'atto dell'immatricolazione per tutta la durata del corso di studio e non sono modificabili.

Le uniche attività a scelta

dello studente per le quali si richiede la compilazione del piano sono le Attività Didattiche Elettive (corsi monografici-forum-internati).

Quali sono le regole per la presentazione del piano degli studi?

Lo studente è tenuto alla compilazione annuale del piano.

Il piano una volta presentato vincola lo studente alla frequenza delle sole attività scelte (non è consentito allo studente frequentare attività non previste nel proprio piano di studio) e non è modificabile per tutto il corso dell'anno. Le modifiche potranno essere presentate con la compilazione del piano l'anno successivo.

Possono presentare il piano di studio mediante modalità on-line gli studenti iscritti in corso ovvero ripetenti. Non è consentita la presentazione del piano di studio agli studenti fuori corso (in quanto la condizione di fuori corso comporta la sola necessità di sostenere gli esami di profitto, avendo ottenuto tutte le attestazioni di frequenze).

Quali sono le regole per la scelta dei Corsi monografici/forum?

Lo studente sceglie il numero minimo di Corsi monografici/forum previsto dal proprio piano di studi. Tale numero può aumentare soltanto per il recupero di eventuali debiti di anni precedenti dovuti a modifiche alle proprie scelte, frequenza non effettuata ovvero assenza di scelte fino ad un massimo di corsi monografici/forum pari al debito derivante dagli anni precedenti.

Lo studente sceglie le attività didattiche del proprio anno di corso ovvero degli anni di corso precedenti (non è consentita la scelta di attività di anni successivi al proprio anno di corso).

Non è consentito allo studente ottenere, per corsi monografici/forum, un numero di crediti superiore a quello previsto dall'Ordinamento per ciascun anno di corso.

Qualora lo studente non frequenti l'attività scelta ovvero la frequenti ma non sostenga la verifica, l'anno successivo potrà frequentare o sostenere la verifica se il corso risulterà attivato ovvero provvedere alla sua sostituzione con la presentazione del nuovo piano di studio.

Quali sono le regole per la scelta degli Internati?

Lo studente è tenuto a scegliere l'attività di internato del proprio anno di corso ovvero degli anni di corso precedenti (non è consentita la scelta di attività di anni successivi al proprio anno di corso).

Non è consentito allo studente svolgere internati in più rispetto a quelli previsti dall'Ordinamento ottenendo crediti in sovrannumero per tali attività e non possono essere svolti più di due internati nello stesso anno.

L'accesso all'attività di internato per la struttura prescelta è vincolata al numero di posti previsti dalla struttura. Lo studente accede alla struttura secondo un criterio temporale di iscrizione.

BIBLIOTECA MATTEO RICCI

Document Delivery, servizio significativo

Giovanna Rossolini

La Biblioteca di Medicina effettua il servizio di fornitura articoli (Document Delivery) su richiesta degli utenti istituzionali, il documento non deve essere presente né in cartaceo né on-line presso la nostra sede. Attualmente sono 45.000 i lavori richiesti dagli utenti della Facoltà di Medicina e da Biblioteche italiane e straniere .

Il Document Delivery
- si basa sul reciproco scambio di documenti tra biblioteche che erogano e richiedono articoli in modo gratuito, sono pochi i centri che applicano una tariffa di rimborso spese.
- è disciplinato dal regolamento della biblioteca e soddisfa gli interessi di studio e di ricerca degli utenti.
- presuppone l'uso di una copia del documento ed è soggetto a limitazioni imposte dalla legge in materia di fotocopie (non si può superare il 15 % di pagine del fascicolo esclusa la pubblicità);

Nel DD sono consentite riproduzioni effettuate mediante fotocopie o scanner, sono atti di riproduzione temporanea transitori ed accessori, parti integranti ed essenziali di un procedimento tecnologico, eseguiti all'unico scopo di consentire la trasmissione in rete a terzi.

Le richieste dell'utenza vengono fatte per e-mail o su apposito modulo presente sotto la voce strutture dell' UNIVPM. Il

bibliotecario deve verificare la correttezza dei dati e controllare cognome ed e-mail del richiedente, queste procedure sono indispensabili per l'invio del materiale.

Il Bibliotecario deve
- accertarsi che il servizio venga erogato nel rispetto normativo;
- considerare le condizioni di fornitura, valutando il costo del servizio, le modalità del pagamento e i tempi d'attesa;
- confrontare i dati raccolti nella valutazione di servizi di fornitura simili per scegliere quello più adatto alla proprie necessità;
- accertarsi dell'effettivo interesse dell'utenza finale per il servizio, in termini costo/beneficio.

Con la rete GARR dell'UNIVPM ogni utente dell'ateneo può collaborare con la Biblioteca e sperimentare soluzioni innovative, infatti GARR non è solo banda ultralarga ma anche scambio di esperienze e competenze.

Per sviluppare i servizi di document delivery stiamo sollecitando gli utenti del ns. Ateneo a registrarsi sulla piattaforma NILDE utilizzando le credenziali IDEM-GARR.

L'organizzazione di appartenenza da indicare all'atto della registrazione è naturalmente "Università Politecnica delle Marche", come username va indicato il codice P.... per il per-

sonale o S+ numero di matricola per gli studenti e la relativa password utilizzata per accedere all'area riservata del Ns Ateneo.

Il link per accedere alla registrazione è

https://nilde.bo.cnr.it/register_ute.php

NILDE è un software on-line per il servizio di Document Delivery attorno al quale si è costituita una comunità di biblioteche disposte a condividere le loro risorse bibliografiche in spirito di collaborazione reciproca e, prevalentemente, in maniera gratuita.

NILDE consente di:

- gestire in modo automatizzato le procedure connesse al Document Delivery
- gestire l'invio dei documenti in modo elettronico sicuro attraverso un'interfaccia web con server dedicato
- offrire agli utenti della biblioteca un servizio personalizzato di Document Delivery
- avere un bilancio dettagliato e sempre aggiornato degli scambi effettuati tra biblioteche
- rilevare automaticamente gli indicatori di qualità "tasso di successo" e "tempo di fornitura" far parte di un network fondato sulla condivisione di buone pratiche, di strumenti e di politiche per il miglioramento continuo dei servizi di Document Delivery

FARMACOGENETICA, LA TERAPIA PERSONALIZZATA

**Pasqualina Castaldo, Maria Loredana Macrì, Alessandra Matteucci,
Guendalina Bastioli, Marta Maiolino, Silvia Piccirillo, Simona Magi**

*Dipartimento di Scienze Biomediche e Sanità Pubblica
Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Politecnica delle Marche*

INTRODUZIONE

La farmacogenetica è una scienza che permette di determinare come la variabilità genetica possa influenzare la risposta fisiologica ai farmaci, a partire dall'assorbimento e dal metabolismo fino all'azione farmacologica ed all'effetto terapeutico. Nata intorno agli anni cinquanta, la farmacogenetica studia le variazioni interindividuali nella sequenza del DNA in relazione alla risposta ai farmaci e la sua applicazione pratica consiste nella possibilità di predire la risposta di un paziente ad un certo farmaco sulla base di un test genetico di routine, per arrivare ad un'individualizzazione della terapia, "il farmaco giusto al paziente giusto". La farmacogenetica rappresenta quindi un nuovo e promettente strumento per la personalizzazione della terapia farmacologica, attraverso una serie di possibilità che includono: 1) l'identificazione di pazienti che hanno una maggiore probabilità di rispondere positivamente ad una determinata terapia e 2) l'identificazione dei pazienti nei quali è più probabile che si osservino effetti collaterali. Infatti, le conseguenze cliniche della variabilità genetica interindividuale

nella risposta al trattamento farmacologico possono essere rappresentate dal fallimento terapeutico, dovuto a reazioni avverse anche gravi e talvolta fatali. I test del DNA (Fig.1-2), su queste variazioni genetiche, possono predire come un paziente risponderà a quel particolare farmaco. Pertanto i clinici possono utilizzare questa informazione per decidere la terapia ottimale e per personalizzare il dosaggio. Oltre che in una ridotta incidenza di reazioni avverse ed in migliori esiti clinici, i benefici consistono anche nella riduzione dei costi, e nella possibilità di valorizzare al massimo uno specifico farmaco. Con i test di farmacogenetica è possibile, infatti, identificare molte variazioni nella struttura dei geni che codificano per enzimi implicati nel metabolismo dei farmaci, o per proteine come recettori, canali ionici, enzimi, che costituiscono il bersaglio di farmaci, e correlarle alle variazioni inter-individuali nella risposta agli xenobiotici. Un paziente con un metabolismo rapido, per esempio, può richiedere dosi più elevate e più frequenti per raggiungere le concentrazioni terapeutiche; mentre un paziente con un metabolismo lento può avere bisogno di dosi più bas-

se e meno frequenti per evitare la tossicità, specialmente nel caso di farmaci con un ristretto margine di sicurezza. Le variazioni nella sequenza del DNA, presenti almeno nell'1% della popolazione, sono definite polimorfismi.

Recentemente la Food and Drug Administration (FDA, l'agenzia americana per il farmaco) ha sottolineato l'importanza dell'identificazione di molti polimorfismi coinvolti nella risposta ad alcuni farmaci approvati per uso clinico tra cui:

1. Il 5-Fluorouracile, un analogo pirimidinico antineoplastico che dà luogo con grande frequenza all'insorgenza di neutropenie severe da ricondursi alla presenza di varianti dell'enzima diidropirimidina deidrogenasi (DPYD) da cui il farmaco viene metabolizzato ed inattivato a diidrofluorouracile.

2. L'irinotecano, un farmaco antineoplastico che può determinare grave diarrea e tossicità ematologica. E' inattivato ad opera della UDP-glicuronil-transferasi 1A1 (UGT1A1).

3. Le tiopurine, (azatioprina, un immunosoppressore), (6-mercaptopurina e tio-

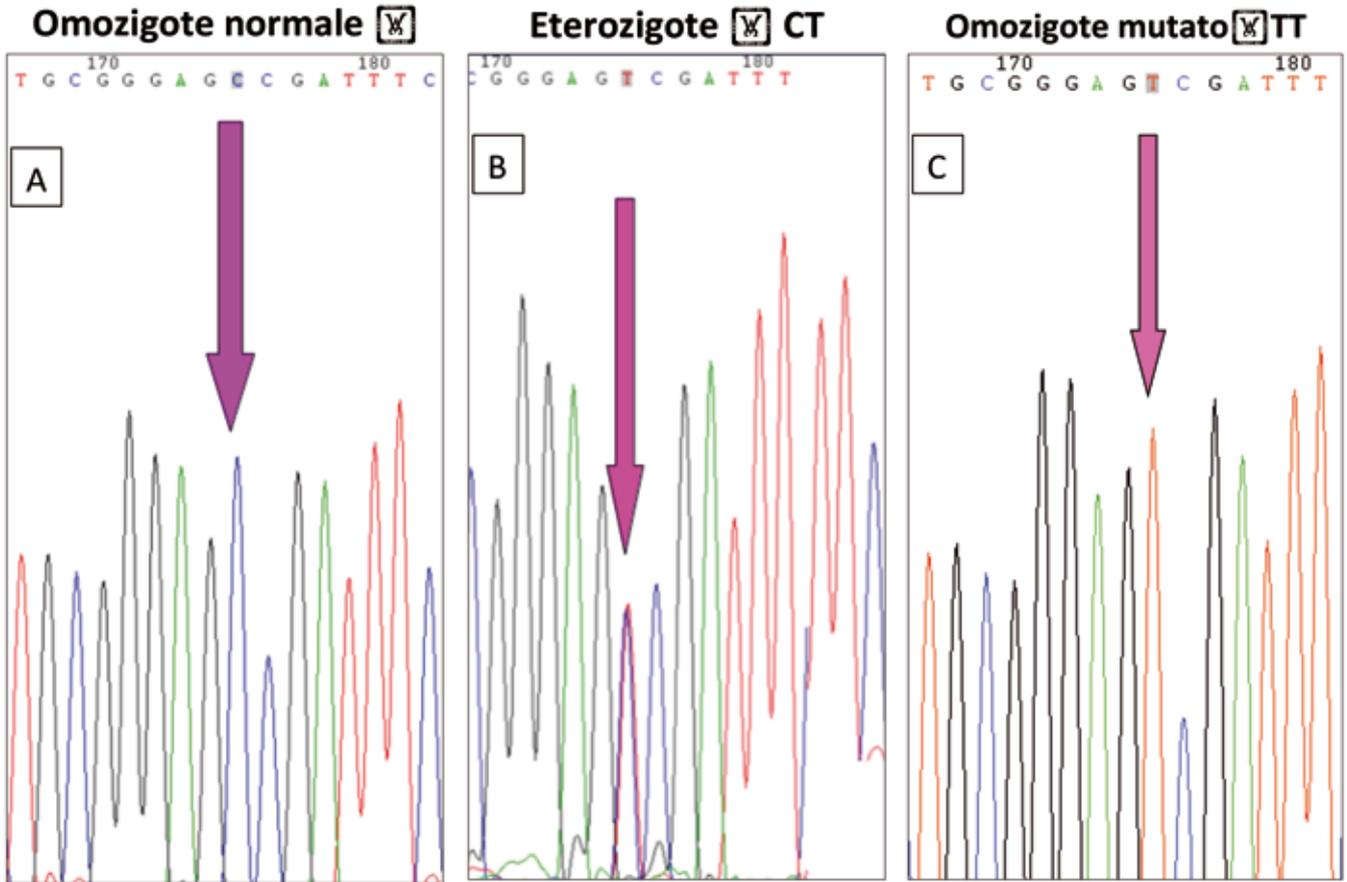


Figura 1. Esempio di identificazione di un polimorfismo a singolo nucleotide nella posizione 677 del gene per l'enzima MTHFR, mediante sequenziamento - Pannello (A) DNA normale MTHFR 677 CC - Pannello (B) DNA eterozigote MTHFR 677 CT - Pannello (C) DNA omozigote mutato MTHFR 677 TT

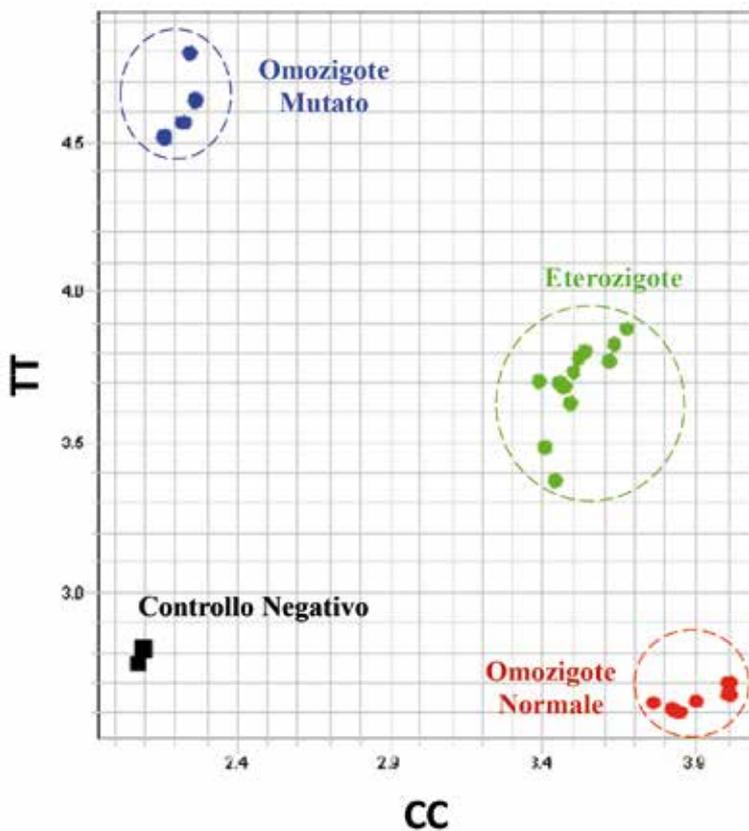


Figura 2. Esempio di identificazione di un polimorfismo a singolo nucleotide nella posizione 677 del gene per l'enzima MTHFR mediante real-time

guanina, due antineoplastici) inattivate per S-metilazione catalizzata dalla tiopurinametiltransferasi (TPMT).

4. Il metotrexate (MTX), un agente antifolato utilizzato sia come antineoplastico che come immunosoppressore, la sua attività è modulata dall'enzima metilene tetraidrofolato riduttasi (MTHFR).

5. Il CYP2C9, il principale enzima responsabile del metabolismo epatico dell'anticoagulante orale warfarin.

DIIDROPIRIMIDINA DEIDROGENASI (DYPD*2A: IVS14*1G>A)

Il 5-Fluorouracile (5-FU), un analogo pirimidinico la cui attività antineoplastica si deve alla sua capacità di agire da antimetabolita, è utilizzato nei protocolli di chemioterapia dei tumori solidi ad esempio del-

la mammella e del colon-retto. E' noto che questo farmaco viene inattivato dall'enzima DPYD principalmente a livello del fegato. Esiste tuttavia una grande eterogeneità individuale dell'attività enzimatica. Pazienti con bassa attività enzimatica per la DPYD non sono in grado di inattivare con efficienza il 5-FU con il risultato di una maggiore biodisponibilità del farmaco che può causare gravi tossicità ematologiche, neurologiche e gastrointestinali. Sono stati evidenziati molti polimorfismi a singolo nucleotide nella complessa struttura del gene DPYD responsabili di un inefficiente metabolismo del farmaco con conseguente aumento del rischio di tossicità grave anche potenzialmente fatale. Tra essi il più frequente (3 % di eterozigoti nella popolazione) è la mutazione puntiforme G>A in un sito di splicing dell'esone 14 (IVS14+ 1G>A), che risulta essere implicata nel corretto splicing dell'esone 14. Se presente, questa sostituzione nucleotidica comporta la perdita dell'esone stesso e la formazione di un prodotto proteico incompleto e privo di attività enzimatica.

UDP-GLICURONIL-TRANSFERASI 1A1 (UGT1A1*28)

L'irinotecano (CTP-11) è un farmaco appartenente alla famiglia delle camptotecine e la sua attività è correlata al blocco della topoisomerasi I. L'irinotecano è impiegato da solo o in associazione con il 5-FU per il trattamento del cancro del colon-retto metastatico. Si tratta di un profarmaco convertito nella forma attiva SN-38. La detossificazione avviene per coniugazione ad opera dell'enzima UDP-glicuronil-transferasi 1A1 (UGT1A1). L'accumulo del composto SN-38 è in grado di determinare diarrea e tossicità ematologica. Mutazioni a carico del gene che

codifica per l'enzima UGT1A1 possono inficiare la metabolizzazione del farmaco e favorirne l'accumulo, con conseguente esacerbazione degli effetti collaterali. Una variante comune nella popolazione (circa il 40% è eterozigote) è nota come UGT1A1*28. Essa è costituita dall'estensione dalla duplicazione del motivo TA contenuto nel promotore del gene. Il test genetico consente l'identificazione di questa variante che comporta un ridotto metabolismo del farmaco, a cui consegue una maggiore predisposizione a sviluppare tossicità in seguito alla sua assunzione.

TIOPURINAMETILTRANSFERASI (TPMT*2, TPMT*3A E TPMT*3C)

Le tiopurine (azatioprina, 6-mercaptopurina e tioguanina) sono farmaci impiegati sia come antitumorali, sia nel trattamento di alcune malattie infiammatorie croniche. Questi farmaci sono inattivati per S-metilazione catalizzata dall'enzima tiopurinametiltransferasi (TPMT). Un loro accumulo, dovuto ad una ridotta metabolizzazione, è responsabile di effetti collaterali potenzialmente molto gravi, come la depressione midollare. Una riduzione della metabolizzazione di questi composti si può verificare in caso di mutazioni a livello del gene TPMT. Quest'ultimo è un gene per cui sono state descritte diverse forme varianti. Le varianti TPMT*2, TPMT*3A, e TPMT*3C sono le più diffuse nell'ambito della popolazione. I soggetti portatori delle varianti sopraindicate sono ad alto rischio di tossicità e devono essere trattati con dosi ridotte rispetto a quelle standard.

METILENTETRAIDROFOLATOREDDUTASI (MTHFR) C677T E A1298C

Il metotrexate (MTX) è un

farmaco ampiamente impiegato come agente antineoplastico nel trattamento di tumori solidi e nei disordini ematologici, sia da solo che in combinazione con altri farmaci. Le sue potenziali attività anti-infiammatoria ed immunosoppressiva, inoltre, rendono questo farmaco ampiamente utilizzato in diverse condizioni reumatiche ed infiammatorie, nonché nel post-trapianto di midollo. Si tratta di un agente antifolato il cui principale bersaglio intracellulare è l'enzima diidrofolato reductasi. L'inibizione competitiva di questo enzima porta all'accumulo di diidrofolato e ad una deplezione di folati all'interno della cellula, contribuendo così all'inibizione della sintesi degli acidi nucleici e favorendo la morte cellulare. Anche l'enzima MTHFR è coinvolto nella modulazione dell'attività del MTX, attraverso la modulazione del "pool" dei folati all'interno della cellula. E' stato ipotizzato che l'effetto combinato del trattamento con MTX e la ridotta attività dell'enzima MTHFR associata ai polimorfismi C677T e A1298C, possa portare una severa riduzione dei livelli di folato ridotto e ad un incremento dei livelli di omocisteina, eventi che possono interferire sia con l'attività antitumorale del farmaco che con la sua tossicità correlata.

Nonostante il MTX sia un farmaco molto efficace sono stati riportati seri episodi di tossicità correlati al suo utilizzo in un significativo numero di pazienti. Infatti, diversi studi clinici hanno associato la variante genotipica MTHFR C677T ad un aumento del rischio di sviluppare effetti avversi (sia tossicità ematologica di grado 3 e 4 che tossicità non ematologica) in seguito a trattamento con MTX, sia da solo che in combinazione con altri farmaci. Dal punto di vista biochimico l'aumentata

tossicità è stata attribuita ad una modificazione del “pool” dei folati intracellulari che può incrementare l’effetto tossico del MTX ed aumentare i livelli plasmatici di omocisteina.

Per quanto riguarda il polimorfismo A1298C, esistono diversi studi a supporto di una correlazione significativa tra tale variante ed un’aumentata tossicità da MTX, sebbene in quantità inferiore rispetto a quanto sia stato riportato per la variante C677T. Uno studio clinico ha evidenziato una associazione tra il genotipo 1298CC ed un elevato rischio di mucositi. Una correlazione tra l’allele 1298C e l’aumento di tossicità indotto da MTX è stato inoltre riportato in un ristretto gruppo di pazienti con artrite reumatoide ed in uno studio condotto su pazienti affetti da disordine infiammatorio intestinale.

Nonostante gli studi clinici disponibili relativamente al polimorfismo A1298C siano ancora pochi, è comunque possibile evincere una correlazione significativa tra le varianti polimorfiche del gene per la MTHFR e la tossicità correlata al farmaco antineoplastico MTX. Pertanto l’identificazione di questo polimorfismo può portare ad un miglioramento della gestione clinica dei pazienti in trattamento con MTX, contribuendo all’identificazio-

ne di una terapia meglio tollerata. L’approccio genomico ha la potenzialità di massimizzare il valore del MTX, permettendo l’individuazione di quei pazienti che possono trarre un reale giovamento terapeutico dal farmaco, senza che siano attese reazioni avverse gravi.

WARFARIN (CYP2C9 430C/T, CYP2C9 1075A/C, VKORC1-1639G)

Il warfarin è un farmaco anticoagulante utilizzato per via orale. Il suo metabolismo è principalmente a carico dell’enzima CYP2C9. Il gene CYP2C9 è polimorfico e due delle sue varianti genetiche CYP2C9*2 (CYP2C9 430C/T; il 14% della popolazione è eterozigote per il polimorfismo), e CYP2C9*3 (CYP2C9 1075A/C; l’11% della popolazione è eterozigote per il polimorfismo) sono state associate a variazioni nell’attività enzimatica. In particolare, la riduzione dell’attività enzimatica può condurre ad accumulo del farmaco con maggiore probabilità di insorgenza di effetti tossici. Pertanto i pazienti portatori di una o di entrambe le varianti del gene necessitano di una riduzione della dose. Inoltre l’attività del warfarin è modulata dalla vitamina K le cui concentrazioni dipendono dall’attività della subunità 1 del complesso vitamina K epossido riduttasi (VKORC1).

Sono stati identificati diversi polimorfismi, tra questi la variante VKORC1-1639G associata alla necessità di ridurre le dosi di warfarin.

CONCLUSIONI

La farmacogenetica consente di identificare variazioni nella struttura dei geni codificanti per proteine coinvolte sia nei processi di farmacocinetica che farmacodinamica. Considerato che queste variazioni possono determinare la manifestazione di effetti tossici anche gravi sarebbe auspicabile che ci fosse una sempre maggiore richiesta di indagini farmacogenetiche per consentire di prescrivere per ogni paziente “il farmaco giusto”.

Bibliografia

1. Frank M, Mittendorf T. Influence of pharmacogenomic profiling prior to pharmaceutical treatment in metastatic colorectal cancer on cost effectiveness: a systematic review. *Pharmacoeconomics*. 2013; 31:215-28.
2. Relling MV, Dervieux T. Pharmacogenetics and cancer therapy. *Nature Reviews* 2001; 1:99-108
3. De Mattia E, Toffoli G. C677T and A1298C MTHFR polymorphisms, a challenge for antifolate and fluoropyrimidine-based therapy personalisation. *Eur J Cancer*. 2009; 45:1333-51.
4. Castaldo P, Magi S, Nasti AA, Arcan-geli S, Lariccia V, Alesi N, Tocchini M, Amoroso S. Clinical pharmacogenetics of methotrexate, *Curr Drug Metab*. 2011; 12:278-86.
5. Schwab M, Schaeffeler E. Warfarin pharmacogenetics meets clinical use. *Thrombosis Hemostasis* 2011 118:2938-2939.

IL RAGIONAMENTO CLINICO TRA INDUZIONE E DEDUZIONE

L'insegnamento di Augusto Murri

Giuseppe Realdi

Professore di Medicina Interna, Padova

Il presente scritto, dedicato nella sua prima parte al pensiero e all'insegnamento di Augusto Murri, riporta per esteso la conferenza tenuta ad Ancona il 4 maggio 2013, su invito del prof. Armando Gabrielli. Esso è completato, nei successivi contributi, con la descrizione del metodo clinico quale oggi viene condiviso da molti studiosi (epistemologi, psicologi cognitivi, medici internisti e di medicina generale) afferenti prevalentemente al mondo inglese e americano. Tale metodo, attualmente insegnato e applicato in Università nazionali e internazionali, contiene, nella sua esposizione teorica, affermazioni e conclusioni che il grande maestro Murri, clinico medico a Bologna, ebbe la genialità di intuire quasi un secolo prima, e di riportare, seppure non in forma sistematica, in molti dei suoi scritti. L'Università Politecnica delle Marche dedicò al grande Maestro un convegno, nel giugno del 2000, e un fascicolo della raccolta "Lettere dalla Facoltà" dedicato appunto a *Il Metodo clinico, oggi - Da Augusto Murri alla Medicina basata sulle Evidenze*¹, organizzati e coordinati a cura di Giovanni Danieli. A tale contributo ho fatto frequente riferimento in più parti del presente scritto.

1. LA GRANDE INNOVAZIONE DI MURRI

Augusto Murri nasce a Fermo nel 1841. Si laurea in Medicina

a Camerino nel 1863 e consegue l'abilitazione professionale a Firenze dove pubblica il suo primo lavoro, dal titolo significativo per la sua successiva carriera professionale e accademica "I fatti sono senza dubbio il fondamento di ogni umano sapere"². Con questo lavoro vince una borsa di studio per l'estero e soggiorna a Parigi e a Vienna, dove frequenta tra gli altri Trousseau, Frerichs e Traube. Tornato in Italia, lavora per alcuni anni come medico condotto nelle Marche e nel Lazio. Nel 1870, Guido Baccelli, direttore della Clinica medica di Roma, ha modo di leggere una sua pubblicazione sugli studi fatti all'estero ("Sulla natura del processo morboso nell'itterizia grave") e lo vuole come suo assistente e poi aiuto in Clinica. Nel 1875, a seguito del conseguimento dell'idoneità in un concorso a cattedra a Torino (dove peraltro giunge terzo), viene chiamato, dall'allora ministro Bonghi, a coprire la cattedra di Clinica medica a Bologna. Nonostante l'iniziale diffidenza degli studenti, dopo la prolusione, tenuta nel 1876, ne conquista le simpatie. Fu anche Rettore dell'università e nel 1902 è festeggiato per il suo 25° anno di cattedra. Qualche mese dopo è travolto da una tragedia familiare che lo porta a interrompere l'insegnamento, manifestando anche l'intenzione di abbandonare l'università. Nel 1905, sollecitato dai suoi al-

lievi, torna all'insegnamento e rimane in servizio fino al 1916, anno in cui viene collocato a riposo. Muore a Bologna nel 1932, tumulato a Fermo³.

All'epoca di Murri, le conoscenze mediche erano scarse: facevano capolino le prime scoperte di biologia, di batteriologia e di chimica, ma ancora non si avevano conoscenze scientifiche delle malattie, né nozioni di fisiologia e di fisiopatologia. Si avevano alcune nozioni di anatomia patologica, ma i rapporti tra processi morbosi e quadri anatomo-clinici erano ai primordi. Ancora non erano nate quelle discipline che avrebbero rivoluzionato le conoscenze in campo medico nel 20° secolo. In quel periodo, la gran parte delle diagnosi era basata esclusivamente su elementi clinici, data la scarsità di indagini di laboratorio disponibili. La diagnosi definitiva era il punto di arrivo di un processo poco logico, e limitato ai rudimentali presupposti scientifici del tempo. Le conoscenze in campo clinico si basavano prevalentemente su pubblicazioni di singoli casi clinici, presentati con scarso rigore metodologico, ma accompagnate da lunghe disquisizioni su dati anamnestici o semeiologici o anatomo-patologici che, letti a posteriori, risultano poveri di logica fisiopatologica se non addirittura inconsistenti. I casi descritti erano spesso classificati in gruppi di una certa omogeneità,

aventi caratteristiche riferibili a categorie astratte, componenti i quadri nosologici. Il caso tipo era riferito come corrispondente alla descrizione teorica, mentre il caso limite era posto al confine tra due classi. La terapia eziopatogenetica era assente. Le malattie erano interpretate come la conseguenza di uno squilibrio di un flusso continuo di quattro umori: sangue, flemma, bile nera e bile gialla. Un rimedio era valido se capace di indurre sintomi tali da restaurare l'alterato flusso umorale. In presenza di febbre, sudorazione e delirio da malaria si raffreddava con salassi. In caso di ostruzione intestinale si induceva il vomito con emetici o diarrea con catartici. Era praticata una medicina eroica: interventi drammatici per obbligare il corpo a riacquistare l'alterato equilibrio umorale. Più grave era la malattia, più eroico era l'intervento³.

Murri intuì che *l'unica vera risorsa che il medico poteva avere era la sua capacità critica, il suo ragionamento e la ricerca logica della spiegazione dei fatti osservati*. Egli era un medico che accomunava due delle doti principali del "fare il medico": la razionalità espressa come critica per ogni decisione medica, diagnostica e terapeutica e la rilevante esperienza clinica acquisita sia nella medicina del territorio (era stato medico condotto), sia nel contesto clinico ospedaliero. Queste esperienze al letto del malato lo avevano reso un profondo conoscitore della medicina clinica, teorica e pratica, che veniva espressa con grande competenza e maestria sia nella professione, sia nell'insegnamento universitario, oltremodo apprezzato dai suoi studenti di Bologna, che avevano modo di ascoltare, affascinati, un docente che parlava per esperienza diretta sul malato e non per sentito dire.

Il suo presentare i casi clinici conduceva per mano il ragionare degli stessi studenti attraverso il metodo induttivo, da considerare a quell'epoca quello maggior-

mente a portata di mano, anche per la mancanza, come si è detto, quasi assoluta di accertamenti di laboratorio che potessero confutare l'ipotesi diagnostica. Unici strumenti disponibili erano l'osservazione, l'esperienza e il ragionamento critico tramite i quali l'ipotesi non poteva che venire verificata, cioè fatta vera.

2. IL METODO CLINICO PROPOSTO DA MURRI

Il pensiero di Murri sui compiti del medico ha, come punto di partenza, una analisi acuta dei difetti della professione medica di allora. Murri afferma innanzitutto che la diagnosi medica è un atto intellettuale. *«Messi davanti ad un uomo ammalato, il nostro obbligo intellettuale è di scoprire il perché dei suoi disordini»*. *«La dote più eccellente per un pratico è la sua critica. Inutile ch'egli abbia pieno di notizie il cervello se non sa misurarne il valore»*. *«E' facilissimo di concluder male, quando si trae la diagnosi da pochi sintomi anzi che da tutti... Bisogna guardare più addentro, non contentarsi di conoscere ciò che ci fu, bisogna sapere ciò che c'è, bisogna cercare, cercare sempre...»*².

I rimedi per evitare questi errori sono essenzialmente tre: osservare, criticare, ragionare.

Osservare: *«un clinico dovrebbe guardare, tastare, ascoltare, percuotere, pesare, misurare, consumare quanti più reagenti chimici che può, applicare congegni meccanici... studiar preparati microscopici, sperimentare sugli animali, fare indagini batteriologiche... Osservare bene, e descrivere gli eventi senza sfomarli colle proprie ipotesi, è una delle più benefiche virtù dello spirito umano»*³

Criticare: *«Nella clinica, come nella vita, bisogna avere un preconcetto, uno solo, ma inalienabile – il preconcetto che tutto ciò che si afferma e che par vero può essere falso: bisogna farsi una regola costante di criticare tutto e tutti, prima di credere: bisogna domandarsi sempre come primo dovere: <perché devo io credere a questo>?»*³

Ragionare: *«Ma come ricostruire il processo morboso? Lo ripeto: ciò è possibile solo colla ragione. L'immaginazione rigorosamente contenuta dalla critica, permette di ricongiungere con un'ipotesi ragionevole le parti empiricamente note. Se il clinico non deve far questo, rinunci allora a comprendere: ma se vuole comprendere, non può fare che così»*³

Su questi tre principi egli tratterà i fondamenti del suo metodo clinico che non si stancherà mai di insegnare ai suoi studenti. Ma un altro aspetto rilevante dell'insegnamento di Murri, anticipatore dell'epistemologia moderna, riguarda la funzione pedagogica dell'errore. L'errore, secondo Murri è inevitabile e tutti i clinici ne commettono prima o poi, e più di uno. Ma contro l'istinto comune che porterebbe a rimediare all'errore, nascondendolo o negandolo, Murri afferma che l'errore è strumento pedagogico potente per accrescere il nostro sapere. Noi impariamo dai nostri errori, come il grande filosofo della scienza Karl Popper qualche decennio più tardi ribadirà continuamente.⁵ *«Errare si! E' una parola che fa spavento al pubblico. Errare a nostre spese? Errare a costo della nostra vita? La meraviglia pare giustissima, l'accusa pare grave! Eppure o avventurarsi al pericolo di un errore, o rinunciare ai benefici del sapere. Non c'è altra strada. L'uomo che non erra non c'è.»*³ Una volta compiuto, l'errore deve essere riconosciuto lealmente e deve essere analizzato in modo da comprendere come l'errore si è formato. Solo da questa analisi potrà scaturire un avanzamento del sapere. Contro l'errore non ci sono ricette infallibili, ma solo la necessità di esercitare sempre una attenta critica.

3. LE TAPPE DEL METODO CLINICO, SECONDO IL PENSIERO DI AUGUSTO MURRI

Il metodo clinico proposto e perseguito con tenacia da Mur-

ri si può definire di tipo osservativo-induttivo^{2,4}. Le tappe di questo procedimento mentale e operativo si possono così proporre, sulla base delle ripetute considerazioni e commenti riportati nelle lezioni raccolte prevalentemente dai suoi studenti e trascritte e pubblicate successivamente, pur nelle reticenze del maestro che non fu mai incline a scrivere i suoi pensieri. Le osservazioni riguardano principalmente il valore delle osservazioni e delle teorie o leggi generali e il problema del loro trasferimento al caso singolo.

a. La prima tappa è l'**osservazione**. Già si è riportato in precedenza l'insistenza di Murri sull'osservazione: partire dal particolare, dai fatti, che vanno osservati con estrema attenzione, con critica e con obiettività, nudi e crudi, con mente sgombra da pregiudizi, come tabula rasa, come lastra fotografica, sulla quale si imprinono i segnali provenienti dai fatti osservati; le osservazioni devono riflettere le cose come stanno, senza venire distorte da alcuna opinione personale. Altre citazioni illuminanti su questa fase fondamentale del processo diagnostico: "Nell'acquisto dei fatti abbiate cura scrupolosa di sceverare i certi da quelli che certi non sono; osservate e per quanto possibile verificate da voi...". "I fatti sono senza dubbio il fondamento di ogni umano sapere"². Tuttavia il rilievo dei fatti non deve essere un atto passivo, valutativo, poiché l'osservazione deve essere volta alla qualità delle osservazioni piuttosto che alla quantità dei rilievi. "Base di ogni conoscenza naturale dev'essere innanzi tutto una analisi dei fatti più accurata che sia possibile. Il veder molto è senza meno ottima cosa, ma è perfettamente inutile se non s'è veduto bene". "Per la natura i fatti sono muti. Essi si lasciano attribuire ciò che piace agli uomini che essi dicano, ma la verità ch'è l'unico loro linguaggio, la rivelano solo quando chi gli interroga è l'umana ragione"².

b. La seconda tappa è la **cri-**

tica. Già sopra abbiamo riportato alcune affermazioni di Murri sulla rilevanza della critica nella diagnosi clinica. Ci possiamo chiedere ora: in che cosa consiste questo "saper vedere"? Come non chiedersi costantemente se il fatto non possa essere messo in dubbio? Solo quando ci si è convinti che l'osservazione resiste all'analisi della critica, allora essa è degna di essere accolta. Dice Murri: "Io ho un preconconcetto...ostinato...ed è di mettere dubbi su tutto... Nei primi anni del mio insegnamento i miei reverendissimi critici mi accusavano appunto di questo: come volete (dicevano) che da costui escano medici pratici, s'egli stesso dubita sempre? Sicuro: io dubito e raccomando di dubitare. Ma dubito fino al momento in cui l'ultima obiezione al giudizio sia stata vinta"^{3,4}.

c. La terza tappa è la **generalizzazione per induzione e la costruzione di ipotesi e teorie**. Dai fatti e dalle osservazioni si passa, grazie all'immaginazione, alla generalizzazione, con formulazione di ipotesi e di leggi generali, sempre guidati dalla critica e dalla ragione. "I fatti ben osservati, tuttavia non sono ancora sufficienti: è necessario saperli usare per costruire ipotesi, prima, e poi teorie. Esistono molti nemici del buon uso delle osservazioni: i preconconcetti, ad esempio. I preconconcetti scientifici possono togliere la serenità dell'osservazione e allora converrebbe raddoppiare in diffidenza. Invece la presunzione passa per dimostrazione!... Quel che non si può lodare infatti è la facilità con cui si danno per dimostrate le cose supposte"^{3,4}.

d. La quarta tappa è la **deduzione per giungere alla diagnosi finale**. Le ipotesi così formulate si applicano al caso clinico in oggetto, con verifica della bontà del trasferimento delle ipotesi al singolo caso clinico. Se le conseguenze previste vengono confermate nel caso in questione, l'ipotesi viene considerata verificata (diagnosi), nel caso contrario viene respinta. Tuttavia anche per questa fase Murri non

Ragionamento che procede dal caso particolare alla formulazione di principi generali
Ragionamento dalle osservazioni dei fatti (ciò che osservo) alle ipotesi (che formulo) e che trasformo in leggi generali
Ragionamento da elementi specifici e singoli a generalizzazioni
Forward reasoning: ragionamento in avanti
Forward chaining: collegamento in avanti o prospettico
Ragionamento dal basso all'alto

Tabella 1. Procedimento o ragionamento induttivo

lesina perplessità e trabocchetti. "La deduzione è meravigliosamente utile, ma anche pericolosa. In Biologia le leggi bene assodate, le quali permettono di dedurre con tranquillità, sono molto poche. Le leggi devono esserci di certo, perché la materia è sottoposta sempre e dovunque a leggi. Ma nei viventi il loro dominio è così intricato, che il trarre dai fenomeni una formula semplice, dalla quale poi dedurre delle conseguenze, è il più spesso impossibile"^{3,4}. In questo percorso infatti, dall'osservazione alla generalizzazione (procedimento induttivo – tabella 1) e dalla generalizzazione all'applicazione (procedimento deduttivo – tabella 2), questo secondo cammino di ritorno non è, secondo Murri, meno arduo, né meno irto di difficoltà teoriche e pratiche di quanto non sia quello di andata. La prima difficoltà è l'impossibilità di costruire leggi universalmente valide. Dice Murri: "Io non dico che una teoria spieghi e per tutto e per sempre: essa è un espediente transitorio del nostro spirito, che ci serve per subordinare a una idea sola tutti i fatti relativi"². "Tutte le nostre verità sono concetti relativi allo stato delle nostre cognizioni di fatto: e se la più universale legge della materia è la sua costante instabilità, si potrebbe anche dire che la migliore dote dello spirito scientifico è la sua

Ragionamento che partendo da un principio generale deduce una possibile spiegazione di un caso particolare
Tale deduzione è un tentativo di spiegare il caso particolare, alla luce della legge generale: pertanto è una ipotesi formulata sui fatti osservati
Ragionamento dai principi o leggi ai casi singoli
Ragionamento dall'universale al particolare
<i>Backward reasoning</i> : ragionamento a ritroso
Collegamento o procedimento a ritroso o retrospettivo
Ragionamento dall'alto al basso

Tabella 2. Procedimento o Ragionamento ipotetico-deduttivo

permanente mutabilità”². In queste parole Murri afferma, verosimilmente per primo nel mondo della scienza, il concetto di fallibilità di ogni legge scientifica e la falsificabilità di ogni risultato sperimentale, anticipando di alcuni decenni il pensiero di Popper, pubblicato in “Congetture e confutazioni” sulla fallibilità della scienza⁵.

Ma c'è un altro problema che interferisce nel trasferimento al paziente dei risultati degli studi epidemiologici: la variabilità individuale. “Sappiamo noi forse perché in uno (tifoso) tutta l'evoluzione di questa malattia si compie in 14 giorni, mentre in un altro dura un mese e poi recidiva una seconda, una terza volta o più?... sappiamo perché in qualcuno la funzione cerebrale è poco turbata, mentre in un altro i disordini vi si manifestano e sembrano diventare causa immediata di morte?... Oh! l'enumerazione delle incognite non finirebbe più. Come dunque fare un calcolo preventivo sull'ignoto?”³. In sostanza, Scandellari, nel suo articolo “Augusto Murri e il suo pensiero metodologico”, commenta le osservazioni sopra citate di Augusto Murri con questa conclusione¹: “bisogna guardarsi dalla persuasione che le conoscenze possano essere facilmente trasformate in ricette per tutti gli usi”, commento questo che

ben si addice all'Evidence Based Medicine (EBM), la quale ha suscitato da parte di molti clinici le medesime perplessità di quelle riferite da Murri a proposito della variabilità individuale di ogni manifestazione morbosa e correttamente commentate da Scandellari.

E ancora, sempre Murri: “Una delle tendenze antiche, ch'io però combatto sempre più, perché molti moderni le propugnano senz'avvedersene, è quella degli aforismi e delle regole nette e precise. Questa specie di esperienza medica arieggia assai quella popolare della filosofia dei proverbi e perciò trova molto favore. E' certo che il condensare in poche parole una serie di osservazioni è utile per tutti, massime per chi deve imparare. Ma c'è anche un gran pericolo, in tutte le formule generali, perché non ce n'è una, che resista a tutte le prove” ... “E' sì necessario allora conoscere, studiare, aiutarsi e servirsi, se occorre, delle conoscenze che la ricerca scientifica e la ricerca clinica forniscono, al fine di trovare i rimedi più adatti al singolo paziente. Il che significa capire il paziente come soggetto malato, non come individuo classificato con la semplice attribuzione di un'affezione morbosa. L'indicazione del rimedio nasce in noi dopo che abbiamo fatto l'analisi del malato, non dopo che abbiamo dato un nome collettivo al processo che l'affligge”^{3,4} “Noi non vi mandiamo – diceva Murri ai suoi studenti – a fare i pratici con una bella raccolta di sapientissime ricette... La ricetta deve venirvi alla penna dopo che avrete capito qual è la condizione presente del vostro malato, qual è il pericolo maggiore che lo minaccia, e qual è l'espedito che voi escogitate per evitarlo... Inrandum est in rerum natura; ma non come coloro che pensano al processo in genere e credono o sembrano credere che in natura ci sieno delle cose uguali... Bisogna sviscerare prima di tutto l'individuo per vedere se le condizioni sono le stesse e allora finalmente prescrivere”³. E infine Murri conclude il suo insegnamento affermando un concetto

estremamente attuale, anche se ampiamente disatteso: “Il segreto per riuscire nell'esercizio della medicina non sta nell'acquisto di un gran sapere, né nell'aver veduto un gran numero di malati. Queste sono due condizioni certamente utilissime; ma il più essenziale sta nel loro intermedio, ossia nella facoltà d'applicare le nozioni acquisite ad ogni singolo caso clinico”³.

Tornando al metodo proposto da Murri è opportuno sottolineare ancora alcune affermazioni del maestro. Citando il suo maestro Baccelli egli scrive «La diagnosi esatta è la sovrana potenza del clinico, perché la diagnosi esatta è la somma necessità della cura» E ancora: “La diagnosi esatta non nasce da qualche capacità divinatoria, ma dall'essere in grado di ragionare correttamente. Lo stesso vale per l'occhio clinico o occhio medico: la facoltà rara di veder, rapidamente e rettamente, le relazioni dei fatti clinici e di giungere per una logica analisi a svelare la loro recondita origine. La logica non è un lusso in nessuna cosa. Un organismo malato non è per la mente umana se non un problema di natura, che vuol essere investigato come tutti gli altri. E a tale scopo è necessaria la logica. Diagnosticare vuol dire essenzialmente riconoscere e ri-conoscere è cosa ben diversa dal conoscere. Il medico è lo scienziato dell'individuale. Il medico migliore è quello che cura il malato e non la malattia. Il saper fare ipotesi è la prima facoltà del medico”². Questa affermazione di Murri lo pone come antesignano in campo clinico e diagnostico nel sostenere l'esigenza logica di procedere nel ragionamento clinico mediante la formulazione di ipotesi diagnostiche.

4. RAGIONAMENTO INDUTTIVO E RAGIONAMENTO DEDUTTIVO NEL PENSIERO DI AUGUSTO MURRI

Murri è stato indubbiamente un propugnatore del metodo induttivo, come anche sottolineato da alcuni grandi clinici ed epistemologi italiani, vissuti nei decenni successivi a lui.

Così Antonio Gasbarrini: Murri, *un apostolo del metodo induttivo*; Giuseppe Giunchi: *il metodo di Murri è sostanzialmente induttivo*; Cosmacini e Rugarli: *Murri fu un convinto assertore del metodo induttivo*; Vito Cagli: *L'induttivismo non fu in Murri assoluto e totale. Egli ebbe anche la consapevolezza dei limiti del puro induttivismo e manifestò chiare aperture al metodo ipotetico-deduttivo*.² Potremmo pertanto concludere, anche alla luce dell'ultimo commento di Cagli, che Murri fu sì un induttivista, ma critico dell'induttivismo, come lo dimostrano alcune sue affermazioni, commentate alla luce delle conoscenze epistemologiche attuali.

Scrivendo Murri (in corsivo note dell'Autore): "... l'unica conseguenza logica sarebbe di ricercare per ogni malato tutti i fatti della vita, dal primo vagito all'ultimo gemito della malattia (pertanto osservare bene con mente libera, come *tabula rasa*, come *lastra fotografica*). A quest'ideale noi cerchiamo di avvicinarci nella compilazione delle storie della clinica, benché qui, come da per tutto, la realtà non possa raggiungere la perfezione dell'idea ...

...E allora, in luogo della via diritta (cioè *la via induttiva*), ci è forza prendere le scorciatoie (cioè *la via ipotetico-deduttiva*). Ma come fare, perché il precetto fondamentale (*quello dell'osservazione e della mente come tabula rasa*) non sia offeso? ...

Noi facciamo quello che tutti gli uomini, consapevoli o inconsapevoli, fanno: concepiamo una ipotesi (*sulla base di una pre-conoscenza*)⁵ e la mettiamo alla prova (*precursore di Popper*)⁶, ricercando i fatti che le spetterebbero (*contenuto informativo dell'ipotesi, proposto da Popper*)⁶; quindi ricerchiamo quelli in ispecie, non tutti in genere. Se non troviamo quelli, ci accorgiamo che l'ipotesi non è giusta e l'abbandoniamo; e allora ne facciamo una seconda, una terza, un'altra, finché non tro-

viamo quella colla quale i fatti stanno pienamente d'accordo. Il cammino è senza confronto più breve (*si riferisce sempre alla via ipotetico-deduttiva*). Ma si dirà che (*..questa via più breve..*) non è senza pericoli.

Certo: questa via delle scorciatoie (*via ipotetico-deduttiva*) è men sicura della via maestra (cioè *la via induttiva*), appunto perché avendo già nella mente una visione (*conoscenza, teorie, mondo 3 di Popper*)⁶, la facoltà d'osservare i fatti non è più quell'ideale lastra fotografica (*tabula rasa*), la quale non ha che da fissare le impressioni. Ma, s'anche fosse possibile una mente senza visioni ipotetiche (cioè *senza conoscenze o teorie, e quindi anche se non accettassimo la via ipotetico-deduttiva*), non sarebbe praticamente possibile l'applicazione rigorosa del canone empirico (*cioè l'osservazione rigorosa dei fatti, e quindi l'induzione delle ipotesi, data l'impossibilità di raccogliere tutti, e proprio tutti, i fatti*)²”.

Pertanto si può affermare che in Murri vi sia stata per così dire una tenace avversione a tutto ciò che, al suo tempo, era considerata esperienza, conoscenza, o teorie presenti nella mente, perché tutto ciò era considerato pericoloso e fuorviante (e in realtà questo settore di conoscenza pre-costituita era, ai tempi di Murri, spesso commisto a magia e a superstizione, inficiato di astrattismi mitici, se non di ciarlataneria) e fonte pertanto di errori causati da un soggettivismo contrario alla neutralità dei fatti, i quali invece si possono evincere, secondo Murri, soltanto da una attenta e critica osservazione asettica. Per questo si può dire che Murri fu sì un induttivista, ma critico dello stesso induttivismo e fortemente nostalgico per così dire del metodo ipotetico-deduttivo!

Allo stato attuale delle conoscenze, è ampiamente condivisa oggi la convinzione, su base razionale, che il ragionamento

induttivo non presenta validità, né sul piano logico, né su quello epistemologico. Inoltre esso rischia di condurre a una forma di autoritarismo e di dogmatismo. Ciascuna autorità costituita (civile, politica, sociale, partitica, religiosa, scientifica, didattica) può essere fortemente tentata a costruire (indurre) proprie leggi “ad personam”, a partire da singole situazioni particolari, anche precarie, ed elaborare norme e leggi da imporre poi alla comunità, costringendola ad osservarle anche con la forza, come già sta attualmente accadendo, ad esempio in nome della democrazia! E' una specie di “ipxe dixit” !

Tuttavia è anche da dire che il procedimento induttivo è un tipo di ragionamento che ha caratteristiche simili al nostro modo quotidiano di ragionare e di prendere decisioni, come i recenti contributi di psicologia cognitiva hanno dimostrato. Questo modo di ragionare è proprio dell'intuizione e si avvale di esperienze memorizzate nella mente in reti semantiche rapidamente evocabili (“pensieri veloci”), mentre il ricorso al ragionamento ipotetico-deduttivo sarebbe riservato a situazioni complesse del vivere quotidiano e a decisioni che si allontanano dalla normalità (“pensieri lenti”), individuando peraltro processi psicologici di elaborazione della decisione ben diversi da quanto riportato nella formazione del ragionamento osservativo-induttivo⁷.

L'eredità di Murri è stata duplice: di tipo logico-metodologico e di tipo formativo-educativo

Murri ha avuto l'enorme merito di **introdurre nella pratica clinica la logica e la critica**. Egli ha individuato nel ragionamento clinico lo strumento fondamentale del procedimento diagnostico. Egli è stato un antesignano del metodo clinico. Pur affermando il procedimento induttivo, ne ha visto i limiti e ha intuito i vantaggi del procedimento ipotetico-deduttivo,

precorrendo il pensiero e l'epistemologia di Karl Popper. La sua predilezione per il metodo induttivo era certamente legata alla mancanza, all'epoca, di conoscenze scientifiche sulle malattie e di strumenti diagnostici adeguati per falsificare o verificare le ipotesi diagnostiche.

L'attualità del suo metodo è rilevante. Egli ha avuto formidabili intuizioni precorrendo l'epistemologia moderna di oltre mezzo secolo. Infatti Murri ha avuto il merito incomparabile di focalizzare l'attenzione dei medici su vari aspetti del ragionamento clinico e della decisione medica tuttora pienamente validi e ripresi, anche con studi sperimentali, dall'epistemologia e dalla metodologia medica di questi ultimi anni. Gli elementi discussi da Murri e che meritano di essere ricordati si possono riassumere: la fallibilità delle scienze; la variabilità individuale dei malati; l'impossibilità di avere leggi universalmente valide, quindi i limiti della scienza; l'osservazione clinica, attenta e critica, meglio definita in tempi recenti come percezione e intuizione; l'importanza di riconoscere i problemi del paziente, a partire da quelli più urgenti; la necessità di proporre ipotesi diagnostiche da verificare successivamente alla luce dei fatti; il ricorso continuo alla critica, cioè l'uso della razionalità come facoltà universale di condivisione delle osservazioni e della diagnosi; la possibilità di errori nel ragionamento clinico (più recentemente chiamati: *chiusura precoce, ancoraggio, fissità, mancata raccolta dei dati, errata interpretazione dei dati, ecc*); il considerare le conoscenze non come ricette da cucina, da utilizzare acriticamente, ma come acquisizioni che vanno ponderate, adattate e applicate al singolo paziente, nell'esclusivo interesse del malato

Enorme altresì è stato il suo impegno e il suo contributo **nella didattica e nella formazione medica**. Per tutta la vita Murri

ritenne che il suo compito più importante fosse quello di formare buoni medici. Il clinico, egli scriveva, ha un compito modesto, ma importante: «deve sforzarsi di dare alla società dei medici, che facciano per i malati il meglio che umanamente sia possibile». Murri era contrario alle soluzioni precostituite, ad ogni «facilismo». La diagnosi, diceva, è il frutto di una completa fedeltà alle regole della logica e della metodologia, unita ad una grande capacità immaginativa.

5. DA MURRI AD OGGI

Nella seconda metà del 20° secolo si è assistito a un enorme sviluppo della conoscenza scientifica, con un succedersi inverosimile di scoperte e di applicazioni alla medicina. Anche la filosofia della scienza e le scienze sociali hanno compiuto decisivi passi avanti sul terreno della razionalità e della condivisione delle scoperte e della loro applicazione alla realtà. Nel campo dell'epistemologia e della filosofia della scienza si deve soprattutto a Karl Popper la proposta di contributi significativi che hanno messo in crisi le concezioni precedenti⁶. La Ricerca scientifica si è proposta come attività umana volta prioritariamente alla soluzione di problemi. Tale soluzione si estrinseca con la proposta di ipotesi di soluzione, che vengono messe alla prova sulla base delle conseguenze osservabili nei fatti e derivanti dalle teorie scientifiche. Il ragionamento di tipo osservativo-induttivo non esiste, né su base logica e neppure su base epistemologica: cioè non si può derivare conoscenza e teorie scientifiche sulla base della semplice osservazione dei fatti. *I fatti sono fatti perché sono stati fatti!*⁸ I fatti puri non esistono. L'osservazione fine a se stessa non esiste. La realtà viene percepita e conosciuta nella misura di un confronto con quanto già si conosce, con quanto già è

presente nella mente dell'uomo! Questo confronto, o scontro, determina il nascere di un problema, definito come una situazione per la quale non esiste una soluzione pre-costituita e che la mente umana tende automaticamente a cercare e proporre. La mente umana infatti è portata automaticamente a cercare una soluzione, per una necessità di tipo psicologico. Questa si chiama ipotesi di soluzione. La psicologia cognitiva chiama questo procedimento intuizione, e lo riferisce alla rete semantica di conoscenza, pattern, modelli, già presenti nella nostra mente, acquisiti fin dalla nascita nel contesto di vita e dall'esperienza. La teoria dei due sistemi di conoscenza proposta da Daniel Kahneman, premio Nobel nel 2002⁷, ha contribuito a fornire una spiegazione alla modalità di conoscenza della realtà e alla conseguente presa di decisioni e ha fornito un utile punto di riferimento per comprendere le modalità di ragionamento del medico e le sue decisioni diagnostiche e terapeutiche, come sarà descritto in dettaglio nei contributi dedicati al ragionamento clinico e al processo decisionale.

Bibliografia essenziale

1. Il Metodo clinico, oggi. Da Augusto Murri alla Medicina basata sulle Evidenze. Lettere dalla Facoltà. Anno III – n. 7-8; Luglio-Agosto 2000. Bollettino della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Ancona
2. Murri A. Dizionario di Metodologia Clinica. A cura di Massimo Baldini e Antonello Malavasi. Antonio Delfino Editore, Roma, 2004
3. Murri A. Lezioni di Clinica Medica 1883-1884. Il lavoro editoriale. Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Ancona, 2001
4. Murri A. Lezioni di Clinica Medica. Il problema del metodo in Medicina e Biologia. A cura di Luigi Fiume. Piccin Editore, Padova 1985
5. Popper KR. Congetture e confutazioni. Il Mulino editore, Bologna 1972
6. Popper KR. Poscritto alla Logica della scoperta scientifica. Il Saggiatore, Milano 2009
7. Kahneman D. Pensieri lenti e veloci. Oscar Mondadori, Milano 2011
8. Antiseri D. Come si ragiona in filosofia. La Scuola, Brescia 2011

LA DIAGNOSI PRECOCE DEL CARCINOMA ORALE

Gli ausili tecnologici hanno mantenuto le aspettative?

Andrea Santarelli, Marco Mascitti, Maurizio Procaccini

Clinica Odontostomatologica

Dipartimento di Scienze Cliniche Specialistiche e Odontostomatologiche

Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Politecnica delle Marche

Il carcinoma orale rappresenta la più diffusa neoplasia maligna del cavo orale, rappresentando più del 90% di tutti i tumori di tale distretto¹. Esso, legato a fattori di rischio quali fumo, alcool ed HPV, originando dall'epitelio di rivestimento, può manifestarsi in qualsiasi zona della bocca e può essere preceduto, nella metà dei casi, da una lesione mucosa detta potenzialmente maligna, che presenta una elevata probabilità di evoluzione in carcinoma.

I dati epidemiologici indicano che questa è una patologia neoplastica tutt'altro che rara, essendo per incidenza all'ottavo e al diciassettesimo posto rispettivamente per gli uomini e per le donne. Inoltre, negli ultimi anni è stato registrato un trend in continuo aumento nella sua incidenza, un abbassamento dell'età media di insorgenza, con un drammatico aumento di pazienti sotto i 45 anni, ed un maggior interessamento della popolazione femminile.

A livello mondiale, i dati epidemiologici del 2015 riportano 324.000 nuovi casi di carcinoma orale e circa 157.000 decessi per tale neoplasia; nel nostro Paese sono stati riportati quasi 4000 casi nel 2015, mentre 1614 persone sono morte a causa di questa neoplasia, corrispondenti a un decesso ogni 6 ore².

La mortalità dei pazienti affetti da cancro orale è in assoluto tra le più alte ed è inspiegabilmente stabile da oltre 20 anni, contrariamente a quanto è avvenuto per molti altri tumori maligni, per i quali si è recentemente osservato un incremento delle percentuali di sopravvivenza. Attualmente, la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti affetti da carcinoma orale è inferiore al 50%, ma può scendere fino al 15% nei casi avanzati loco-regionali. A dispetto dei progressi registrati negli ultimi 30 anni nelle specifiche terapie chirurgiche, radioterapiche e chemioterapiche, sebbene estremamente costose in termini economici e biologici, non sono molto efficaci nel medio-lungo termine. Ciò è spiegabile dal fatto che la diagnosi viene spesso effettuata in uno stadio avanzato della malattia, riducendo drasticamente l'aspettativa di vita, dato che circa l'80% dei pazienti in stadio III e IV muore nei primi 5 anni. Al contrario, solo se il carcinoma orale è diagnosticato in fase precoce, la sopravvivenza a 5 anni raggiunge circa l'80-90%³.

Tuttavia, può essere difficile rilevare il carcinoma orale nelle fasi precoci, poiché non solo sono relativamente asintomatici, ma possono anche presentare cambiamenti molto sottili

dell'epitelio che li rendono difficili da visualizzare con il semplice esame ispettivo orale, che rimane tuttavia il gold standard per lo screening di tali lesioni, seguito dalla biopsia ed esame istopatologico per l'accertamento diagnostico.

Con l'obiettivo di risolvere tali problematiche ed aumentare il tasso di diagnosi precoci del carcinoma orale, la ricerca tecnologica in tale ambito ha riscoperto, implementandole, ben note metodiche (come la citologia), o proposto nuovi dispositivi capaci di evidenziare le proprietà ottiche dei tessuti.

CITOLOGIA COMPUTER-ASSISTITA

Negli ultimi due decenni l'accuratezza dell'analisi citologica è migliorata con l'avvento dell'analisi computerizzata, della citologia liquida e delle analisi molecolari accessorie⁴.

OralCDx® è una tecnica computer-assistita di "biopsia transepiteliale" orale, presentata come un dispositivo potenzialmente capace di accertare i casi di carcinoma orale (fig. 1).

Questo dispositivo utilizza un piccolo brush di nylon per raccogliere campioni di cellule da un'area sospetta, i quali saranno poi inviati per l'analisi computer-assistita.

La raccolta dei campioni è

semplice, può essere effettuata alla poltrona odontoiatrica, provoca poco o nessun dolore e/o sanguinamento e non richiede alcuna anestesia. Il brush viene applicato sulla lesione, e poi ruotato, con una pressione costante, da cinque a dieci volte, fino ad ottenere un'area con un sanguinamento puntiforme o una leggera abrasione superficiale. In questo modo si garantisce la raccolta di cellule epiteliali dello strato basali. Dopo essere state fissate su un vetrino, le cellule raccolte vengono inviate ad un laboratorio, ed una volta colorate con il test di Papanicolaou modificato, uno scanner computer-assistito acquisisce le immagini. Le immagini sono analizzate da un sistema di elaborazione basato sulle reti neurali, appositamente progettato per rilevare cellule del cavo orale cancerose e precancerose, e che può classificarle in base ai loro criteri di atipie, come la cheratinizzazione e le alterazioni morfologiche^{4,5}.

I campi contenenti cellule anormali vengono quindi selezionati per essere sottoposti all'attenzione del patologo che, sulla base di tre possibili risposte: "negativo" (o benigna), "positivo" (prova cellulare di displasia epiteliale o carcinoma) o "atipico" (anormali cambiamenti epiteliali significato diagnostico incerto), può presentare una proposta di ulteriori procedure per il clinico^{4,5}. In presenza di cellule sospette neoplastiche, viene inviata una stampa dell'immagine delle cellule anormali e la relazione scritta del patologo con la raccomandazione di confermare tale risultato positivo mediante biopsia incisionale.

Il principale limite relativo a questa tecnica è rappresentato dalla presenza di possibili falsi negativi. È possibile ridurli abbinando la brush biopsy ad altre tecniche, quali la citomorfologia quantitativa, l'analisi del contenuto del DNA nucleare, l'identificazione immunoisto-



The ADA Council on Scientific Affairs' Acceptance of OralCdx Computer-Assisted Brush Biopsy Analysis Method is based on its finding that the product is an effective adjunct to the oral cavity examination in the early detection of precancerous and cancerous oral lesions, when used as directed. All OralCdx 'atypical' and 'positive' results must be confirmed by incisional biopsy and histology to completely characterize the lesion. Persistent lesions, even with negative results, must receive adequate follow-up evaluations.

Figura 1. Pubblicità da parte dell'American Dental Association che invita a sottoporsi al test con OralCdx per la diagnosi precoce di carcinoma orale

chimica dei marcatori tumorali, le mutazioni del gene p53, l'analisi morfologica combinata e la FISH, le alterazioni epigenetiche, l'instabilità genomica, la perdita di eterozigosi e l'instabilità dei microsatelliti⁴.

SISTEMI DI RILEVAMENTO BASATI SU DISPOSITIVI OTTICI

I sistemi di rilevamento ottici sono dei presidi e/o tecniche sviluppati per migliorare la diagnosi precoce del carcinoma orale sfruttando le proprietà che i cambiamenti strutturali e metabolici producono a livello della mucosa durante la carcinogenesi. Nello specifico, quando sono esposti a diversi tipi di luce o energia, i tessuti tumorali danno luogo a profili distinti di assorbimento e rifrazione⁶. Questi sistemi possono essere essenzialmente divisi in due gruppi in base alla capacità di sfruttare la riflettanza e/o autofluorescenza tissutale.

Tra i primi, il ViziLite® è il sistema più conosciuto, capace di utilizzare la chemiluminescenza tissutale. Il rationale si basa sul fatto che le cellule epiteliali neoplastiche tendono ad avere un rapporto nucleo-citoplasmatico alterato. La disidratazione effettuata con acido

acetico mette in risalto questa aumentata densità nucleare, conferendo un aspetto biancastro ("acetowhite") ai tessuti. Questo fenomeno può essere ulteriormente amplificato sostituendo l'illuminazione convenzionale con una diffusa chemiluminescente blu-bianca. In questo modo, l'epitelio normale assume una tonalità blu, mentre le lesioni "acetowhite" appaiono distintamente bianche.

Gli studi miranti a valutare l'accuratezza della metodica ne hanno analizzato le prestazioni come ausilio diagnostico in pazienti che avevano lesioni del cavo orale e non come ausilio all'esame orale nello screening della popolazione generale⁵.

Gli studi trasversali iniziali hanno coinvolto solo pazienti con lesioni della mucosa già precedentemente identificate all'esame obiettivo. Questo spiega l'elevata sensibilità (100%) riportata da questi studi; al contrario, gli altri valori di accuratezza sono risultati inconsistenti (bassa specificità e basso valore predittivo positivo)^{5,6}. Sebbene alcuni parametri visivi della lesione, come la luminosità, la nitidezza dei margini e la visualizzazione della struttura di superficie, siano migliorati rispetto al solo esame

orale, la metodica non è risultata di ausilio nell'individuazione complessiva di lesioni orali maligne e premaligne precedentemente non identificate⁵⁻⁷.

Pertanto, al fine di ridurre il numero di falsi positivi, è stata proposta l'aggiunta del blu di toluidina, un colorante vitale metacromatico che si lega al DNA mitocondriale delle cellule in attiva replicazione. L'aggiunta del colorante ha migliorato la specificità ed i valori predittivi positivo e negativo di ViziLite®, anche se ad oggi i dati sono ancora troppo esigui per dare una validazione definitiva a tale combinazione.

Un altro gruppo di sistemi di rilevamento ottico per la diagnosi precoce di lesioni orali pre-maligne e maligne è rappresentato dalle nuove tecniche basate sulla valutazione dell'auto-fluorescenza. Il sistema VELscope® è un dispositivo multiuso portatile attraverso il quale il medico può eseguire visivamente una scansione della mucosa al fine di identificare i cambiamenti nella fluorescenza dei tessuti⁵ (fig. 2).

Tutti i tessuti, per la presenza naturale di cromofori fluorescenti, detti fluorofori, all'interno delle cellule, hanno la tendenza a brillare al buio (fluorescenza). La fluorescenza può essere spontanea (auto-fluorescenza) o indotta dall'applicazione di una fonte di luce sensibilizzante. Il pattern riflettente e assorbente della fluorescenza delle mucose è variabile tra i diversi siti del cavo orale, ed è influenzata da diverse condizioni.

All'autofluorescenza, la mucosa orale normale appare verde, mentre le lesioni displastiche appaiono scure rispetto al tessuto sano circostante.

Questa differenza è spiegata da cinque cambiamenti fenotipici che coinvolgono la fluorescenza epiteliale e stromale con la progressione della displasia:

1) decomposizione della matrice, dovuta alla scomparsa dei

ponti di collagene;

2) riduzione della fluorescenza del FAD, a seguito dell'aumentata attività metabolica epiteliale;

3) neoangiogenesi correlata alla progressione della lesione, che determina un aumento del flusso ematico (aumentato assorbimento a 410 nm);

4) aumentato scattering nucleare, con conseguente riduzione della fluorescenza epiteliale;

5) ispessimento dell'epitelio.

L'esposizione a spettri di emissione di luce blu (400-460 nanometri) può massimizzare la perdita di fluorescenza, suggestiva delle lesioni pre-ma-

fluorescenza, sostanzialmente verde, che viene riemessa condividendo lo stesso asse ottico. Questo riduce la variabilità inter e intra-operatore, poiché la luce viene osservata con la medesima angolazione di eccitazione ed emissione. Se, infatti, l'operatore usasse una fonte di luce separata per illuminare il tessuto, si avrebbe una mancata collinearità tra luce incidente e riflettente, che potrebbe facilmente introdurre variabilità tra due differenti operatori o tra due differenti osservazioni effettuate dallo stesso operatore.

Gli studi preliminari volti ad utilizzare il VELscope® sono

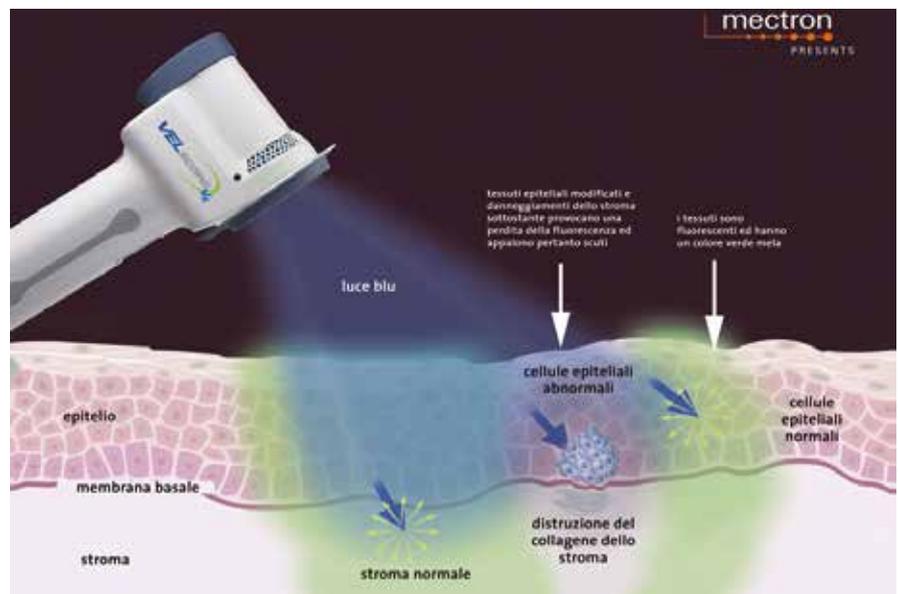


Figura 2. Schematizzazione funzionamento Velscope

ligne e maligne, potendo facilitare l'individuazione di lesioni non rilevabili con l'esame obiettivo convenzionale, eseguito sotto luce normale bianco incandescente⁵.

Con la visualizzazione diretta della fluorescenza, la mucosa orale sana mostra diverse sfumature di verde chiaro, mentre il tessuto patologico è caratterizzato da una perdita di fluorescenza e appare di un colore che va dal verde scuro al nero.

Un aspetto degno di nota è la collinearità dei percorsi ottici di eccitazione ed emissione: la luce blu che illumina la mucosa e la

stati incoraggianti nella valutazione di pazienti con lesioni displastiche e OSCC, mostrando buoni valori di accuratezza (sensibilità 97-100%, specificità 78-100%, valori predittivi positivo 66-100% e negativo 86-100%)^{5,6}. Ma una recente revisione della Letteratura della Cochrane riguardante i test diagnostici per il carcinoma orale e le lesioni potenzialmente maligne ha evidenziato come tali dispositivi ottici siano gravati da una bassa specificità (58%) e quindi da un numero elevato di falsi positivi⁸.

Inoltre, il VELscope® si è

dimostrato utile sia nel determinare i margini delle lesioni premaligne, che nell'ottenere margini di escissione del tumore più sicuri, aprendo la strada ad un possibile utilizzo nel management chirurgico⁶. Tuttavia, non ci sono studi che hanno dimostrato l'utilità di VELscope® come ausilio diagnostico in lesioni maligne o premaligne in pazienti a basso rischio o come strumento di screening⁹.

Pertanto, è necessario eseguire studi multicentrici controllati, sia su pazienti a rischio di carcinoma orale che soggetti non a rischio, e con operatori sanitari esperti in lesioni orali e non, poiché in un recente studio

modificazioni biochimiche e morfologiche cellulari possono essere visivamente identificate eccitando il tessuto con una luce multi-spettro. Anche se fortemente concentrata, la luce bianca può essere considerata leggermente migliore per la visualizzazione delle lesioni orali rispetto alle classiche luci incandescenti operatorie. La luce bianca non può essere usata da sola, poiché risulta difficile distinguere le lesioni precancerose da quelle con infiammazione, o da altre condizioni benigne che appaiono clinicamente simili¹⁰. Di conseguenza, il dispositivo utilizza anche le luci viola e verde-giallo per

studi per determinare l'efficacia dei sistemi multi-spettro quali Identafi®.

La ricerca di nuove tecnologie volte a migliorare la visualizzazione dei tessuti in vivo ha portato allo sviluppo di diverse metodiche, una delle quali è l'imaging a banda stretta (NBI). La NBI è una tecnica endoscopica che fornisce in tempo reale "on demand" un miglioramento dell'immagine ottica della mucosa, della sua struttura superficiale e della morfologia vascolare sottomucosa. La tecnologia utilizzata sfrutta il concetto che lega la lunghezza d'onda della luce alla profondità di penetrazione della stessa¹¹, e utilizza dei filtri ottici applicati alla luce bianca che restringono l'ampiezza della banda della luce trasmessa. In modalità NBI, i filtri ottici assorbono la trasmissione della luce, fatta eccezione per due bande nello spettro del blu e del verde. La luce blu, tra 400 e 430 nm, corrisponde allo spettro del picco di assorbimento dell'emoglobina, e può quindi evidenziare i pattern del letto capillare e del circolo capillare interpapillare (CCI) a livello della mucosa superficiale, facendoli apparire marrone. I vasi sanguigni di maggiori dimensioni, posti più in profondità, sono evidenziati dalla luce verde tra 525 e 555 nm, ed appaiono di color ciano¹¹.

Un Charge Coupled Device (CCD) sulla punta dell'endoscopio cattura la luce riflessa e la utilizza per produrre un'immagine colorata NBI, che viene infine visualizzata su un monitor. La commutazione tra la modalità standard e la modalità NBI viene eseguita semplicemente premendo un pulsante sul Videoescopio, sulla videocamera o sulla console di monitoraggio. L'endoscopia ad ingrandimento, che può intensificare i cambiamenti morfologici e cromatici della mucosa e consentire la visualizzazione più chiara di strutture microvascolari, è attuabile anche con i sistemi NBI

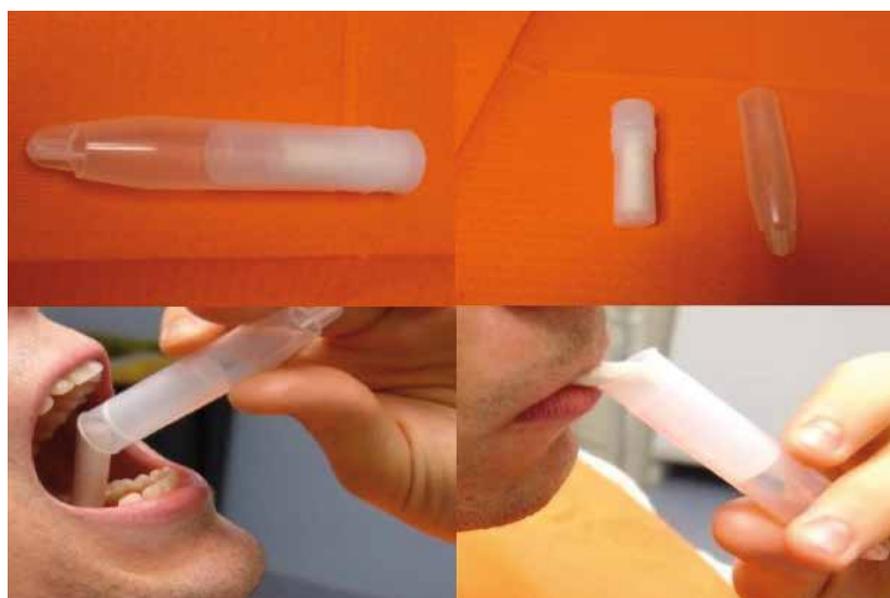


Figura 3. Sistema di raccolta salivare standardizzato tramite Salivette®

si è visto come l'uso di ViziLite® o VELscope®, insieme a un convenzionale esame di screening per le lesioni considerate clinicamente innocue, non è stato utile a identificare casi di displasia o di carcinoma orale⁹.

Uno dei più recenti sistemi di intercettazione del cancro orale immessi sul mercato è Identafi®. Identafi® utilizza sia l'autofluorescenza ottica che la spettroscopia di riflettanza, oltre alla tradizionale luce bianca, per intercettare le lesioni pre-maligne e l'OSCC. Il rationale di questo strumento si basa sul fatto che le aree con

il rilevamento delle variazioni rispettivamente della fluorescenza e riflettanza, rendendo così possibile localizzare le aree di tessuto malato. Dal momento che i tessuti displastici e tumorali esposti ad una luce con lunghezze d'onda tra 330 e 470 nm hanno una minore intensità di fluorescenza blu-verde rispetto ai tessuti normali¹⁰, questi dovrebbero apparire di colore marrone scuro o nero quando sono esposti alla luce violetta di 405 nm emessa da Identafi®.

Tuttavia i dati presenti in Letteratura sono ancora limitati e sono necessari ulteriori

commercialmente disponibili¹¹. Gli endoscopi sequenziali NBI rosso-verde-blu possono ingrandire le immagini fino a 80 volte e consentono di ottenere immagini più chiare, mentre gli endoscopi CCD a colori sono accoppiati con zoom digitali a 1,2 e 1,5 ingrandimenti. Entrambi sono in grado di mantenere un'eccellente risoluzione anche quando la punta dell'endoscopio si avvicina alla mucosa, fino a 2 mm dalla superficie.

Poiché l'angiogenesi è un fenomeno che si verifica nelle prime fasi del processo di carcinogenesi, l'architettura del microcircolo associato con lesioni maligne e potenzialmente maligne può essere utilizzata per differenziare queste lesioni dalla mucosa normale. Le lesioni neoplastiche sono tipicamente caratterizzate da aree brunastre ben delimitate, con macchie sparse, mentre le lesioni infiammatorie presentano confini mal definiti. Poiché il NBI è stato progettato per migliorare la visualizzazione della morfologia microvascolare, può essere utilizzato per rilevare i cambiamenti vascolari quali il grado di dilatazione, meandri, tortuosità e il calibro del CCI. Per la mucosa orale viene utilizzata una classificazione CCI specifica, suddivisa in 4 tipi¹². La mucosa normale ha un CCI di tipo I, ed è caratterizzata da puntini marroni regolari quando le anse sono perpendicolari alla superficie della mucosa, o da linee quando sono parallele. Le lesioni non neoplastiche presentano un CCI sia una di tipo II, con un pattern di vasi dilatati e che si incrociano, che di tipo III, con vasi di forma allungata e presenza di meandri. Le lesioni neoplastiche presentano un CCI di tipo IV, caratterizzato da grandi vasi, distruzione del pattern classico del CCI e la presenza di angiogenesi.

Sebbene la NBI venga comunemente utilizzata a livel-

lo delle vie gastrointestinali, aerodigestive e urinarie, l'uso di questa tecnologia nel cavo orale per lo screening delle lesioni potenzialmente maligne e dell'OSCC è stata introdotta solo recentemente. Di conseguenza, i dati concernenti l'uso di questa metodica per lo screening di lesioni maligne e potenzialmente maligne sono ancora limitati. Ciononostante, la NBI ha dimostrato alta sensibilità e specificità nella rilevazione di lesioni displasiche e neoplastiche in altre aree del distretto testa-collo¹².

LA SALIVA COME MATRICE DIAGNOSTICA

Lo sviluppo di tecniche non invasive per la diagnosi e il monitoraggio dei pazienti con malattie neoplastiche ha portato negli ultimi anni ad una tecnica promettente: la "biopsia liquida". Con questo termine ci si riferisce ad un prelievo di sangue che viene poi analizzato con lo scopo di identificare frammenti anomali del cosiddetto circulating cell free DNA.

Questa tecnica, già validata per alcune forme di neoplasia polmonare in cui non è possibile ottenere un frammento di tessuto tumorale, ha lo scopo di rivoluzionare la diagnostica oncologica, permettendo di eseguire screening, stratificazione dei pazienti e monitoraggio della risposta al trattamento.

In maniera analoga a quanto è stato fatto col sangue, l'utilizzo della saliva come mezzo diagnostico offrirebbe, in linea teorica, un metodo sicuro, semplice, ben tollerato ed accurato, con diversi vantaggi se comparato all'uso del siero. Il fluido, raccolto con metodiche non invasive, elimina il rischio di infezione per gli operatori sanitari; inoltre semplifica il processo diagnostico in individui con un accesso venoso compromesso, in pazienti affetti da emofilia e nei bambini. Ad oggi diversi studi sottolineano la possibilità

di utilizzare la saliva per la conferma diagnostica di alcune patologie, per valutare la presenza di farmaci e per monitorare i livelli ormonali.

Diverse sono le ricerche che evidenziano la possibilità di utilizzare la saliva per valutare la presenza di biomarkers utilizzabili nella diagnosi e/o nel monitoraggio di neoplasie, sia localizzate nel cavo orale sia sistemiche. Grazie allo sviluppo di metodiche array ad alto rendimento ed alla caratterizzazione sempre più precisa dell'"alfabeto salivare" (costituito dal proteoma, trascritoma, peptidoma salivare) è stata considerata l'opportunità di utilizzare dei marker multipli per la diagnosi e il monitoraggio del carcinoma orale. Infatti, considerato il contatto diretto tra la saliva e la mucosa, tale fluido biologico risulta ideale per lo screening di queste patologie.

Le principali problematiche legate all'utilizzo della saliva quale matrice diagnostica sono legate alla standardizzazione delle metodiche di prelievo e alla conservazione/stoccaggio e al processamento. Se da un lato le prime sembrano ormai superate con l'entrata in commercio di presidi atti allo scopo (fig. 3), per le seconde non vi è un consenso univoco.

Il motivo del dibattito è che ad oggi si stanno costruendo delle biobanche di saliva, da utilizzare per futuri studi interessanti un ampio range di potenziali analiti, alcuni dei quali ancora sconosciuti al momento del prelievo del campione. Ci sono due differenti approcci per affrontare ciò: conservare e processare i campioni in modi differenti, validi per diversi biomarker molecolari, oppure raccogliere i campioni il più velocemente possibile e ridurre al minimo il loro processamento e conservarli tal quali per trattamenti futuri. Quest'ultimo approccio ha il vantaggio di ridurre i costi per la raccolta e la conservazione.

Anche se ci sono questioni irrisolte relativamente all'utilizzo della saliva come fonte di biomarkers, i vantaggi appaiono indubbi. L'obiettivo fissato dal National Institute of Dental and Craniofacial Research negli USA è di poter utilizzare, come strumento point-of-care, la saliva come fluido diagnostico per consentire l'analisi di una patologia anche al di fuori di centri specializzati, per una migliore valutazione della prognosi e per la diversificazione dei pazienti al fine di fornire trattamenti specifici per ogni stadio di una patologia accertata.

Diversi studi hanno dimostrato che la saliva di pazienti affetti da OSCC contiene elevati livelli di proteine quali IL-1, IL-6, IL-8, CD44, antigene carcinoembrionario, α -defensina-1 e TNF- α , tutti considerati come potenziali markers del carcinoma orale¹³.

Sebbene il promettente utilizzo di marcatori salivari singoli, come ad esempio l'N-NMT o la Survivina, proteina coinvolta nel processo mitotico ed in quello apoptotico, abbia dato risultati incoraggianti nel discriminare soggetti sani da quelli affetti da carcinoma orale¹⁴, esso pone dei limiti che possono essere in parte superati dall'utilizzo di marcatori multipli.

Sono, infatti, i biomarcatori multipli che consentono di determinare il potere di discriminazione di ogni biomarker, migliorandone sensibilità e specificità.

Tecnologie proteomiche e genomiche ad alto rendimento sono state utilizzate per identificare potenziali biomarkers salivari che potrebbero migliorare sia la diagnosi che la prognosi del carcinoma orale. Nello specifico, l'analisi di espressione genica tramite le tecniche di DNA Microarray e di PCR quantitativa ha dimostrato che 7 trascritti, riferibili ai geni DUSP1, H3F3A, IL-1 β ,

IL-8, OAZ1, SAT e S100P, sono risultati elevati in pazienti con carcinoma orale e più bassi nei controlli sani¹⁵. La combinazione di questi biomarkers mostra il 91% di sensibilità e specificità¹⁵. Questi risultati sono stati recentemente confermati da studi su diverse popolazioni. Tali promettenti risultati hanno condotto il gruppo di ricerca del prof. Wong, dell'UCLA (il più avanzato gruppo di ricerca in tale ambito), con cospicue sovvenzioni da parte del National Institute of Health, allo sviluppo dell'"Oral Fluid NanoSensor Test (OFNASET)", un dispositivo atto alla rilevazione diretta e in tempo reale dei marcatori salivari sopracitati.

Negli ultimi anni l'evoluzione tecnologica ha permesso lo sviluppo di nuove metodiche per la diagnosi precoce del carcinoma orale. Tra queste, la più promettente sembra essere l'utilizzo della saliva come mezzo diagnostico, con lo scopo di individuare pattern di biomarkers capaci di identificare la degenerazione neoplastica in maniera precoce e non invasiva.

Ciononostante, una recente revisione della letteratura della Cochrane riguardante i test diagnostici per il carcinoma orale e le lesioni potenzialmente maligne ha sottolineato come nelle nuove applicazioni tecnologiche in campo biomedico, ci sia una tendenza dell'accuratezza diagnostica inizialmente stimata a scemare nel tempo, man mano che i dati provenienti da valutazioni indipendenti si accumulano. Questo bias, che è stato dimostrato in diversi ambiti medici, riguarda anche il campo dei test con biomarkers. Resta da vedere se ciò sarà vero anche per la diagnosi precoce del carcinoma orale e delle lesioni premaligne⁸.

Bibliografia essenziale

1. Petersen PE. Strengthening the prevention of oral cancer: the WHO perspective. *Community Dent Oral*

2. *Epidemiol* 2005, 33:397-399.
3. www.globocan.iarc.fr/
4. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncology* 2009, 45:309-16.
5. Mehrotra R, Hullmann M, Smeets R, Reichert TE, Driemel O. Oral cytology revisited. *J Oral Pathol Med.* 2009, 38:161-6.
6. Patton L, Epstein LB, Kerr AR. Adjunctive techniques for oral cancer examination and lesion diagnosis. A systematic review of the literature. *J Am Dent Assoc.* 2008, 139:896-905.
7. Lestón JS, Dios PD. Diagnostic clinical aids in oral cancer. *Oral Oncol.* 2010, 46: 418-22.
8. Epstein JB, Silverman S Jr, Epstein JD, Lonky SA, Bride MA. Analysis of oral lesion biopsies identified and evaluated by visual examination, chemiluminescence and toluidine blue. *Oral Oncol.* 2008, 44:538-44.
9. Macey R, Walsh T, Brocklehurst P, Kerr AR, Liu JL, Lingen MW, Ogden GR, Warnakulasuriya S, Scully C. Diagnostic tests for oral cancer and potentially malignant disorders in patients presenting with clinically evident lesions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015, 5:CD010276.
10. Mehrotra R, Singh M, Thomas S, Nair P, Pandya S, Nigam NS, Shukla P. A cross-sectional study evaluating chemiluminescence and autofluorescence in the detection of clinically innocuous precancerous and cancerous oral lesions. *J Am Dent Assoc.* 2010, 141:388.
11. Roblyer D, Kurachi C, Stepanek V, Williams MD, El-Naggar AK, Lee JJ, Gillenwater AM, Richards-Kortum R. Objective detection and delineation of oral neoplasia using autofluorescence imaging. *Cancer Prev Res (Phila).* 2009, 2:423-31.
12. Song LM, Adler DG, Conway EL, Diehl DL, Farraye FA, Kantsevov SV, Kwon R, Mamula P, Rodriguez B, Shah RJ, Tierney WM. Narrow band imaging and multiband imaging. *Gastrointest Endosc.* 2008, 67:581-9.
13. Li ZH, Gao W, Lei WB, Ho WK, Chan YW, Wong TS. The clinical utility of narrow band imaging in the surveillance of mucosa and submucosa lesions in head and neck regions. *Head Neck Oncol.* 2013, 5:29.
14. Spielmann N, Wong DT. Saliva: diagnostics and therapeutic perspectives. *Oral Dis.* 2011, 17:345-54.
15. Santarelli A, Mascitti M, Lo Russo L, Colella G, Giannatempo G, Bambini F, Emanuelli M, Procaccini M, Lo Muzio L. Detection Level of Salivary Survivin in Patients with OSCC. *J Carcinogene Mutagene.* 2013, S5: 004.
16. Li Y, St John MA, Zhou X, Kim Y, Sinha U, Jordan RC, Eisele D, Abemayor E, Elashoff D, Park NH, Wong DT. Salivary transcriptome diagnostics for oral cancer detection. *Clin Cancer Res.* 2004,10: 8442-50.

LA CHIRURGIA ENDOSCOPICA ENDONASALE DEL BASICRANIO

Massimo Re¹, Maurizio Iacoangeli²

¹ Dipartimento di Scienze Cliniche Specialistiche S.O.D. di Otorinolaringoiatria.

² Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica

Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Politecnica delle Marche

Introduzione

L'esperienza maturata, in ambito otorinolaringoiatrico, nella chirurgia funzionale endoscopica dei seni paranasali (FESS, Functional Endoscopic Sinus Surgery) è risultata fondamentale nei primi approcci endoscopici endonasali al basicranio effettuati per trattare le fistole rino-liquorali e successivamente per lo sviluppo, a partire dagli anni '90, della chirurgia ipofisaria per via esclusivamente endoscopica endonasale trans-sfenoidale.

Durante l'ultimo decennio, il progressivo miglioramento tecnologico della strumentazione chirurgica da una parte (endoscopi 3D e neuronavigatore) e, dall'altra, la sempre più stretta e proficua collaborazione interdisciplinare tra l'Otorinolaringoiatria e la Neurochirurgia - con la creazione di veri e propri "team chirurgici" - ha permesso di allargare le indicazioni della chirurgia endoscopica endonasale dalla patologia strettamente sellare ad un'ampia varietà di tumori della base cranica determinando l'evoluzione e l'affermazione di uno dei settori più innovativi e affascinanti della chirurgia mini-invasiva del distretto testa-collo: la chirurgia endoscopica endonasale del ba-

sicranio (EESBS, Endoscopic Endonasal Skull Base Surgery).

L'avvento di approcci endonasali estesi garantisce l'accesso a quasi tutte le lesioni intra ed extracraniche della base cranica localizzate dalla doccia olfattoria alla giunzione cranio-cervicale, così come alle patologie situate nella fossa pterigopalatina, nella fossa infratemporale e nelle aree parasagittali adiacenti.

La base cranica rappresenta il confine tra le due specialità (fino a pochi anni fa definita dagli autori anglosassoni "no man's land"), e la possibilità di effettuare approcci chirurgici interdisciplinari a "4 mani" permette di integrare e sviluppare, al meglio, le rispettive conoscenze ed esperienze, al fine di raggiungere quella complementarietà che rappresenta il requisito fondamentale per ottenere i migliori risultati.

Diverse sono le lesioni che possono essere trattate con questo tipo di approccio endoscopico: tumori, benigni e maligni, fistole rinoliquorali, infezioni croniche e malformazioni congenite (Tab.1).

Gli approcci chirurgici endoscopici endonasali vengono classificati in relazione alla suddivisione della base cranica in sub-unità anatomiche ed in ri-

ferimento ai piani sagittale e coronale su cui è possibile operare (Tab. 2 e Fig.1).

Sul piano sagittale, l'approccio endoscopico può estendersi dal seno frontale (estremità anteriore) alla seconda vertebra cervicale (estremità inferiore), e lateralmente al forame giugulare ed alla arteria carotide parafaringea.

Sul piano coronale gli approcci vengono classificati in base alla relazione con le fosse craniche anteriore, media e posteriore. Il piano coronale anteriore si estende dalla linea mediana al tetto delle orbite; il piano coronale medio comprende il seno cavernoso, l'apice petroso, il cavo di Meckel e la fossa infratemporale; il piano coronale posteriore include il condilo occipitale, la porzione inferiore della rocca petrosa ed il forame giugulare.

In relazione all'estensione delle lesioni, alle strutture da esse coinvolte e alle aree che occorre esporre, questo tipo di classificazione permette di scegliere l'approccio più indicato, o di creare combinazioni di approcci che rispondano alle caratteristiche del singolo caso (classificazione modulare).

In tutti gli accessi estesi che trovano indicazione per quelle patologie del basicranio situa-

te in regioni anatomiche non raggiungibili con l'approccio endoscopico endonasale transfenoidale, il rischio di fistola rinoliquorale è alto e correlato all'ampiezza dell'approccio chirurgico (Fig. 2). Risulta di fondamentale importanza, in questi casi, la fase ricostruttiva dell'intervento, che deve essere eseguita con tecnica multistrato allo scopo di ricostituire tutti i piani anatomici interessati (Fig.3).

Le opzioni disponibili per la ricostruzione dei difetti del basicranio si sono recentemente ampliate grazie al perfezionamento di molti lembi vascolarizzati tra i quali, si è rilevato estremamente efficace, il lembo muco-pericondrale settale peduncolato ai rami nasali posteriori dell'arteria sfenopalatina (Fig.4).

NOSTRA ESPERIENZA

Abbiamo effettuato una valutazione prospettica longitudinale di tutti i pazienti sottoposti ad approcci chirurgici endoscopici endonasali per patologie della regione sellare e parasellare e del basicranio, tra il Gennaio 2006 e l'Agosto 2016, presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria degli Ospedali Riuniti di Ancona, nell'ambito della collaborazione interdisciplinare tra la S.O.D. di Otorinolaringoiatria e la Clinica di Neurochirurgia, con l'obiettivo primario di analizzare l'outcome di questi pazienti focalizzando l'attenzione sui vantaggi e sui rischi che queste procedure chirurgiche comportano.

Per ogni paziente sono stati raccolti i dati relativi a:

- Età - Sesso - Patologia - Sede della lesione - Sintomi - Approccio chirurgico - Outcome endocrino e visivo - Imaging pre- e post-operatorio (TC, RMN, Angiografie) - Complicanze peri e post-operatorie - Giorni di ricovero - Follow-up clinico e strumentale longitudinale

Sede Anatomiche	Patologie
Basicranio Anteriore	Meningioma della doccia olfattoria - Meningioma del planum sfenoidale - Meningioma del tubercolo sellare - Carcinoma etmoidale - Fibroma nasofaringeo - Estesioneuroblastoma
Regione Sellare e Soprasellare	Meningioma del diaframma sellare - Adenoma ipofisario - Craniofaringiomi - Cisti della tasca di Rathke - Tumori germinali - Tumori soprasellari
Cavo di Meckel	Condrosarcomi e condromi - Schwannoma trigeminale - Metastasi
Seno Cavernoso	Estensioni di adenomi ipofisari (o altri tumori) Meningiomi - Metastasi
Apice Petroso e Clivus	Cordomi - Condromi e condrosarcomi - Cisti epidermoidi - Meningiomi - Malattie linfoproliferative
Giunzione cranio-cervicale anteriore	Panno reumatoide - Spondilodiscite - Anomalie malformative - Tumori ossei - Cordomi

Tabella 1. Classificazione topografica delle lesioni del basicranio accessibili con approcci chirurgici endoscopici endonasali.

PIANO SAGITTALE	Transfrontale - Transcribriforme - Transtuberulum/transplanum - Transsellare Transclivale - Terzo superiore - Terzo medio Panclivale - Transodontoide/giunzione craniocervicale
PIANO CORONALE	<p>ANTERIORE Sopraorbitario - Transorbitario</p> <p>MEDIO Apice petroso - Petroclivale - Seno cavernoso inferiore - Seno cavernoso superiore - Infratemporale</p> <p>POSTERIORE Infrapetroso - Transcondilare - Transipoglosso - Parafaringeo (mediale e laterale)</p>

Tabella 2. Classificazione modulare degli approcci chirurgici endoscopici endonasali al basicranio ventrale

FOLLOW UP

Il decorso post-operatorio dei pazienti è stato seguito attraverso visite otorinolaringoiatriche longitudinali con controlli video-endoscopici delle cavità nasali e degli accessi chirurgici al basicranio.

Obiettivo dei controlli era quello di escludere la presenza di fistole liquorali, di epistassi/emorragie, di infezioni e, soprattutto, di valutare il grado di attecchimento e di trofismo dell'eventuale lembo vascolarizzato confezionato durante l'intervento.

Nel corso delle visite, si provvedeva alla detersione delle cavità nasali, all'eliminazione delle parti necrotiche e dei coaguli

(che aumentano il rischio di sovrainfezioni) ed alla resezione di eventuali sinechie endonasali per mantenere la corretta funzionalità nasale.

Il follow-up veniva successivamente completato con imaging (RMN e TC) di controllo a 1, 6 e 12 mesi unitamente a visite specialistiche endocrinologiche, oculistiche ed oncologiche a seconda della patologia trattata e della situazione clinica pre e post-operatoria.

RISULTATI

Nell'esperienza finora maturata presso gli Ospedali Riuniti di Ancona, l'approccio endoscopico endonasale al basicranio è stato utilizzato in 155 pazienti

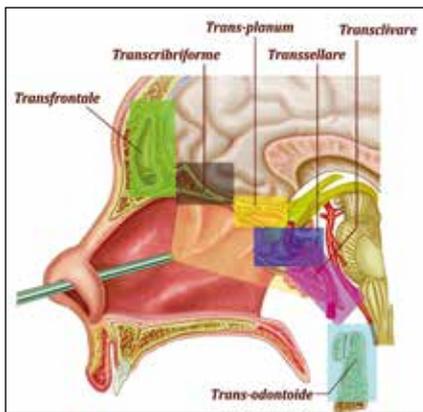


Figura 1. Visione sagittale ed inferiore del basicranio, suddivisa per approcci chirurgici endoscopici

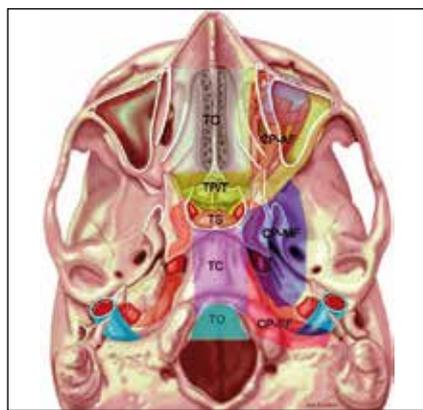


Figura 2. RM e TC preoperatorie che mostrano una lesione erosiva del clivus (A,B). TC postoperatoria che mostra il sito della fistola e l'associato pneumoencefalo (C,D)

che, 5 craniofaringiomi, ed altre patologie più rare.

La media delle giornate di ricovero è risultata essere di 10,5 giorni. L'incidenza delle complicanze si allinea alle percentuali riportate in letteratura: le rino-liquorree si sono verificate nel 10% dei casi, e sono state tutte trattate con successo mediante posizionamento di drenaggio lombare o con un reintervento endoscopico di ricostruzione multistrato dei piani di chiusura.

Le epistassi posteriori si sono presentate nel 5,5% dei casi e sono state gestite con tamponamenti nasali e/o cauterizzazioni mirate.

Su 155 pazienti, 2 (1,3%) sono deceduti nel periodo perioperatorio, a causa rispettivamente di un arresto cardiaco e di una sepsi.

DISCUSSIONE

Il basicranio è una struttura anatomicamente complessa, che comprende regioni distinte, fra cui la fossa cranica anteriore (dal seno frontale alla sella e alla regione sopra-orbitaria), le

PATOLOGIA	N. Pz
Macroadenoma Ipofisario	94
Alterazione atlanto-occipitale	6
Meningioma	14
Carcinomi	12
Metastasi	8
Craniofaringioma	5
Cisti tasca di Rathke	2
Tumore a cellule giganti	1
Istiocitosi X	1
Astrocitoma	1
Neoplasia gliale-neuronale	1
TOTALE	155

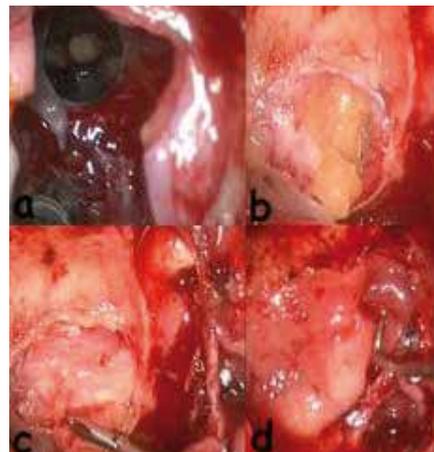
Tabella 3. Pazienti trattati suddivisi per patologia (Ospedali Riuniti di Ancona: Gennaio 2006-Agosto 2016)

basicranio infratemporale (dalla lamina laterale pterigoidea al forame giugulare lungo la superficie inferiore dell'osso petroso).

La chirurgia endoscopica endonasale, grazie soprattutto a nuove acquisizioni tecnologiche e strumentali si è evoluta significativamente nell'ultimo decennio ed attualmente l'intera base cranica ventrale è acces-



Figura 3. Immagini intraoperatorie di una ricostruzione multistrato della regione sellare. A) Un ampio difetto delle cisterne diaframmatiche sovrasellari rende visibile il contenuto intracranico (chiasma). B) Grasso addominale è introdotto nello spazio sellare prestando attenzione ad evitare un "overpacking". C) Un pezzo di osso extradurale viene inserito a supportare il grasso. D) Mucopericondrio del turbinato medio o settale è posizionato overlay



(range di età da 22 a 86 aa, età media di 59 anni) (Tab. 4 e 5): 94 casi di macroadenomi ipofisari, 16 patologie della giunzione cranio-cervicale 14 meningiomi, 12 carcinomi, 8 lesioni metastati-

pareti medial e posteriori della fossa cranica media, una porzione della fossa cranica posteriore (dai processi clinoidi al forame magno), la giunzione cranio-cervicale anteriore e il

sibile, usando esclusivamente il corridoio chirurgico naturale fornito dalle cavità nasali, sul piano sagittale e coronale. Questo ha permesso di intervenire su una sempre più ampia gam-

	N°	Diagnosi	Tipo di intervento	Complicanze
Fossa cranica anteriore	30	Meningiomi (12)	Approccio transtubercolare (9) Approccio combinato transtubercolare-transsellare (3)	Fistola liquorale (1) Meningite (1)
		Craniofaringiomi (5)	Approccio transtubercolare (2) Approccio combinato transtubercolare-transsellare (3)	Fistola liquorale (1)
		Carcinomi ed altre neoplasie (13)	Approccio transcribriforme e transtubercolare (11) Approccio combinato transtubercolare-transsellare (2)	No
Orbita	5	Meningioma (1)	Approccio combinato transtubercolare-translamina papiracea (1)	No
		Glioma nervo ottico (1)	Approccio combinato transtubercolare-translamina papiracea(1)	No
		Linfoma (1)	Approccio translamina papiracea (1)	No
		Metastasi (2)	Approccio translamina papiracea (2)	No
Clivus	11	Meningioma (1)	Approccio transclivale (1)	No
		Metastasi (2)	Approccio combinato transsfenoidale-transclivale (2)	Fistola liquorale (1)
		Mieloma Multiplo (2)	Approccio transclivale (2)	No
		Cordoma (3)	Approccio transclivale (2) Approccio combinato transsfenoidale-transclivale (1)	No
		Aspergilloso (2)	Approccio transclivale (2)	No
		Osteoma a cellule giganti (1)	Approccio combinato transsfenoidale-transclivale (1)	Lesione vascolare (1)
Giunzione cranio-cervicale	16	Artrite Reumatoide (6)	Approccio transrinofaringeo--odontoidectomia+rimozione panno--risparmio arco anteriore C1--no stabilizzazione posteriore (6)	No
		Invaginazione basilare (2)	Approccio transrinofaringeo--odontoidectomia--risparmio arco anteriore C1--no stabilizzazione posteriore (2)	No
		Metastasi (4)	Approccio transrinofaringeo (4)	No
		Frattura C1 (4)	Approccio transrinofaringeo (4)	No

Tabella 4. Approcci endoscopici endonasali estesi al basicranio (Ospedali Riuniti di Ancona: 2008-2016)

ma di lesioni che la coinvolgono.

La scelta dell'approccio è guidata dalle caratteristiche del tumore (tipo di lesione e sua localizzazione), dal ruolo fondamentale svolto dall'imaging pre-operatorio (TC e RMN) che con una stima corretta dell'estensione tumorale ed una esatta definizione delle sottosedi coinvolte, permette un'accurata

selezione dei candidati a questo approccio chirurgico nel rispetto di rigorosi criteri di esclusione, dalle comorbidità del paziente e dall'esperienza del team chirurgico.

L'utilizzo della classificazione modulare permette una raccolta dei dati uniforme e un confronto degli stessi fra i vari centri, facilitando l'apprendi-

mento e contribuendo allo sviluppo della tecnica.

La nostra esperienza, in accordo a quanto riportato in letteratura e agli indirizzi espressi dall'"European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base" del 2010, conferma la bassa morbilità di questa tecnica chirurgica, tut-

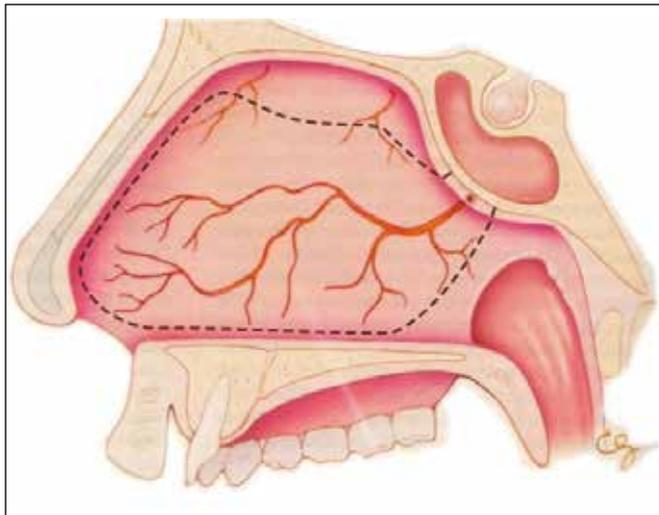


Figura 4. Lembo di Haddad - Bassegasteguy. A sinistra sono rappresentati l'art.settale posteriore, il setto nasale, e l'area di mucosa utilizzata per confezionare il lembo (linea tratteggiata); a destra sono schematizzati i diversi utilizzi del lembo muco-pericondrale settale: 2) lamina cribriforme, 3) sellare-parasellare, 4) clivale

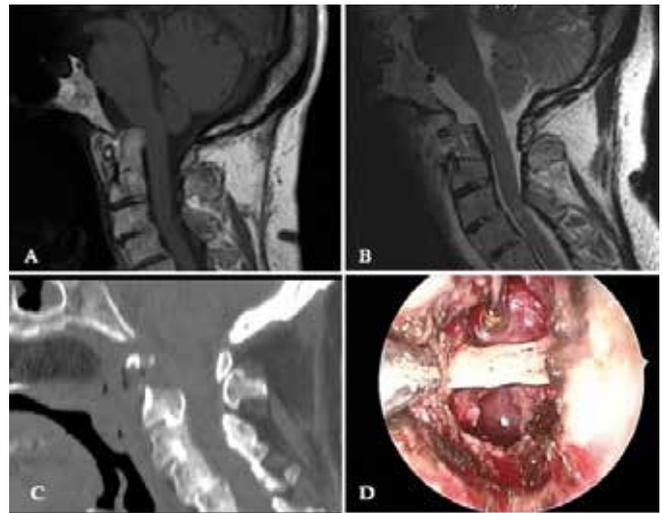


Figura 5. Panno reumatoide retro-odontoideo con risalita del dente dell'epistrofeo. A) RM in T2 pre-operatoria sagittale, che evidenzia la compressione midollare del panno reumatoide e la dislocazione del dente. B) RM post-operatoria che mostra la decompressione midollare dopo la rimozione del dente e del panno reumatoide. C) La TC post-operatoria evidenzia l'integrità dell'arco anteriore di C1, fondamentale per preservare la stabilità vertebrale. D) Visione endoscopica dopo resezione del dente con risparmio dell'arco anteriore di C1, con acqua che scorre liberamente dall'alto in basso

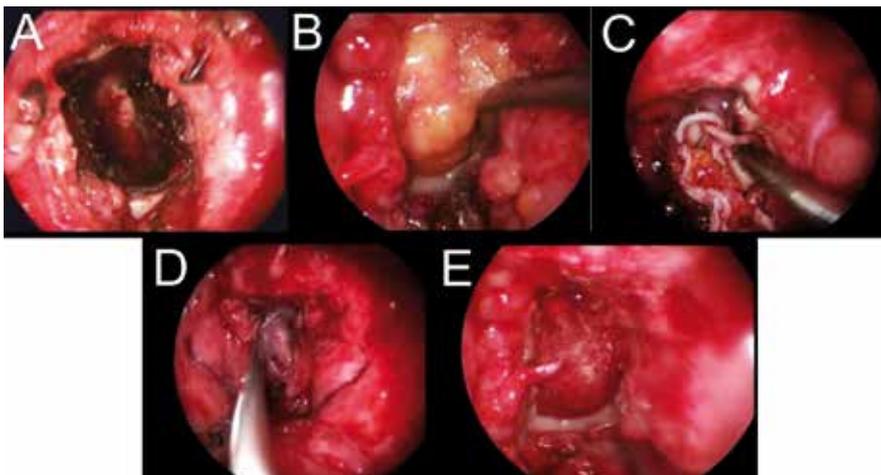


Figura 6. Meningioma del clivus, fase ricostruttiva. A) visione finale dopo rimozione del meningioma, con tronco encefalico in profondità e arco anteriore di C1 rispettato, inferiormente; B) inserimento del grasso addominale; C) e D) apposizione della fascia lata "inlay graft"; E) chiusura finale con rispetto dei sottobordi ossei

tora in diminuzione grazie ai progressi raggiunti nella fase ricostruttiva e dimostra che l'efficacia degli approcci endoscopici miniinvasivi endonasali alle lesioni del basicranio anteriore è comparabile, se non superiore, agli approcci chirurgici tradizionali per via esterna.

L'acquisizione e l'utilizzo di questa moderna tecnica chirurgica comporta, in particolare, una serie di vantaggi, se paragonata alle tecniche più tradi-

zionali craniotomiche:

- Utilizzo di corridoi naturali
- Diretto accesso alla base d'impianto di lesioni intradurali evitando la manipolazione di strutture neurovascolari delicate
- Assenza di retrazioni cerebrali ad entrambi i lobi frontale e temporale
- Assenza di cicatrici cutanee, con un miglior risultato estetico
- Visione ravvicinata e più dettagliata del campo chirurgico e della lesione (angolo di visione più ampio rispetto all'approccio

microchirurgico)

- Migliore risultato funzionale
- Decorso post-operatorio più confortevole, con minori dolori e disestesie
- Tempi della procedura chirurgica più brevi
- Minori complicanze post-chirurgiche
- Tempi di degenza ridotti del 20%
- Riduzione dei costi di ospedalizzazione.

La natura mini-invasiva degli approcci endoscopici endonasali, ed i vantaggi riportati, non devono però far ignorare la presenza di rischi e complicanze, connesse al loro impiego, che possono rappresentare una grave emergenza e mettere a rischio la vita del paziente.

Durante l'approccio endoscopico endonasale si eseguono procedure in campo tridimensionale sulla base di immagini bidimensionali, con la necessità di mantenere costanti reperi anatomici endoscopici che guidino l'operatore in relazione alla profondità del campo chirurgico. L'inesperienza può facilitare il disorientamento anatomico en-

doscopico e favorire la comparsa di gravi complicanze.

È indispensabile, quindi, effettuare un adeguato training chirurgico anatomico-dissettoria, rispettare i “tempi di una naturale e progressiva curva di apprendimento” e gestire, in modo corretto il “rischio clinico” nella fase preoperatoria, intra-operatoria e post-operatoria. Risulta fondamentale, infine, avere la possibilità di bypassare, in caso di necessità, ad una chirurgia aperta, di essere in grado di effettuare un trattamento endovascolare, e di disporre di un valido reparto di terapia intensiva.

Bibliografia

- Alfieri A, Jho HD, Tschabitscher M. *Endoscopic endonasal approach to the ventral cranio-cervical junction: anatomical study*. Acta Neurochir (Wien). 2002;144:219-225.
- Arbolay OL, González JG, González RH, Gálvez YH. *Extended endoscopic endonasal approach to the skull base*. Minim Invasive Neurosurg. 2009;52:114-118..
- Bachmann-Harildstad G. *Diagnostic values of beta-2 transferrin and beta-trace protein as markers for cerebrospinal fluid fistula*. Rhinology 2008;46(2):82-85.
- Batra PS, Citardi MJ, Worley S, et al. *Resection of anterior skull base tumors: comparison of combined traditional and endoscopic techniques*. Am J Rhinol 2005;19:521.
- Buchmann L, Larsen C, Pollack A, et al. *Endoscopic techniques in resection of anterior skull base/paranasal sinus malignancies*. Laryngoscope 2006;116:1749-54.
- Cappabianca P, Cavallo LM, Esposito F, Valente V, De Divitiis E. *Sellar repair in endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: results of 170 cases*. Neurosurgery 2002;51(6):1365-1371, discussion 1371-1372.
- Carrau RL, Kassam AB, Snyderman CH, et al. *Endoscopic transnasal anterior skull base resection for the treatment of sinonasal malignancies*. Oper Tech Otolaryngol Head Neck Surg 2006;17:102.
- Castelnuovo P, Dallan I, Battaglia P, Bignami M. *Endoscopic endonasal skull base surgery: past, present and future*. Eur Arch Otorhinolaryngol 2010; 267:649-663.
- Castelnuovo P, Pistochini A, Locatelli D. *Different surgical approaches to the sellar region: focusing on the “two nostrils four hands technique”*. Rhinology 2006; 44:2-7.
- de Almeida JR, Snyderman Ch, Gardner PA. *Nasal morbidity following endoscopic skull base surgery*. Head&Neck 2011 ;33 :547-51.
- de Divitiis E, Cavallo LM, Esposito F, et al. *Extended endoscopic transsphenoidal approach for tuberculum sellae meningiomas*. Neurosurgery 2008;62:1192.
- Dehdashti AR, Ganna A, Witterick I, et al. *Expanded endoscopic endonasal approach for anterior cranial base and suprasellar lesions: indications and limitations*. Neurosurgery 2009;64:677.
- Dehdashti AR, Karabatsou K, Ganna A, Witterick I, Gentili F. *Expanded endoscopic endonasal approach for treatment of clival chordomas: early results in 12 patients*. Neurosurgery. 2008;63:299-307.
- Frank G, Pasquini E, Farneti G, et al. *The endoscopic versus the traditional approach in pituitary surgery*. Neuroendocrinology 2006;83(3-4):240-248.
- Frank G, Sciarretta V, Calbucci F, et al. *The endoscopic transnasal endoscopic approach for the treatment of cranial base chordomas and chondrosarcomas*. Neurosurgery 2006;59:ONS50.
- Gardner PA, Kassam AB, Thomas A, et al. *Endoscopic endonasal resection of anterior cranial base meningiomas*. Neurosurgery 2008;63:36-52, discussion 52-54.
- Georgalas C, Badloe R, van Furth W, Reinartz S, Fokkens WJ. *Quality of life in extended endonasal approaches for skull base tumours*. Rhinology 2012;50(3):255-261.
- Gladi M, Iacoangeli M, Specchia N, Re M, Dobran M, Alvaro L, Moriconi E, Scerrati M. *Endoscopic transnasal odontoid resection to decompress the bulbo-medullary junction: a reliable anterior minimally invasive technique without posterior fusion*. Eur Spine J. 2012;21 Suppl 1:S55-S60.
- Gondim JA, Almeida JP, Albuquerque LA, et al. *Endoscopic endonasal approach for pituitary adenoma: surgical complications in 301 patients*. Pituitary 2011;14(2):174-183.
- Hadad G, Bassagasteguy L, Carrau RL, et al. *A novel reconstructive technique after endoscopic expanded endonasal approaches: vascular pedicle nasoseptal flap*. Laryngoscope 2006;116:1882-1886.
- Harvey RJ, Parmar P, Sacks R, Zanation AM. *Endoscopic skull base reconstruction of large dural defects: A Systematic Review of Published Evidence*. Laryngoscope. 2012;122:452-459.
- Iacoangeli M, Di Rienzo A, Alvaro L, Scerrati M. *Fully endoscopic endonasal anterior C1 arch reconstruction as a function preserving surgical option for unstable atlas fractures*. Acta Neurochir (Wien). 2012;154:1825-1826.
- Iacoangeli M, Di Rienzo A, di Somma LGM, Moriconi E, Alvaro L, Re M, Scerrati M. *Improving the endoscopic endonasal transclival approach: the importance of a precise layer by layer reconstruction*. Br J Neurosurg. 2014 Apr;28(2):241-6.
- Kassam A, Snyderman CH, Mintz A, Gardner P, Carrau RL. *Expanded endonasal approach: the rostrocaudal axis. Part I. Crista galli to the sella turcica*. Neurosurg Focus 2005;19(1):E3.
- Kassam A, Snyderman CH, Mintz A, Gardner P, Carrau RL. *Expanded endonasal approach: the rostrocaudal axis. Part II. Posterior clinoids to the foramen magnum*. Neurosurg Focus 2005;19(1):E4.
- Kassam AB, Gardner P, Snyderman C, Mintz A, Carrau R. *Expanded endonasal approach: fully endoscopic, completely transnasal approach to the middle third of the clivus, petrous bone, middle cranial fossa, and infratemporal fossa*. Neurosurg Focus 2005;19(1):E6.
- Kassam AB, Snyderman C, Gardner P, Carrau R, Spiro R. *The expanded endonasal approach: a fully endoscopic transnasal approach and resection of the odontoid process: technical case report*. Neurosurgery. 2005;57(1 Suppl):E213.
- Kassam AB, Thomas A, Carrau RL, et al. *Endoscopic reconstruction of the cranial base using a predicted nasoseptal flap*. Neurosurgery 2008; 63(1, Suppl 1):ONS44-ONS52, discussion ONS52-ONS53.
- Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P, et al. *European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base*. Rhinol Suppl 2010;22:1-143.
- Nicolai P, Battaglia P, Bignami M, et al. *Endoscopic surgery for malignant tumors of the sinonasal tract and adjacent skull base: a 10-year experience*. Am J Rhinol 2008;22:308-16.
- Pant H, Bhatki AM, Snyderman CH. *Quality of life following endonasal skull base surgery*. SkullBase 2010 ;20 :35-40.
- Pasquini E, Sciarretta V, Farneti G, Mazzatenta D, Modugno GC, Frank G. *Endoscopic treatment of encephaloceles of the lateral wall of the sphenoid sinus*. Minim Invasive Neurosurg 2004;47(4):209-213.
- Re M, Tarchini P, Macri G, Pasquini E. *Endonasal endoscopic approach for intracranial nasal dermoid sinus cysts in children*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2012 Aug;76(8):1217-1222.
- Re M, Masegur H, Ferrante L, Magliulo G, Sciarretta V, Macri G, Farneti G, Pasquini E. *Traditional endonasal and microscopic sinus surgery complications versus endoscopic sinus surgery complications. A Meta-analysis*. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck 2012 Mar;269:721-729.
- Re M, Tarchini P, Pasquini E. *Endonasal endoscopic approach for removal of intraorbital cavernous hemangioma in childhood*. Head & Neck. 2014 Sep 12. doi: 10.1002/hed.23856. [Epub ahead of print]. PubMed PMID: 25214061.
- Re M, Magliulo G, Romeo R, Gioacchini FM, Pasquini E. *Risks and medicolegal aspects of endoscopic sinus surgery. A review*. Eur Arch Otorhinolaryngol 2014 Aug;271(8):2013-2017.
- Smith SJ, Eralil G, Woon K, et al. *Light at the end of the tunnel: the learning curve associated with endoscopic transsphenoidal skull base surgery*. Skull Base 2010 ;20 :69-74.
- Snyderman C, Kassam A, Carrau R, Mintz A, Gardner P, Prevedello DM. *Acquisition of surgical skills for endonasal skull base surgery: a training program*. Laryngoscope 2007 ;117(4): 699 -705.
- Snyderman CH, Kassam AB, Carrau R, Mintz A. *Endoscopic Reconstruction of Cranial Base Defects following Endonasal Skull Base Surgery*. Skull Base. 2007;17:73-78.
- Stamm AC, Vellutini E, Harvey RJ, et al. *Endoscopic transnasal craniotomy and the resection of craniopharyngioma*. Laryngoscope 2008;118:1142.
- Tabae A, Anand VK, Barron Y, et al. *Endoscopic pituitary surgery: a systematic review and meta-analysis*. J Neurosurg 2009;111:545.

L'ARTE CLASSICA COME FONTE STORIOGRAFICA DELL'ASSISTENZA E DELLA CURA

Giordano Cotichelli

Corso di Laurea in Infermieristica
Università Politecnica delle Marche

In uno specchio etrusco del V secolo A.C. (fig. 1) è raffigurata la scena del bendaggio di una ferita. Due i soggetti: uno, a sinistra dell'osservatore, è intento nel fasciare un dito dell'altro personaggio che appare come un guerriero. Uno sguardo veloce e superficiale potrebbe far pensare alla figurazione di un infermiere della sanità militare del tempo che medica un soldato ferito, mentre in realtà non è altro che il disegno di un passaggio dell'Iliade (v. 95 - 113), dove Stenelo viene chiamato dall'amico Diomede a togliergli una freccia dalla spalla. Stenelo è un auriga, un conduttore del carro da battaglia nell'antichità e, anche se si presta a bendare la ferita del suo compagno d'arme, ha poco a che fare con le pratiche sanitarie. La scena appare quasi con un significato allegorico - un dito fasciato al posto del braccio - pur conservando il merito di suggerire una interpretazione articolata che parla del contesto in cui si svolge la scena, quello di un campo di battaglia, dove Diomede continua a mantenere in mano, seppur ferito, lancia e scudo e a calzare l'elmo di protezione al contrario di Stenelo che lo ha tolto per poter accudire l'amico.

Di tutt'altro genere invece è l'immagine presente in uno *skiphos* (bicchiere a due manici) del 440 a.C. in cui si vede la vecchia balia Euriclea che,

mentre sta lavando il piede ad un ospite sconosciuto, vi riconosce il suo Ulisse, grazie alla cicatrice procurata nel passato da un cinghiale. In entrambe le scene viene mostrato un senso di prossimità e di cura, attenzione relazionale e risposta ad un bisogno in una sorta di micro-universo arcaico dell'assistenza in cui però si presentano due distinti contesti di riferimento: il primo legato al mondo militare, l'altro a quello domestico. Entrambi strettamente correlati ad una lettura di genere dell'assistenza abbastanza rigida di cui l'arte classica, greca e romana, offre una moltitudine di fonti di indubbia utilità storiografica.

Sul piano militare storie e rappresentazioni di combattimenti ed eventi bellici si accompagnano puntualmente a raffigurazioni di compagni d'arme feriti, soccorsi, curati e bendati. Alcuni riferimenti, a titolo meramente semplificato, si uniscono alla testimonianza del bendaggio di Stenelo. Si può ritrovare così una medesima scena che vede come protagonisti questa volta Achille che benda l'amico Patroclo ferito ad un braccio, così come è dipinto in una coppa (*kylix*) del VI secolo, conservata al Staatliche Museen di Berlino. E sempre Achille compare poi in un bassorilievo ad Ercolano in cui, secondo la ritualità della magia simpatetica (solo chi ha

procurato una lesione può farla guarire), cura Telefo, figlio di Eracle, precedentemente ferito da lui stesso. Al Museo Archeologico Nazionale di Napoli è conservato un affresco in cui si vede uno stoico Enea curato da Iapige, il quale gli estrae una freccia dalla coscia. Infine, rimanendo sempre all'età classica, ma nel mondo romano, nella sequenza circolare della colonna traiana, relativa alla campagna contro i Daci (101 - 106), si possono notare ad un certo punto tre figure intente a medicare due commilitoni feriti. Difficile stabilire se siano medici o infermieri. Del resto se le fonti artistiche del mondo classico offrono molti spunti di analisi della vita e delle conoscenze di allora, riuscire a codificare figure e professionalità, competenze e saperi, relativi al mondo sanitario, risulta arduo senza rischiare forzature interpretative controproducenti.

Il mondo sanitario in epoca classica è popolato di ben definite figure professionali come medici, chirurghi, infermieri, levatrici, ed altre, le quali però convivono, a volte si confondono e si sovrappongono, con tutta una realtà composita fatta di guaritori ed erbuari, balie ed etere, sacerdoti e discepoli, serventi e schiave, ed una pletera di ciarlatani sempre in agguato. In tutto questo diventa quasi un percorso forzato la

chiave interpretativa di genere che riconduce a due contesti assistenziali ben definiti: quello militare e quello domestico e comunitario, di cui l'arte classica ci rimanda immagini utili per la conoscenza del panorama sanitario del tempo. Lo storico Shyrock afferma che la presenza delle donne all'interno delle professioni di cura era consentita solo riguardo al ruolo di bambinaie, levatrici, e balie dato che, nella società greca, non era concesso loro di praticare alcuna arte. Il conte-

Sempre in un kylix, di origine attica, attribuibile all'artista Brygos, databile attorno al 480 a.C. (conservato presso il Martin von Wagner Museum di Wurzburg), viene rappresentata una figura femminile (una hetaira, una sorta di cortigiana personale) che assiste un individuo che sta vomitando, sorreggendogli il capo (fig. 2).

Di rilievo invece quei manufatti che riescono a mostrare figure e scene che vanno oltre la semplice azione del singolo personaggio o professionista,

vaso proprio del mondo antico, di circa 7 – 8 cm di diametro, utilizzato in genere per contenere olii o unguenti di sorta. Quello conservato nel museo parigino ha la proprietà di rappresentare una "giornata media" all'interno di un ambulatorio medico (iatreion) del tempo. Sulla sua superficie si distinguono sette figure in totale, più due angeli posti sulla spalla del vaso, probabilmente quali intermediari simbolici del favore degli dei. La figura principale è quella di un me-



Figura 1. Stenelo benda il dito di Diomede, specchio etrusco V sec. A.C.



Figura 2. Kylix attico, 480 a.C., Martin von Wagner Museum di Wurzburg



Figura 3. Striballo di Peytel, Museo del Louvre - Parigi



Figura 4. Ariballo di Peytel, ricostruzione sequenza: particolare

sto domestico diventa così lo sfondo di quelle pratiche assistenziali sostenute dalle donne. Molte le scene di allattamento, assistenza al parto, tagli cesarei o di semplice accudimento e risposta a bisogni "generici".

restituendo un respiro maggiore al quadro interpretativo. In questo, è il caso esemplare dell'ariballo di Peytel conservato al Louvre di Parigi e databile attorno al 470 – 480 a.C. circa (fig. 3). L'ariballo è un

dico, o comunque di un guaritore, intento a praticare un salasso verso un paziente posto accanto ad un bacile in cui verrà raccolto il sangue. In alto dominano alcune "coppette", utili strumenti di regolazione

dei fluidi, secondo la medicina ipocratica del tempo. La terza figura è quella di un individuo seduto, appoggiato ad un bastone e in attesa del suo turno; mostra una fasciatura a croce ad un braccio. Seguono altri soggetti, chi con altre fasciature (evidenziate dal colore bianco), al petto e alla cavaglia, e chi sembra poi portatore di eruzioni cutanee a livello addominale intento a discutere con un altro personaggio, un nano (probabilmente affetto da acondroplasia), nudo, con segni di infibulazione maschile, e che reca sulle spalle una lepre. Alcuni hanno interpretato questa figura come l'aiutante del medico stesso che riceve il pagamento in natura – la lepre appunto – per la visita da effettuare. Altri vi ravvisano un semplice paziente che porta con se la lepre per pagare egli stesso la prestazione.

A queste interpretazioni se ne può aggiungere una terza. I due soggetti in esame sono pazienti che stanno discutendo fra loro (fig. 4). La figura più alta presenta delle manifestazioni cutanee nell'addome che mostra al nano scoprendole in parte dalle fasciature con la mano sinistra, da cui penzola un lembo di benda. Il nano per conto suo presenta le stesse lesioni in maniera più diffusa. Non è facile capire che tipo di lesioni siano, ma la rappresentazione pittorica riportata sulla cute di entrambe le figure sembrerebbe rispondere al rilievo generico fatto da due autori, Wickkiser e Dasen, sulla presenza di skin irritations raffigurate nel vaso. A queste considerazioni se ne può aggiungere una ulteriore legata alla presenza degli stessi segni sull'addome dell'animale morto portato in spalla dal nano; quasi ad indicare in maniera molto stilizzata la possibile presenza di un'antropozoonosi? Difficile affermarlo anche se l'idea può risultare abbastanza suggestiva, e le conse-

guenti ipotesi cliniche possibili molteplici. Una su tutte, a titolo meramente esemplificativo, potrebbe riferirsi ad una malattia causata da *microsporum canis*, che interessa cani e gatti, ma anche conigli e animali selvatici. Oltre quanto scritto nulla di più si può affermare restando comunque nell'ambito di un'ipotesi affascinante, quest'ultima riportata, che rischia però di lasciarsi suggestionare, forse, da ciò che in realtà non è altro che la banale rappresentazione grafica del vello di due personaggi.

Ad ogni modo l'ariballo di Peytel si rivela una importante fonte storiografica del mondo sanitario classico. Da un lato può rappresentare la testimonianza della quotidianità di un ambulatorio medico, dall'altro però non va dimenticato che esso resta comunque un manufatto con la funzione precisa di contenitore di sostanze medicamentose: essenze, unguenti, oli o che altro, e come ogni buon contenitore di medicinali può riportare sulla superficie esterna le indicazioni d'uso che possono riferirsi, come in questo caso, a lesioni cutanee da taglio (flebotomia), ustioni ed ematomi (da coppettazione), lesioni di varia natura per cui è previsto un bendaggio oppure, ecco ritornare le suggestioni interpretative, eruzioni da contagio animale; importanti in una società arcaica, agricola e pastorale dell'Europa del Sud dove alcune patologie da dermatofita potevano diffondersi maggiormente. Un contenitore di medicinali quindi, utili anche per quelle persone più fragili, rappresentate in maniera un po' rudimentale dalla deformità nuda del nano.

L'ariballo di per sé è un contenitore abbastanza piccolo e bombato, che molto spesso assumeva la forma di un animale in termini simbolici e propiziatori, perché dunque non riprodurre anche in forma pittorica un ambiente sanitario assieme

alle sue garanzie di professionalità, correlate all'immagine della figura medica, dei suoi strumenti ordinati (le coppette e il bacile) e di colui che potrebbe essere interpretato come un assistente, un infermiere, identificabile nella settima figura, posta alle spalle del medico. Immagini che contribuiscono a costruire la bellezza e l'importanza dell'oggetto, e a specificarne la funzione più di semplici iscrizioni, risultando così alla portata interpretativa di tutti. E' bene fermarsi qui e non invadere campi di interesse e di studio altrui, però quello descritto resta un quadro affascinante, forse un po' troppo, che ha l'indubbio merito di chiamare il professionista alla lettura articolata del passato in funzione del presente, come affermava lo storico francese Marc Bloch, per un presente in funzione del passato, al fine di ricostruire una memoria collettiva, frutto di un lavoro di raccolta continua di informazioni funzionali a definire sempre più in maniera nitida il mosaico della storia passata dell'umanità e, nello specifico, dell'arte medica ed assistenziale.

Riferimenti bibliografici

1. Shryock, R. H. (1959). *The history of nursing: an interpretation of the social and medical factors involved*. Saunders
2. Wickkiser, B. L. (2008). *Asklepios, medicine, and the politics of healing in fifth-century Greece: between craft and cult*. JHU Press
3. Ghiretti, G. (2010). *Luoghi e strumenti della professione medica antica. La testimonianza dei papiri greci d'Egitto*
4. Département des Antiquités Grecques Musée du Louvre, & Denoyelle, M. (1994). *Chefs-d'oeuvre de la céramique grecque dans les collections du Louvre*. M. C. Bianchini (Ed.). Réunion des musées nationaux
5. Dasen, V. (2013). *Dwarfs in ancient Egypt and Greece*. Oxford University Press on Demand
6. Wickkiser, B.L. (2003) *The Appeal of Asklepios and the Politics of Healing in the Greco-Roman World*, pag. 26
7. Krötzel, C, Mustakallio, K. (2016). *Infirmity in Antiquity and the Middle Ages: Social and Cultural Approaches to Health, Weakness and Care*. Routledge
8. Bloch, M. (1998). *Apologia della storia o Mestiere di storico*, Einaudi, Torino

POST-RESUSCITATION CARE

“Ipotermia terapeutica” versus “Gestione della temperatura target”

Adoriano Santarelli¹, Francesca Ciarpella², Mirco Gregorini³, Renato Rocchi⁴, Roberto Toscanelli⁵, Lucia Seccia⁶ Stefano Marcelli⁷

Università Politecnica delle Marche

Nei paesi industrializzati si stima che l'incidenza dell'arresto cardiaco improvviso sia tra i 36 e i 128 su 100.000 abitanti ogni anno, e la maggior parte di questi eventi avviene in ambiente extra-ospedaliero.¹

Se non si interviene in maniera tempestiva, l'arresto cardiaco può condurre rapidamente a morte; per questo è di fondamentale importanza saper agire in modo adeguato e seguire dei protocolli condivisi basati sulle evidenze scientifiche, non solo allo scopo di salvare la vita alla persona, ma anche di rendere gli operatori sanitari capaci di offrire una efficace gestione delle cure post-rianimazione (post-Resuscitation Care), che vedono come protagonista la Sindrome Post-arresto cardiaco.

Infatti, un individuo sopravvissuto ad un arresto cardiaco e che ha ripristinato il circolo spontaneo (ROSC = Return of Spontaneous Circulation), nelle ore e nei giorni successivi, è soggetto a molteplici meccanismi di danno cellulare che scatenano patologie multi-organo con potenziali conseguenze fatali, prima fra tutte il danno cerebrale, responsabile del 70% dei decessi ospedalieri oltre che di impor-

tanti sequele invalidanti.²

L'insulto ischemico e la successiva riperfusione e riossigenazione cellulare, a livello cerebrale conducono ad una disfunzione che include citotossicità, alterazione dell'omeostasi del calcio, formazione di radicali liberi, cascata delle proteasi e attivazione del processo di morte cellulare.³

In merito, un grande successo è stato ottenuto dal trattamento con ipotermia terapeutica, una delle più recenti ed importanti scoperte, su cui si sono concentrati numerosi studi in tutto il mondo, alcuni ancora oggi in corso; negli ultimi decenni, infatti, si sono andate accumulando le prove che una lieve ipotermia (32°-34°C) giovi ai pazienti che hanno subito un arresto cardiaco, migliorando gli outcome sia in termini di sopravvivenza sia in termini di esito neurologico favorevole.⁴

L'ipotermia, a livello neurologico agisce in diversi meccanismi, andando a rallentare l'attività degli enzimi responsabili del danno cellulare, sopprimendo i radicali liberi, proteggendo e stabilizzando la membrana lipoproteica cellulare e riducendo la richiesta di ossigeno nelle aree ischemiche: si stima che per ogni grado di temperatura che si riduce, l'attività metabolica cerebrale diminuisca del 6-7%.

Così, sulla base delle evidenze pubblicate, questa terapia è stata adottata dalla medicina

d'urgenza ed è stata introdotta nelle Linee Guida dell'European Resuscitation Council (ERC), dell'American Heart Association (AHA) e dell'International Liaison Committee On Resuscitation (ILCOR), inserendola nel quinto anello della catena della sopravvivenza.

IL MONITORAGGIO E IL RUOLO DELL'INFERMIERE

Il ruolo dell'infermiere nel Post-Resuscitation Care e nella gestione dell'ipotermia terapeutica appare di fondamentale rilievo, in quanto protagonista in tutto il processo assistenziale: nella presa in carico iniziale, nella fase di induzione, nel mantenimento, fino alla conclusione della procedura.

Importante è il monitoraggio, che ricopre la quasi totalità dell'assistenza, in quanto il rischio di complicanze è notevole e il controllo dell'eventuale comparsa di segni deve essere continuo per garantirne una individuazione precoce.

- Temperatura: monitorare la temperatura centrale prediligendo il monitoraggio della temperatura esofagea e laddove possibile effettuando il doppio monitoraggio insieme alla temperatura vescicale attraverso catetere con termistore.

- Cardiocircolatorio: tollerare la bradicardia, mantenere una pressione sistolica di almeno 90mmHg o una pressione arteriosa media > 65mmHg, stabilizzare eventuali aritmie da ipotermia, monitoraggio cardiovascolare avanzato a seconda

Corso di Laurea in Infermieristica
Poli Didattici di Fermo¹⁻³⁻⁵, Macerata⁴ ed
Ascoli Piceno⁷

² Infermiera Pronto Soccorso Rho (MI) -
ASST Rhodense

⁶ Infermiera Collegio IPASVI Fermo

dei protocolli.

- Respiratorio: gestire l'intubazione orotracheale e la ventilazione meccanica mantenendo una normocapnia e una saturazione O₂ tra 94-98%; controllare EGA.

- Idro-elettrolitico e metabolico: limitare la poliuria causata da disfunzione tubulare conseguente ad ipotermia correggendola con cristalloidi, monitorizzare alterazioni elettrolitiche per evitare le frequenti disonie da ipotermia (ipokaliemia, ipomagnesemia, ipofosfatemia nell'induzione e iperkaliemia durante il riscaldamento), prevenire l'iperglicemia (tollerata fino a 180mg/dL) associata talvolta a mortalità.

- Brivido: prevenire ed eventualmente trattare la comparsa del brivido attraverso sedazione profonda (Propofol, Midazolam), analgesia (Fentanyl), curarizzazione, Magnesio solfato (2-3 grammi in bolo), Paracetamolo secondo protocollo.

- Infezioni: fare attenzione all'insorgenza di polmoniti (frequenti) servendosi di bundles specifici sulla prevenzione delle polmoniti associate a ventilazione allo scopo di far diagnosi precoce.

- Integrità della cute: prevenire e controllare quotidianamente la comparsa di ulcere da pressione e la formazione di lesioni cutanee e necrosi tissutale causate da sistemi di raffreddamento esterno.

- Coagulazione: monitorare l'assetto coagulativo per evitare l'insorgenza di trombocitopenia e malsorbimento degli antiaggreganti, come conseguenza dell'ipotermia, anche se non vi sono evidenze che dimostrano un rischio emorragico.

- Neurologico: monitoraggio attraverso esami strumentali e l'utilizzo di specifiche scale di valutazione; la scala maggiormente utilizzata nei vari studi e raccomandata è la CPC, ossia Cerebral Performance Categories Scale, che va a valutare lo stato neurologico in modo specifico nei pazienti che hanno avuto arresto cardiaco. Il verificarsi di crisi epilettiche nelle prime 24 ore post-ROSC, spesso si associa a prognosi infausta in quanto esprime un danno cerebrale esteso; se invece le crisi si manifestano tardivamente o durante la fase di riscaldamento, l'indice prognostico non è negativo come nel miocloni precoce, ma può esser compatibile con un buon recupero neurologico.⁵

EVIDENZE SCIENTIFICHE SULL'IPOTERMIA TERAPEUTICA POST-ROSC

In questa ricerca si sono re-

visionati studi presenti in letteratura negli ultimi 5 anni, con l'obiettivo di trovare nella documentazione scientifica una risposta sulla reale efficacia del trattamento con ipotermia terapeutica nel post-arresto cardiaco, nello specifico capire se ci sono benefici in termini di sopravvivenza e riduzione dei danni cerebrali dovuti ad anossia e successiva re-ossigenazione.

La prima questione riguarda la parità di efficacia del trattamento ipotermico in pazienti con arresto cardiaco che manifestavano un ritmo iniziale defibrillabile e non. Gli studi analizzati dimostrano un'efficacia nei ritmi defibrillabili, mentre i pazienti che presentavano un ritmo iniziale non trattabile hanno avuto esiti di sopravvivenza e neurologici peggiori.⁶ Inoltre, a tal riguardo, gli studi sono giunti ad un'altra considerazione: i pazienti che manifestavano un ritmo non defibrillabile avevano di media un intervallo di tempo che intercorreva tra il momento dell'arresto ed il ROSC significativamente più lungo (30 minuti contro 22). Questo dato, che non è risultato assolutamente trascurabile, ha fatto concludere che l'ipotermia terapeutica lieve è efficace anche nei pazienti con ritmi iniziali non defibrillabili solo quando l'intervallo pre-ROSC è breve (≤ 16 minuti);⁷ dunque a tempi di inattività prolungati sono associati outcome neurologici peggiori, conclusione confermata da un altro studio giapponese che dimostra l'importanza del ripristino del ROSC in ambiente pre-ospedaliero.⁸

Altro confronto fatto, riguarda l'arresto cardiaco extra-ospedaliero ed intra-ospedaliero; infatti, diversi studi parlano di come il trattamento dell'ipotermia terapeutica sia estremamente efficace nel migliorare il tasso di sopravvivenza e gli outcome neurologici nei pazienti con arresto cardiaco extra-ospedaliero, restando perfettamente in linea con gli studi precedentemente condotti.⁹ Al

contrario, invece, viene dimostrato nell'induzione dell'ipotermia lieve in pazienti che hanno subito un arresto cardiaco intra-ospedaliero: in entrambi gli studi portati in esempio, non vi sono reali motivazioni per implementare un protocollo che preveda ipotermia terapeutica in questa popolazione, in quanto questo intervento risulta non efficace.¹⁰ Dunque, se questa scoperta venisse confermata da ulteriori studi, sarebbe sconsigliato l'investimento di risorse per l'attuazione di protocolli costosi sull'ipotermia terapeutica in pazienti con arresto intra-ospedaliero.¹¹

Infine, durante la revisione si è visto che andando avanti negli anni, ci sono stati studi che mettono seriamente in discussione questo trattamento.

Il primo importante risultato parla chiaro in un ormai famoso articolo dal titolo: "Dalla letteratura nessun beneficio nell'applicazione precoce dell'ipotermia terapeutica post-ROSC nell'ambiente pre-ospedaliero", dove si dimostra l'inefficacia del "raffreddare il prima possibile", determinando l'inutilità nell'investire risorse per l'attuazione di questa procedura, anche perché in ambulanza non vi risultano sistemi di rilevazione affidabili della temperatura centrale.¹²

Di recente, un altro importante articolo ha messo in discussione le considerazioni di efficacia dell'ipotermia terapeutica, facendo porre la domanda: evitare la sola febbre è altrettanto efficace che raffreddare i pazienti con arresto cardiaco?

C'è da notare che, nelle analisi precedentemente revisionate, si mette a paragone la popolazione in cui viene indotta ipotermia terapeutica lieve con il gruppo di controllo, in cui la temperatura non viene affatto considerata.

Dopo essere rianimati con successo, i pazienti, generalmente manifestano febbre, e non era quindi accertato se il raffreddamento fosse realmente terapeutico rispetto all'evita-

re semplicemente l'ipertermia. Così, è stato condotto uno studio dal nome TTM, Target Temperature Management, che è andato a prendere in esame questa specifica problematica confrontando due temperature corporee: 33°C "contro" 36°C. In questo studio, non sono state osservate differenze tra i due gruppi: i dati sulla sopravvivenza e sugli esiti neurologici favorevoli alla dimissione erano pressoché uguali, quindi si può ipotizzare che l'ipotermia ad una temperatura di 33 ± 1°C non apporti alcun beneficio aggiuntivo rispetto ad una temperatura target di 36°C.¹³ D'altra parte, altri studi hanno dimostrato che l'ipertermia è sempre associata ad esito sfavorevole, sia nei pazienti esclusi dal trattamento ipotermico, sia in quelli che hanno concluso la fase di raffreddamento (Post-Hypothermia Fever); per cui risulta di fondamentale importanza, in pazienti post-arresto cardiaco, mantenere sempre una normotermia non permettendo alla temperatura centrale di superare i 36,5°C.¹⁴

Ad oggi, la Società tedesca di Terapia Intensiva e Medicina d'Urgenza (DGIIN) raccomanda, fino a quando non si avranno a disposizione i risultati di ulteriori studi, di continuare a raffreddare a 32°-34°C, per 12-24 ore, gli adulti incoscienti con circolazione spontanea dopo arresto cardiaco extra-ospedaliero. Inoltre, si deve cercare di mantenere attivamente una temperatura target di 36°C anche in tutti gli altri pazienti in stato di incoscienza dopo un arresto cardiocircolatorio evitando, in ogni caso, le temperature elevate.¹⁵

ILCOR (International Liaison Committee On Resuscitation), nelle ultime raccomandazioni del 15 ottobre 2015, non essendo ancora evidenze così forti da suggerire una temperatura target migliore tra i 32°C e i 36°C, raccomanda di mantenere per almeno 24 ore una temperatura post-ROSC entro un tar-

get 32-36°C al posto dei 32-34°C precedentemente indicati, nei pazienti con ACC extra-ospedaliero, ritmo defibrillabile e che restano incoscienti dopo il ROSC, mentre la suggerisce per gli ACC extra-ospedalieri con ritmo non defibrillabile e per gli ACC intra-ospedalieri.¹⁶

In conclusione, che cosa comportano i nuovi dati a disposizione?

Il grande successo ottenuto dall'implementazione dell'ipotermia terapeutica nel post-ROSC, in realtà, è stato più volte messo in discussione, e quello che viene riscontrato nella revisione della letteratura effettuata, è che su questo argomento c'è ancora "un'area grigia": le evidenze scientifiche sono ancora oggi poco chiare e molti studi sono tutt'ora in corso, studi che andranno a definire le prossime linee guida internazionali. Sicuramente ciò che è possibile confermare, è l'importanza del mantenere una normotermia evitando sempre l'ipertermia.

A questo punto, si spiega il perché oggi si tende a sostituire sempre di più i termini "ipotermia terapeutica" con l'espressione "gestione della temperatura target", proprio a voler sottolineare il ruolo prognostico fondamentale che ha questo parametro.

Bibliografia

- Holzer M; "Devices for rapid induction of hypothermia" *Eur J Anaesthesiol Suppl* 2008; 25(42):31-8.
- Fugate JE et al; *Circulation*, 2012.
- Polderman et al; *Critical Care Medicine*, 2009; S186-S202.
- Holzer M, Cerchiari E, Martens P, et al. *N Eng J Med* 2002; 346:549-556.
- Dispensa ACLS, MeSpad, 2014.
- Thomas JL, Bosson N, Kaji AH, Ji Y, Sung G, Shavelle DM, French WJ, Koenig W, Niemann JT; "Treatment and outcomes of ST segment elevation myocardial infarction and out-of-hospital cardiac arrest in a regionalized system of care based on presence or absence of initial shockable cardiac arrest rhythm." *Am J Cardiol*. 2014 Oct 1;114(7):968-71.
- Soga T, Nagao K, Sawano H, Yokoyama H, Tahara Y, Hase M, Otani T, Shirai S, Hazui H, Arimoto H, Kashiwase K, Kasaoka S, Motomura

T, Kuroda Y, Yasuga Y, Yonemoto N, Nonogi H; "Neurological benefit of therapeutic hypothermia following return of spontaneous circulation for out-of-hospital non-shockable cardiac arrest." *Circ J*. 2012;76(11):2579-85. Epub 2012 Jul 20.

- Shinada T, Hata N, Kobayashi N, Tomita K, Shirakabe A, Tsurumi M, Matsushita M, Okazaki H, Yamamoto Y, Yokoyama S; "Efficacy of therapeutic hypothermia for neurological salvage in patients with cardiogenic sudden cardiac arrest: the importance of prehospital return of spontaneous circulation." *J Nippon Med Sch*. 2013;80(4):287-95.
- Magaldi M, Fontanals J, Moreno J, Ruiz A, Nicolás JM, Bosch X; "Survival and neurological outcome in out-of-hospital cardiac arrests due to shockable rhythms treated with mild therapeutic hypothermia." *Med Intensiva*. 2014 Sep 19. pii: S0210-5691(14)00139-9.
- Kory P, Fukunaga M, Mathew JP, Singh B, Szainwald L, Mosak J, Marks M, Berg D, Saadia M, Katz A, Mayo PH; "Outcomes of mild therapeutic hypothermia after in-hospital cardiac arrest." *Neurocrit Care*. 2012 Jun;16(3):406-12.
- Nichol G, Huszti E, Kim F, Fly D, Pamia S, Donnino M, Sorenson T, Callaway CW, American Heart Association; "Does induction of hypothermia improve outcomes after in-hospital cardiac arrest?" *Resuscitation*, 2013 May; 84(5): 620-5. Epub 2012 Dec 13.
- Seder; *Critical Care Medicine*, 2009 37 (suppl): S211 Kim F, AHA scientific session Dallas; American Heart Association. 2013.
- Nielsen N, Wettersley J, Cronberg T; "Targeted Temperature Management at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest." *New England Journal of Medicine*. 2013 Nov 17.
- Bro-Jeppesen J, Hassager C, Wanscher M, Soholm H, Thomsen JH, Lippert FK, Moller JE, Kober L, Kjaergaard J; "Post-hypothermia fever is associated with increased mortality after out-of-hospital cardiac arrest." *Resuscitation*, 2013 Dec; 84(12):1734-40.
- Van Den Heuvel M; "Ipotermia: cuori gelati." *DocCheck News*, 2014 June 5.
- Donnino MW, Andersen LW, Berg KM, Reynolds JC, Nolan JP, Morley PT, Lang E, Cocchi MN, Xanthos T, Callaway CW, Soar J; ILCOR ALS Task Force; "Temperature Management After Cardiac Arrest: An Advisory Statement by the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation and the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee and the Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation." *Circulation*. 2015 Dec 22;132(25):2448-56. Epub 2015 Oct 4.

Banche dati:

www.pubmed.com - www.cinahl.com - www.thecochranelibrary.com

MOTIVI E INTENZIONI: IL CELATO DELLE EMOZIONI

Chiara Pierpaoli

Corso di laurea di Educazione professionale
Università Politecnica delle Marche

Robert Plutchik (2001) identifica ben novanta definizioni di “emozione” proposte nel corso del XX secolo. Perlustrandolo il web sul tema delle emozioni, si apprende che il dibattito è su emozioni buone *versus* emozioni cattive, emozioni positive *versus* emozioni negative, gestione della rabbia, gestione delle emozioni, addestramento emozionale.

Che ruolo hanno le emozioni nella vita dell'individuo? Perché definisco ansia la mia paura, depressione la mia tristezza e aggressività la mia collera? La tendenza, oggi, è quella di relegare le emozioni al contesto della patologia, trasformandole in sintomi, fenomeni da circoscrivere e da cui difendersi. Tuttavia la paura può impedirmi di entrare in ascensore (claustrofobia), ma può anche salvarmi la vita quando attraverso una strada.

L'impressione è che le emozioni siano percepite come appendici di ben più complessi fenomeni di rilevanza sociale, così attirano l'attenzione l'atto aggressivo, il suicidio e il matrimonio del secolo. Eppure, ancor prima dell'aggressività viene la collera, prima del suicidio la paura e prima del matrimonio del secolo la gioia. A questo punto, la domanda a cui si intende rispondere è la seguente: “che cosa muove le emozioni?”

Malgrado le difficoltà di concettualizzazione, ampio accordo c'è nei confronti dell'esistenza di un circoscritto numero di dimensioni del vissuto emozionale: *comportamentale, dell'attivazione organica, espressivo-comunicativa, motivazionale e cognitiva.*

Partiamo da un dato inequivocabile; l'etimologia della parola emozione è da ricondursi al latino *emovère* (e = fuori + *movère* = muovere) letteralmente portare fuori, smuovere. L'emozione è quindi un evento dinamico, un'agitazione dell'animo. L'individuo è in costante relazione con qualche oggetto situato nell'ambiente (esterno degli stimoli distali, interno dei percetti) e l'oggetto che si lega ad esso – es. abitare una casa, stringere legami affettivi, la paura dei serpenti – in qualche modo lo modifica – es. in casa mi sento al sicuro, del partner mi innamoro e dei serpenti ho paura.

L'ambiente esterno offre continuamente opportunità motorie e manipolatorie all'organismo (es. in salita il corpo si inclina in avanti, la presenza di una maniglia invita ad aprire o chiudere una porta), così l'apparato mentale offre all'organismo materiale su cui operare, come nel caso del processo decisionale che si conclude con una scelta.

Etimologicamente, il termine “motivazione” si ricollega al sostantivo “motivo” (dal latino tardo “*motivus*,” derivato a sua volta da “*motus*” participio passato del verbo “*movère*”). Il motivo è ciò per cui si fa o non si fa qualcosa

Etimologicamente, il termine “intenzione” si ricollega al sostantivo “*intentio*” (dal latino “*inténtus*” che significa “tendere verso”). Nell'ottica di Brentano (1838 –1917) ogni fenomeno psichico contiene in sé qualcosa come oggetto. Ciò significa che l'apparato psichico dell'individuo è costantemente orientato verso qualche cosa (es. una rappresentazione mentale, la presa di decisione). L'individuo è un essere intenzionale in quanto orientato nei confronti di un ambiente che diventa matrice di intenzionalità.

Motivi ed intenzioni spiegano ogni piega del flusso esistenziale dell'individuo. Ma se il motivo sta all'origine dell'agire umano (es. “ho paura perché una minaccia mette a repentaglio la mia sopravvivenza”), l'intenzione ne diventa l'obiettivo finale (es. “fuggo perché ho paura”). Ciò che distingue il motivo dall'intenzione è l'ordine temporale. Rispetto all'atto, il motivo viene prima, l'intenzione dopo. Sono in un bosco e di fronte a me c'è un serpente. Che cosa faccio?

Ho paura e fuggo. Il serpente mi motiva ad avere paura e la paura mi porta a tendere-verso la fuga.

Quotidianamente affrontiamo classi di stimoli che hanno una rilevanza fondamentale per il nostro benessere e la nostra sopravvivenza; alcuni segnalano un pericolo, come nel caso del serpente, altri offrono possibilità di crescita e di espansione, come la presenza di un partner. Stimoli di questo genere sono definiti “stimoli emotigeni”, stimoli che innescano risposte adattative rapide, finalizzate ad eludere la minaccia o avvicinarsi allo stimolo buono.

La vista del serpente crea disequilibrio tra l'organismo e l'ambiente, il serpente rappresenta una minaccia per la mia sopravvivenza, e ristabilire l'omeostasi diventa motivo che investe l'individuo dell'urgenza di reagire (la fuga). Dopo il sentire (consapevolezza dei vissuti interni) che permette di dichiarare “ho paura”, la dimensione comportamentale delle emozioni è l'indice di maggior rilievo e visibilità del fenomeno emozionale (es. fuggo alla vista di un serpente di cui ho paura, abbraccio il mio partner che mi rende felice).

La dimensione comportamentale dell'emozione riguarda l'insieme delle azioni (comportamenti, movimenti, atti) che prendono avvio dallo stimolo emotigeno ed è l'aspetto più direttamente connesso con quel muovere-da che sta per l'emozione.

È notte e stiamo attraversando un parco. Sentiamo un fruscio provenire dal cespuglio. La prima cosa che facciamo è collegare il fruscio alla presenza di un'entità pericolosa (es. un serpente, un malintenzionato). A quel punto, il nostro organismo subisce delle modificazioni (fisiologiche) tali da renderci pronti all'azione, quali l'immobilità, la lotta o la fuga.

Se le emozioni sono risposte a stimoli ambientali che perturbano l'omeostasi dell'organismo

e danno avvio alla costituzione di un rinnovato adattamento, è giusto affermare che all'origine di un'emozione vi sia sempre una propensione all'azione.

La mancanza di equilibrio che ha origine dallo e nello scambio tra organismo e ambiente può presentarsi sotto forma di minaccia (reale o immaginata, fisica o psichica), frustrazione o possibilità di espansione, e manifestarsi in uno stato di bisogno e necessità, diventando “motivo per”. A quel punto l'energia viene convogliata nella mobilitazione del sistema neurovegetativo e utilizzata dall'organismo per porre in essere azioni e comportamenti finalizzati (intenzionali), quali la fuga (o l'immobilità o la lotta) nel caso della paura, la rappresaglia nel caso della rabbia e l'avvicinamento nel caso della gioia. La collera, ad esempio, regola e organizza i processi fisiologici e psicologici coinvolti nell'auto-difesa e nel dominio, così che quando un ostacolo si interpone tra il soggetto e il suo obiettivo essa entra in gioco per eliminare l'ostacolo e permettere al soggetto di raggiungere i suoi scopi.

A questo punto occorre osservare che se da una parte le emozioni legano l'individuo ad uno stimolo ben preciso (stimolo emotigeno = motivo = muovere), dall'altra le emozioni disgiungono in quanto reazioni. Il vissuto emozionale è una manifestazione di scambio, un aggancio con il mondo, un impegno che si assume nei confronti della realtà.

Quando sono collerico aggredisco chi mi minaccia (lotta = dimensione comportamentale della collera), e il mio sistema neurovegetativo viene alterato (es. aumento del ritmo e della profondità della respirazione, del muco nelle vie respiratorie, della frequenza cardiaca, della quantità di sangue emesso ad ogni battito del cuore diretto verso i muscoli). La dimensione dell'attivazione organica delle emozioni viene definita arousal organico, e chi meglio di altri si

interessa a questo aspetto delle emozioni è William James (1842-1910), psicologo e filosofo statunitense il quale riteneva che “ho paura perché tremo”. Secondo James «*the bodily changes follow directly the perception of the exciting fact, and [...] our feeling of the same changes as they occur is the emotion*» (James, 1884, p. 189-190).

Seppur superato il funzionalismo di James che fa coincidere l'emozione con la risposta del sistema nervoso autonomo ad un ambiente che ne altera l'equilibrio, non è possibile ignorare la correlazione tra emozioni, soma e biologia. Quando un evento interessa l'individuo, vengono mobilitati parametri fisiologici in quella che Cannon (1929) definisce «*reazione di allarme*», condizione energetica funzionale alla creazione delle condizioni organiche più vantaggiose per le attività di coping.

La dimensione espressivo-comunicativa delle emozioni comprende l'insieme delle configurazioni facciali, posturali, gestuali e vocali universali e specifiche per ogni emozione, veicolo sociale di passaggio di informazioni tra gli individui, utile a tal punto da poter essere strumentalizzato per raggiungere specifici obiettivi, come nel caso del bambino che una volta accortosi che strillare procura sollievo, inizierà a strillare volontariamente ogni volta che vorrà ottenere quel beneficio.

Scriva Darwin: «*D'ordinario il corpo sta ritto, pronto a reagire; qualche volta peraltro si piega verso l'aggressore [...] la bocca, perfettamente chiusa, [...] i denti o stanno stretti o battono gli uni contro gli altri*» (Darwin, 1878, p. 304). Osservare lo spavento dipinto sul volto di una persona segnala la presenza di uno stimolo che rappresenta una minaccia. Nella collera, l'aggrottare violento della fronte e delle sopracciglia e lo scoprire e digrignare i denti rappresentano le modificazioni del viso che meglio la esprimono, in ogni tempo e luogo.

La dimensione espressivo-comunicativa rende conto della caratteristica di legame che appartiene all'esperienza emozionale; attraverso le emozioni gli individui inviano e ricevono messaggi. La dimensione motivazionale delle emozioni (insieme a quella cognitiva) è forse l'aspetto più sotterraneo del fenomeno dell'emozione, in quanto non direttamente osservabile.

La motivazione è un concetto esteso, che si riferisce all'avvio, al controllo e al mantenimento di un'attività di natura fisica e psichica. La motivazione è, in ambito psicologico, un processo di determinazione del comportamento, una spinta in grado di produrre cambiamenti a livello di comportamento.

L'esperienza del mondo passa attraverso i sensi, ma i sensi raccontano del mondo solo in virtù dei percetti. Le percezioni plasmate dalle emozioni sono dati di conoscenza del mondo, strumenti attraverso i quali definire quali sono le minacce, i pericoli, le ricompense e le punizioni che motivano gli intenti dell'avvicinamento o della fuga. La dimensione motivazionale delle emozioni collabora in questo, orientando all'azione e modificando/regolando il comportamento in relazione ai desideri e agli scopi dell'organismo, stabilendone le priorità.

Si è soliti perseverare nella distinzione tra emozione e ragione. La razionalità come rimedio alla sconvolgimento causato dalla paura, dalla rabbia, dal disgusto e dalla tristezza. L'attrazione esercitata dalla gioia e dallo stupore.

L'ambiente interno cui affrisce la dimensione cognitiva delle emozioni è quello dei processi di pensiero cosciente (es. ragionamento logico-scientifico), ma è anche quello dei processi di pensiero inconscio, il contesto dei meccanismi che sfuggono al controllo e che legano tra loro elementi per il tramite di associazioni e simbolizzazioni.

La dimensione cognitiva delle emozioni risiede nella valutazione/attribuzione di significato (*appraisal*) alle reazioni messe in atto dall'organismo rispetto all'ambiente.

Haselton e Ketelaar (2006) definiscono le emozioni come sistemi di percezione che servono per orchestrare in maniera armoniosa funzioni quali l'attenzione, i processi decisionali e la regolazione del comportamento. Se non vi fosse cognizione di ciò che è pericoloso non si avrebbe paura, e se non ci si sentisse violati non esisterebbe la collera. Ogni emozione verte su un oggetto formale, un oggetto che diventa *quell'oggetto, quella persona e quella situazione*.

Una persona è arrabbiata perché riconosce in un gesto un torto, o è triste perché ha perso una persona cara.

Nell'ottica dello psico-evolutionismo, la mente consiste in un insieme di dispositivi di elaborazione delle informazioni, incarnato nel tessuto neurale; programmi dominio-specifici, alcuni dei quali di ordine inferiore e altri di ordine superiore, ciascuno funzionalmente specializzato per risolvere un diverso problema adattivo sorto nel corso della storia evolutiva

dell'essere umano (Tooby & Cosmides, 1990). Un programma di ordine inferiore innesca la fuga di fronte ad un predatore e un programma di ordine superiore blocca l'addormentamento e aumenta la vigilanza quanto si è spaventati. Per comportarsi secondo standard evolutivi, i programmi di ordine inferiore de-

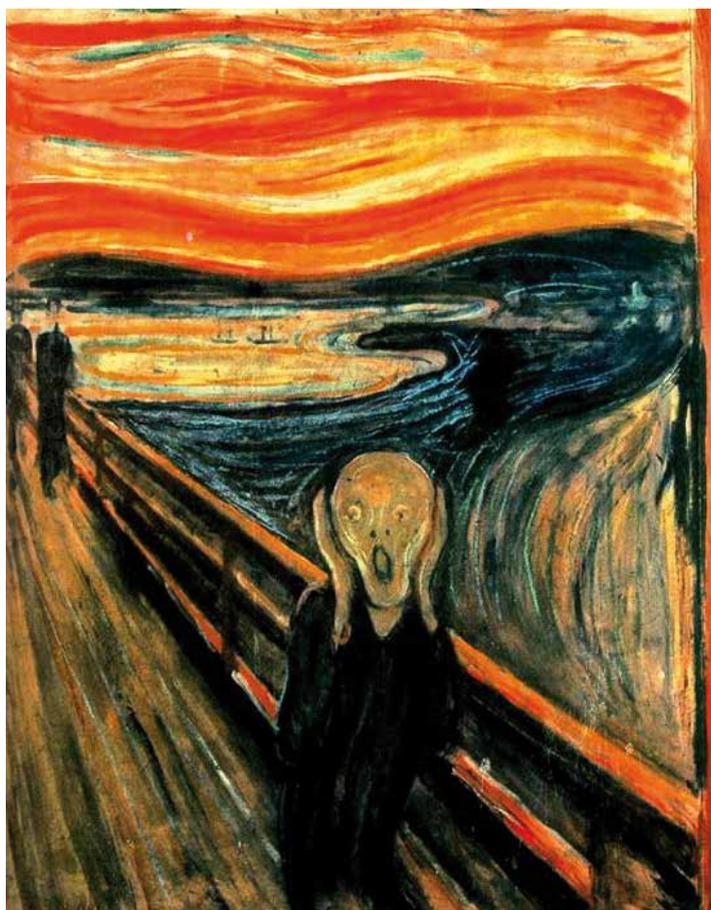


Figura 1. Edvard Munch (1863-1944), L'urlo, 1893, Galleria Nazionale di Oslo, Museo Munch

vono essere orchestrati in modo tale che la loro contemporanea attivazione in un dato momento sia funzionalmente coordinata. Tutto questo avviene ad opera delle emozioni, programmi di livello superiore che dirigono le attività e le interazioni di molti programmi di livello inferiore, compresi quelli che regolano la percezione, l'attenzione, l'inferenza, l'apprendimento, la memoria, la motivazione, le reazioni fisiologiche, la comunicazione, gli atti motori e i comportamenti.

Un sentire di costrizione avvolge l'individuo in preda alle emozioni. Ogni manifestazione umana muove da bisogni, pulsioni e motivi che diventano materiali di utilizzo di un apparato psichico che insegue scopi e ragioni (aspetto dell'intenzionalità).

L'emozione è un fenome-

Ma se le dimensioni comportamentali, di attivazione organica ed espressivo-comunicativa fanno dell'emozione un vero e proprio fenomeno in quanto osservabile e misurabile, le dimensioni cognitive e motivazionale sfuggono agli occhi attenti di un osservatore, perché fenomeni definibili psichici,

L'espressione dei sentimenti nell'uomo e negli animali / Carlo Darwin; prima versione italiana col consenso dell'autore per cura di Giovanni Canestrini e di Franc. Bassani. - Torino : Unione tipografico-editrice, 1878.

3. Haselton, M.G. & Ketelaar, T. Irrational emotions or emotional wisdom? The evolutionary psychology of emotions and behavior. In J. P. Forgas (Ed.), *Hearts and minds: Affective influences on social cognition and behavior*. New York:



Figura 2. Pieter Brueghel (1525-69), La danza nuziale, 1566, Detroit Institute of Arts

no complesso, multi-fattoriale e difficile da concettualizzare. L'emozione è un fenomeno non si estingue facilmente, che divampa all'improvviso, che sfugge al controllo e la cui manifestazione sembra ineluttabile. Eppure, di qualsiasi emozione si tratti, le dimensioni delle emozioni si mantengono stabili.

manipolazioni specifiche di oggetti che esistono perché pensati: motivi e intenzioni (il celato delle emozioni).

Bibliografia

1. Cannon, W. *Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage*, vol. 2, Appleton, New York, 1929.
2. Darwin, C. *L'espressione dei sentimenti nell'uomo e negli animali*. TRATTO DA:

Psychology Press, 2006.

4. James, W. 1884. What is an Emotion? *Mind*, Vol. 9 (34), 188-205.
5. LeDoux J. *The Emotional Brain*. Simon & Schuster Ed, NY, 1996.
6. Plutchik, R. 2001. The nature of emotions. *American Scientist*, 89, 344-350.
7. Tooby, J. & Cosmides, L. 1990. The past explains the present: Emotional adaptations and the structure of ancestral environments. *Ethology and Sociobiology*, 11, 375-424.

NEUROECONOMIA... NEUROFINANZA I CORRELATI NEURALI DEL DIRECT ACCESS TRADING

Intervista agli Autori

Il libro di Gianmario Raggetti e Maria Gabriella Ceravolo, edito da McGraw Hill, raccoglie molteplici risultati di un progetto interdisciplinare che ha coinvolto ricercatori sia del nostro Ateneo sia dell'Università di Parma, del gruppo di Giacomo Rizzolatti, noto anche al grande pubblico per la scoperta dei neuroni specchio.

Gli autori ne offrono qui una presentazione rispondendo ad alcune domande.

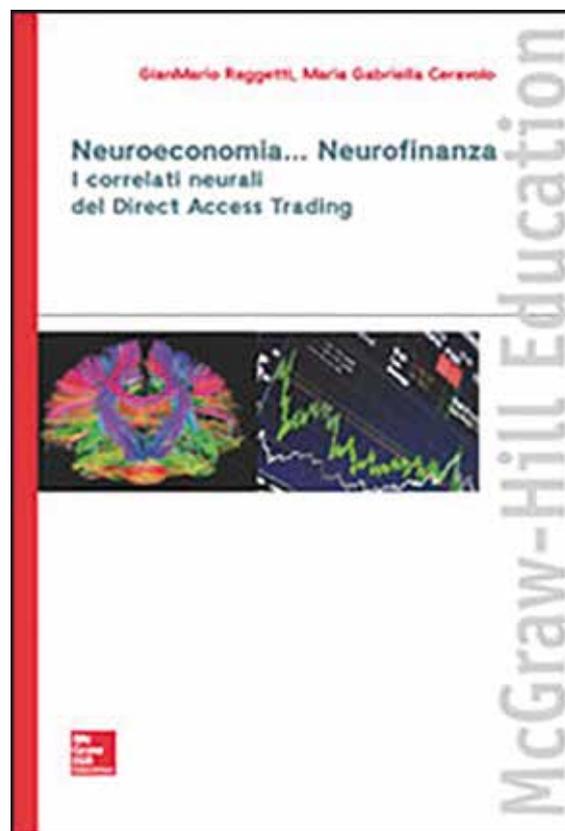
1. *Come è nato il progetto di combinare la Finanza con le Neuroscienze e la Neurologia?*

[G. R.] La Neuroeconomia è una disciplina recente che si va diffondendo rapidamente nel contesto scientifico internazionale: con essa si superano le fragilità concettuali e metodologiche degli schemi economici tradizionali. Questi si fondano, ancora, sulla metafora dell'Hommo Oeconomicus che ipotizza un agente economico che compie scelte in modo sempre responsabile e razionale, motivato solo dal profitto ed impermeabile alle emozioni ed agli stati mentali, in grado di confrontare gli effetti attesi per ogni scelta possibile. Tuttavia, la serie ininterrotta e pluriscopolare di crisi, economiche e finanziarie, mai previste – come anche quella che subiamo dal 2008 – prova l'inaffidabilità elevata dei modelli di analisi e di previsione economica. Negli anni '90 del secolo scorso, alcuni economisti iniziano a collaborare con alcuni psicologi per rilevare ed interpretare il ruolo dei fattori mentali, affettivi, emotivi, nel comportamento dell'operatore economico. Si

sviluppa l'Economia comportamentale: nel 2002, il Nobel per l'economia è assegnato, giustamente, al lavoro congiunto svolto da un economista (Vernon Smith) ed uno psicologo (Daniel Kahneman). Negli ultimi vent'anni, però, le innovazioni apportate alle strumentazioni diagnostiche, usate in ambito clinico, permettono di rilevare, osservare e misurare, in modo non invasivo ed in vivo, le variazioni nell'attività di aree neurali, anche di soggetti sani, impegnati in processi decisionali economici. Si avvia, in tal modo, la Neuroeconomia: essa è un'area interdisciplinare che combina gli interessi e le curiosità di economisti, studiosi di finanza e di marketing, con quelli di psicologi, neuroscienziati, fisici, biologi, neuropsicologi, neuroradiologi e informatici. L'obiettivo comune è la comprensione delle funzioni cerebrali alla base del comportamento individuale, prevalentemente in relazione alle decisioni economiche, ma non solo.

2. *Come si è sviluppato questo tipo di ricerca interdisciplinare presso il nostro Ateneo e in particolare la Facoltà di Medicina?*

[G. R.] Vent'anni fa, il Prof. Guido Bossi, allora Rettore dell'Ateneo, condivise la mia idea di combinare la visio-



ne economica con l'evoluzione della Sanità pubblica. Nel 1995, presiedette una seduta di laurea particolare, con una commissione mista, composta di docenti delle Facoltà di Medicina e di Economia, che laureò due soli studenti, uno di Medicina ed una di Economia. Si discussero due tesi di Economia Sanitaria di cui ero relatore: una novità assoluta per l'Ateneo. Quella fu la prima esperienza di un lavoro interdisciplinare che combinava la visione economica con quella sanitaria. Poco dopo, avviammo il Centro di Management Sanitario, presso la Facoltà di Medicina. I Proff. Franco Angeleri e Francesco Amici sostennero subito e con forza l'iniziativa, ed, ancor oggi, Leandro Provinciali e Fiorenzo Conti conti-

nuano ad alimentare con i loro suggerimenti ed insegnamenti la visione interdisciplinare alla base delle indagini sul comportamento dell'operatore economico-finanziario. Si consolida, pertanto, un piccolo gruppo di lavoro che, nel 2008, si arricchisce del contributo prezioso della Prof. Maria Gabriella Ceravolo, con la quale si è avviata la progettazione della ricerca sugli aspetti neurali delle decisioni assunte dai trader professionali.

3. *Quali sono le maggiori difficoltà incontrate in questa ricerca complessa e negli studi di Neuroeconomia?*

[M.G. C.] La difficoltà è implicita in ogni ricerca interdisciplinare, in particolare se essa pone quesiti originali e richiede allestimenti sperimentali mai praticati. Non è stato semplice sovrapporre le visioni (e le attese) dell'economista con quelle di chi ha una cultura biologica e medica, ma siamo riusciti, infine, grazie all'esperienza dei collaboratori del Prof. Giacomo Rizzolatti, dell'Università di Parma, a condividere gli obiettivi della ricerca e la stesura di un protocollo d'indagine rispettoso il più possibile del contesto ecologico in cui operano quotidianamente i trader professionali. Il consenso del prof. Rizzolatti al nostro progetto ha permesso sia la costituzione di una squadra interdisciplinare (comprensiva di un Fisiologo, una Neuropsicologa, un Fisico, un Ingegnere, un Neuroradiologo, oltre all'Economista ed alla Neurologa), sia di accedere ad un Laboratorio di Neuroradiologia, presso l'AO di Parma, dotato di una nuova fMRI di potenza 3.0 Tesla. La collaborazione con una Società di trading ha reso poi possibile reperire un gruppo di 20 trader professionali che, in modo volontario, si sono sottoposti a registrazione dell'attività cerebrale mentre operavano effettivamente nel mercato borsistico, usando la

piattaforma di trading preferita e i propri conti bancari. La collaborazione con IW-Bank ha consentito, infine, di ottenere la registrazione simultanea dell'andamento del mercato, delle operazioni negoziate dai trader e del segnale BOLD registrato in fMRI durante l'attività di trading. Si è lavorato circa due anni per costruire la squadra, progettare ed adottare il protocollo d'indagine e per elaborare i dati raccolti: i risultati ottenuti sono stati davvero soddisfacenti e apprezzati nei contesti scientifici nei quali continuiamo a divulgarli.

4. *Quali sono i risultati della ricerca maggiormente innovativi?*

[M.G. C.] Dalla ricerca emergono diversi aspetti interessanti. Il primo è l'osservazione della concomitanza tra l'assunzione di decisioni finanziarie e l'attivarsi, nel cervello dei trader, di aree coinvolte sia nell'elaborazione delle emozioni (il circuito del reward), sia nell'attribuzione e nell'aggiornamento del valore (aree prefrontali orbitofrontali e ventro-mediali), nella computazione (aree parietali) e nel controllo esecutivo (prefrontali dorsolaterali). Si conferma, così, quanto già ipotizzato sulla scorta di protocolli neuropsicologici tradizionali, mai applicati alle negoziazioni finanziarie. Inoltre, è interessante osservare l'influenza di variabili individuali (l'età, l'anzianità professionale, lo stile di trading, impulsivo o disciplinato) sull'attivazione delle aree indagate. Si è valutato, poi, come i profili di negoziazione dei trader, riconducibili in sintesi a tipologie quali Bold e Wise (Sanguigni-spericolati e Ponderati-razionali), si riconoscano non solo per un diverso comportamento decisionale (più intenso, veloce, "automatico" nei primi, e meno frenetico, ma più efficace nei secondi), ma anche per un diverso pattern di attivazione neurale. Si rilevano,

infatti, attivazioni più significative delle aree cosiddette esecutive nei trader tipo-Wise, a dispetto dell'età e dell'anzianità professionale. In sintesi, mentre i trader-Bold sembrano affidarsi ad euristiche nell'interpretazione delle informazioni e sono sollecitati dall'urgenza di produrre risposte (operative) in tempi veloci per "battere il mercato" (formulando un numero elevato di proposte di Acquisto/Vendita nell'unità di tempo, pur concludendone poche); i trader-Wise ricorrono frequentemente al controllo esecutivo per bloccare le reazioni impulsive (ne consegue un numero inferiore di proposte di negoziazione che risultano, tuttavia, più efficaci dato che si concludono in percentuale elevata).

5. *Quali sono le prospettive delle ricerche in Neuroeconomia?*

[M.G. C.] Lo sviluppo incredibile della Neuroeconomia nel contesto accademico internazionale lascia intravedere prospettive assai vaste. Le indagini neurobiologiche sul ruolo del cervello nei processi decisionali, in soggetti sani, sono seguite con molta attenzione da parte non solo degli economisti, ma anche di quanti operano in Finanza, nel Marketing, nel Diritto penale, nonché di coloro che s'interessano di Intelligenza Artificiale, di Domotica, e persino di Nutrizione. Tutti sono affascinati dalla prospettiva di poter indagare il ruolo delle emozioni, dei fattori contestuali (cosiddetto effetto framing) e quindi della modulazione sensoriale sul comportamento decisionale individuale, ricorrendo a protocolli di ricerca che integrano gli approcci neuropsicologici con le potenzialità delle indagini diagnostiche neurofisiologiche e di neuroimaging. Inoltre, la Neuroeconomia, debitrice verso le Neuroscienze, offre informazioni che sollecitano revisioni continue degli schemi concettuali

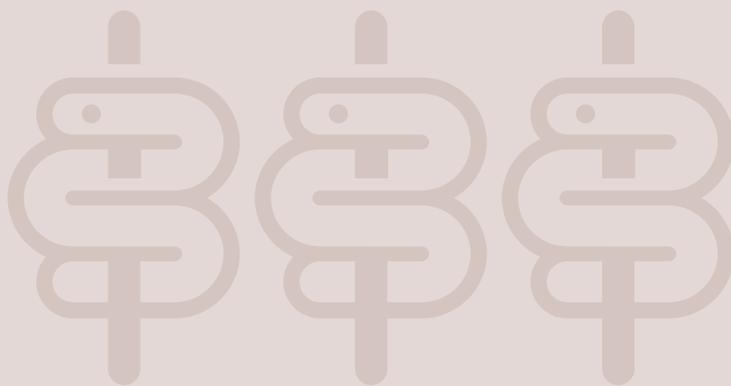
tradizionali sulla propensione al rischio o l'avversione verso i contesti incerti od ambigui.

6. Quali sono le opportunità di sviluppo di questa disciplina in Italia?

[G. R.] La Neuroeconomia è, al momento, la connessione efficace tra le Neuroscienze (incluse Neurofisiologia, Neuropsicologia, Neuroradiologia) e gli studi economici. Va chiarito subito che sarà lo sviluppo delle Neuroscienze a modulare le innovazioni nelle visioni tradizionali in economia, in finanza e nel marketing, e non viceversa. Al Congresso mondiale di Neuroeconomia, tenutosi a Berlino a fine Agosto, sotto l'egida della Society for Neuroeconomics, abbiamo incontrato centinaia di ricercatori provenienti soprattutto da Centri di ricerca in Neuroeconomia presso le università statunitensi (Caltex, MIT, NYU, Stanford) ed asiatiche orientali (Shanghai, Hong Kong, Singapore). I ricercatori europei, meno numerosi, provenivano da Centri di ricerca presso Università britanniche, francesi, olandesi, svizzere. Il piccolo gruppo di ricercatori italiani proveniva per lo più da Istituti di ricerca tradizionalmente dedicati alle Neuroscienze (Istituto Sant'Anna, Fonda-

zione Santa Lucia, Istituto San Raffaele), ma alcuni vantavano un'affiliazione a centri di Neuroeconomia (CRESA, CIMEC). Il nostro Centro di Management sanitario ha presentato il suo lavoro ottenendo consensi. Stiamo ampliando, quindi, i contatti internazionali, mentre ci accingiamo a creare una rete tra chi in Italia condivide l'interesse verso questa disciplina. Non a caso, abbiamo contribuito, di recente, ad avviare il Laboratorio di Neuroeconomia dell'Università di TorVergata, dove stiamo sviluppando il progetto NEUROFIN, che ha meritato un finanziamento in un bando competitivo. Si tratta di una ricerca interdisciplinare basata su un approccio neurobiologico allo studio dei processi decisionali di chi opera negli Intermediari Finanziari. Va ammesso, però, che le prospettive della ricerca interdisciplinare così innovativa e complessa, nel nostro contesto domestico, si fondano sia sull'entusiasmo dei promotori, sia, soprattutto, sull'accesso a laboratori dotati di strumentazioni affidabili, sofisticate, aggiornate. Lo studio in vivo delle funzioni cerebrali associate al comportamento decisionale richiede approcci non invasivi, capaci di registrare l'attività neurale con elevata risoluzione tempora-

le e di localizzarne la fonte con elevata risoluzione spaziale. Occorre abbinare, in breve, tecniche d'indagine che catturino fenomeni diversi: mi riferisco, ad esempio, alla registrazione dei movimenti oculari e della motilità pupillare, per studiare i processi attentivi che corredano quelli decisionali. Gli strumenti necessari sono costosi e complicati. Purtroppo, in Italia, il continuo ridursi dei finanziamenti pubblici agli Atenei e la ritrosia dei privati ad investire nella ricerca di base privilegiano il sostegno a progetti di chi promette (o spesso millanta) un qualche ritorno applicativo immediato. Occorre, quindi, che i ricercatori interessati si uniscano per selezionare, proporre e realizzare progetti di ampio respiro. E' urgente, in aggiunta, che si diffonda anche qui, come accade spesso in centri internazionali, una collaborazione solida lungimirante tra gli Organi Centrali degli Atenei e le Direzioni Generali delle Aziende Ospedaliero-Universitarie: essa deve favorire al massimo l'accesso a strumentazioni sofisticate, usate abitualmente per la diagnostica clinica (quali ad es. la PET o la Risonanza Magnetica 3.0 Tesla), a ricercatori interessati allo studio di processi neurofisiologici in soggetti volontari sani. Ovviamente, siamo ottimisti in proposito.

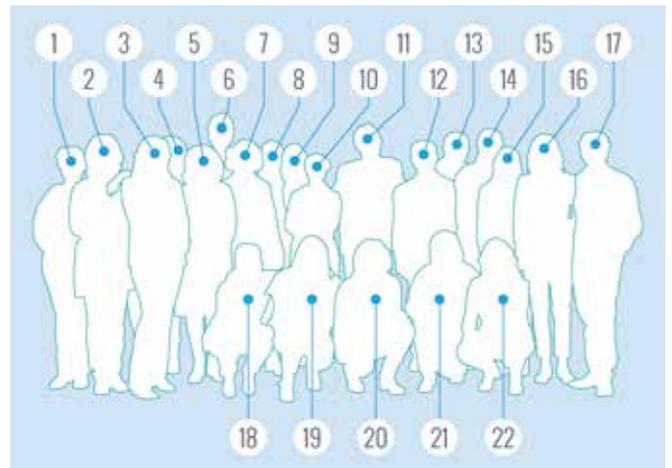


IL COMITATO EDITORIALE E LA SEGRETERIA DI REDAZIONE



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

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



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



LETTERE dalla FACOLTÀ

Bollettino della Facoltà
di Medicina e Chirurgia
dell'Università Politecnica
delle Marche
Anno XIX / n. 5
Settembre/Ottobre 2016

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

Progetto grafico Lirici Greci
Stampa Errebi Grafiche Ripesi

Direttore Editoriale
Marcello M. D'Errico

Direttore Responsabile
Giovanni Danieli

Comitato editoriale
Anna Campanati, Francesca Campolucci,
Marianna Capecci, Fiorenzo Conti,
Stefania Fortuna, 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 Angolini Acraf Spa*