



# LETTERE DALLA FACOLTÀ

S O M M A R I O

## LETTERA DEL PRESIDE

Sono passati trent'anni dall'applicazione della legge 180/78, che stabiliva la chiusura in Italia delle strutture manicomiali e l'affidamento dei loro pazienti a strutture territoriali alternative (comunità alloggio, case famiglia, centri diurni, ecc.) e, quando possibile, alle famiglie. La legge è meglio nota come Legge Basaglia dal nome dello psichiatra che l'aveva proposta, Franco Basaglia, che si prefiggeva, coerentemente con i principi della psichiatria sociale, di abbattere i pregiudizi esistenti e di proporre un modello di cura per le malattie mentali estremamente sociale.

Considerata la ricorrenza, è apparso opportuno dedicare l'annuale convegno, che la Facoltà dedica alla storia della medicina marchigiana, alle strutture manicomiali e di organizzarlo con la collaborazione di una prestigiosa associazione culturale, *Le Cento Città*, con la quale si era già precedentemente condivisa la preparazione dei convegni sui Medici e Scienziati illustri, sulle Biblioteche di tradizione, sugli antichi Studi medici e sulle Confraternite delle Marche, quali prima forma di assistenza pubblica nella regione.

Il convegno di quest'anno mira a ricostruire la storia dei quattro manicomi, uno per provincia, che erano attivi nelle Marche e di ripercorrerne le origini, le fasi di costruzione, gli stili architettonici, le vicende storiche, gli ospiti illustri.

Si intende così definire il ruolo, assistenziale e sociale, che queste strutture hanno avuto nei secoli e domandarsi quali disagi, almeno all'inizio, abbiano comportato la loro chiusura e come gli stessi siano stati superati, se superati lo sono.

In definitiva, il nostro convegno è uno studio della pazzia marchigiana e dei suoi metodi di cura nel tempo.

L'invito alla partecipazione, rivolta a tutti i Docenti, è esteso agli Studenti ed alle Studentesse interessati alla storia della medicina marchigiana.

Tullio Manzoni  
Preside della Facoltà

<b>EDITORIALE</b>	<b>2</b>
I carcinomi papillari non invasivi dell'urotelio sono tutti carcinomi? <i>di Rodolfo Montironi</i>	
<b>VITA DELLA FACOLTÀ</b>	<b>4</b>
Attività Didattiche Elettive - Didattica e Sistemi Sanitari - Convegno Annuale della Facoltà - Forum di Scienze Umane - Conferenza del Prof. Andrea Lenzi a cura di <i>Giovanni Danieli</i>	
<b>BIOETICA</b>	<b>10</b>
Ritrovare l'empatia perduta. Una questione aperta nella formazione degli operatori delle <i>helping professions</i> <i>di Daniela Verducci</i>	
<b>DIGNITÀ DI STAMPA</b>	<b>16</b>
Fattori determinanti il danno vascolare carotideo in pazienti ipertesi con sovrappeso corporeo e sindrome metabolica <i>di Federico Guerra, Alessandro Rappelli</i>	
Analisi genetica del sistema degli endocannabinoidi in pazienti obesi ed ipertesi <i>di Ilaria Battistoni, Riccardo Sarzani</i>	
<b>ALBUM</b>	<b>23</b>
La Biblioteca Comunale Oliveriana di Pesaro P.E. Lafosse (1738-1820) e il <i>Cours d'hippiatrique</i> <i>di Anna Maria Raia</i>	
<b>FORUM MULTIPROFESSIONALI DI SCIENZE UMANE</b>	<b>34</b>
Emozioni e disturbi mentali <i>di Bernardo Nardi, Ilaria Capecci</i>	
<b>MEMORIA ED ATTUALITÀ DELLA MEDICINA</b>	<b>38</b>
L'Odontoiatria: un'evoluzione continua <i>di Angelo Putignano</i>	
<b>LIBRI</b>	<b>45</b>
Neuroplasticità e dolore <i>di Franco Angelelli</i>	
<b>I PROSSIMI APPUNTAMENTI</b>	<b>47</b>
La Poesia di Pina Violet Giugno in Facoltà	

## I carcinomi papillari non invasivi dell'urotelio sono tutti carcinomi?

La classificazione proposta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 1973 per le neoplasie papillari non invasive dell'urotelio comprende il papilloma e tre gradi di carcinoma papillare (grado 1, grado 2 e grado 3). Clinicamente i tumori di grado 1 possono recidivare ma in genere non progrediscono in termini di grado o stadio; tumori di grado 3 progrediscono verso forme invasive con elevata frequenza e il grado 2 è eterogeneo. In pratica i tumori di grado 1 e parte di quelli di grado 2 non mostrano comportamento clinico sufficientemente aggressivo da meritare la definizione di carcinomi e la appropriatezza della classificazione OMS del 1973 è stata ridiscussa.

Negli anni ottanta il nostro gruppo ha proposto di definire come iperplasia e displasia papillare quelle forme di carcinomi papillari che non mostrano un comportamento clinico aggressivo mentre il termine di carcinoma papillare *in situ* è stato proposto per quei tumori che progrediscono verso forme infiltranti.

Alla fine degli anni novanta la Organizzazione Mondiale della Sanità e l'*International Society of Urological Pathology* hanno proposto una nuova classificazione delle neoplasie non invasive dell'urotelio la quale è stata adottata ufficialmente dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2004 (OMS).

La nuova classificazione ha suddiviso le neoplasie non invasive dell'urotelio in forme piatte, esofitiche o papillari ed endofitiche. Le lesioni piatte sono caratterizzate da punto di vista morfologico da alterazioni cito-architetturali intra-uroteliali. Le forme esofitiche mostrano assi connettivo-vascolari ed uno spettro di alterazioni cito-architetturali dell'urotelio di rivestimento in base alle quali vengono identificate come: neoplasie uroteliali papillari a basso potenziale di malignità e carcinomi uroteliali papillari di basso e alto grado. Le forme endofitiche mostrano alterazioni simili a quelle delle forme papillari. La differenza è che le lesioni esofitiche sporgono nel lume delle vie urinarie mentre quelle endofitiche crescono in modo compressivo e non infiltrativo nel connettivo sotto-epiteliale.

Le alterazioni cito-architetturali piatte, esofitiche ed endofitiche, in accordo con la nostra proposta degli anni ottanta, sono suddivise in forme con morfologia di tipo iperplastico, displastico e neoplastico. Esistono anche

forme di neoplasie dell'urotelio prive di alterazioni cito-architetturali.

### Neoplasie dell'urotelio prive di alterazioni cito-architetturali

Questo gruppo comprende il *papilloma uroteliale* e il *papilloma uroteliale invertito*. Il papilloma uroteliale è una forma esofitica o papillare rivestita da urotelio normale. Nella forma invertita l'urotelio, privo di atipie citologiche, cresce sotto forma di nidi e cordoni cellulari nel connettivo sottoepiteliale. Entrambe le lesioni sono benigne. La forma endofitica può recidivare quando non è completamente asportata.

### Neoplasie dell'urotelio con la morfologia della iperplasia

Questo gruppo comprende la *iperplasia piatta* e quella *micropapillare* e la *neoplasia uroteliale papillare a basso potenziale di malignità*. La forma piatta di iperplasia è caratterizzata da un aumento del numero degli strati cellulari, superiore a 7, senza modificazioni citologiche. La forma micropapillare è simile dal punto di vista cito-architetturale all'iperplasia piatta. La differenza è rappresentata dal fatto che l'urotelio ha una superficie ondulata senza formazione di vere papille con asse connettivo vascolare. La forma piatta e quella micropapillare possono essere osservate in biopsie di *follow-up* in pazienti con precedenti neoplasie papillari. Si ritiene che possano rappresentare la fase iniziale della recidiva neoplastica, soprattutto di forme a basso grado.

La neoplasia uroteliale papillare a basso potenziale di malignità è una lesione esofitica con assi connettivo-vascolari rivestiti da urotelio simile dal punto di vista cito-architetturale a quello della iperplasia piatta. È una lesione non invasiva che può recidivare nel 30-40% dei casi e progredire in circa il 3% dei pazienti.

### Neoplasie dell'urotelio con la morfologia della displasia

Questo gruppo comprende la *displasia piatta dell'urotelio* e il *carcinoma uroteliale papillare di basso grado*. La displasia piatta mostra alterazione cito-architetturale dell'urotelio senza modificazione significativa del numero degli strati cellulari. Dal punto di vista citologico i nuclei mostrano un modesto polimorfismo e l'attività mitotica è presente negli strati cellulari basali. La dia-

RODOLFO MONTIRONI

Anatomia Patologica  
Università Politecnica delle Marche



gnosi differenziale è con la atipia reattiva in cui l'alterazione cellulare è secondaria alla presenza di una flogosi acuta e, in grado minore, cronica. Il 15% dei pazienti con displasia dell'urotelio progredisce verso un carcinoma *in situ* o una forma papillare di carcinoma dell'urotelio in circa cinque anni.

Il carcinoma uroteliale papillare di basso grado è una neoplasia esofitica con assi connettivo-vascolari rivestiti da urotelio che mostra alterazione cito-architetturale simile a quella della displasia piatta, cioè polimorfismo nucleare di moderata entità con una architettura dell'urotelio ancora riconoscibile. Si tratta di una neoplasia che può recidivare nel 50% dei casi e progredire in circa il 10% dei pazienti.

### Neoplasie rivestite da urotelio neoplastico

Questo gruppo comprende il *carcinoma uroteliale in situ* e il *carcinoma uroteliale papillare di alto grado*. Il carcinoma uroteliale *in situ* si caratterizza per la presenza di una alterazione completa dell'architettura dell'urotelio il quale è composto da cellule atipiche simili a quelle presenti nel carcinoma uroteliale infiltrante di alto grado. Lo sviluppo di una carcinoma infiltrante si osserva in circa il 20-30% dei pazienti. Il carcinoma uroteliale *in situ* con microinfiltrazione rappresenta la fase iniziale della progressione verso un carcinoma infiltrante.

Il carcinoma uroteliale papillare di alto grado è costituito da assi connettivo-vascolari rivestiti da urotelio simile a quello del carcinoma *in situ* piatto. Progressione verso un carcinoma infiltrante si osserva nel 15-40% dei pazienti.

### Classificazioni della OMS del 1973 e del 2004

La classificazione del 2004 della OMS differisce da quella del 1973 soprattutto per quanto riguarda la suddivisione delle lesioni papillari. Solo gli estremi delle due classificazioni si equivalgono. Il papilloma uroteliale e il carcinoma uroteliale papillare di alto grado corrispondono al papilloma e al carcinoma di grado 3 della classificazione del 1973. I casi di carcinoma papillare di grado 1 vengono suddivisi nella nuova classificazione in neoplasia uroteliale papillare a basso potenziale di mali-

gnità e carcinoma uroteliale papillare di basso grado sulla base della presenza o assenza di atipia cellulare. I casi di carcinoma uroteliale papillare di grado 2 vengono suddivisi in carcinoma uroteliale papillare di basso grado e di alto grado sulla base della entità della alterazione citologica.

I lavori pubblicati in letteratura non hanno dimostrato in modo inequivocabile la superiorità clinica della classificazione del 2004 rispetto a quella del 1973. Da un punto di vista pratico il sistema utilizzato dai clinici per il trattamento e il *follow-up* dei pazienti con neoplasie dell'urotelio è ancora quello proposto nel 1973.

### Una nuova classificazione delle neoplasie non invasive dell'urotelio

Nella conferenza di Aprile del 2008 del *World Health Organization Collaborative Center for Urological Tumors* di Stoccolma, di cui sono stato co-organizzatore, è stata proposta una nuova classificazione delle neoplasie non invasive dell'urotelio che tiene conto della somiglianza tra le lesioni piatte e papillari. La proposta è quella di utilizzare il termine di *neoplasia intrauroteliale* al posto di displasia e carcinoma. La neoplasia intrauroteliale può essere *piatta o papillare ed entrambe le forme* possono essere di *basso ed alto grado*. Quelle di alto grado comprendono il carcinoma *in situ* e il carcinoma uroteliale papillare di alto grado. Le altre forme incluse nella classificazione del 2004 rientrano nella neoplasia intrauroteliale di basso grado, piatta o papillare.

### Suggerimenti bibliografici

- 1) Montironi R, Lopez-Beltran A. The 2004 WHO classification of bladder tumors: a summary and commentary. *Int J Surg Pathol* 2005;13:143-153.
- 2) Montironi R, Mazzucchelli R, Scarpelli M, Lopez-Beltran A, Cheng L. Morphological diagnosis of urothelial neoplasms. *J Clin Pathol*. 2008;6:3-10.
- 3) Montironi R, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Mazzucchelli R, Cheng L. Morphological classification and definition of the benign, preneoplastic and non-invasive neoplastic lesions of the urinary bladder. *Histopathology* 2008 Apr 18. [Epub ahead of print.]





## Attività Didattiche Elettive Corsi monografici - Forum

### CLM in Medicina e Chirurgia

#### 1° Anno

**00051** - Istologia  
Le biotecnologie per lo studio dell'istologia umana normale  
Dott.ssa A. Pugnali  
9 Giugno 2008, ore 16.30 Aula E

**00001** - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale  
6 Giugno 2008 ore 16.30 Auditorium Montessori

#### 3° Anno

**00001** - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale  
6 Giugno 2008 ore 16.30 Auditorium Montessori

#### 4° Anno

**00001** - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale  
6 Giugno 2008 ore 16.30 Auditorium Montessori

#### 5° Anno

**00037** - Anatomia Patologica  
Sistema neuroendocrino diffuso e neoplasie  
Prof. I. Bearzi  
3 Giugno 2008 ore 16.30 Aula S

**00038** - Malattie Cutanee e Veneree  
Malattie cutanee autoimmuni  
Prof.ssa A.M. Offidani  
9 Giugno 2008 ore 14.30 Aula A

**00039** - Malattie Infettive  
Medicina tropicale: aspetti particolari  
Dott. O. Cirioni  
9 Giugno 2008 ore 16.30 Aula A

**00040** - Malattie Infettive  
Gestione del paziente HIV-positivo  
Prof. F. Barchiesi  
4 Giugno 2008 ore 14.30 Aula A

**00042** - Psichiatria  
Elementi di psicoterapia  
Prof. G. Borsetti  
6 Giugno 2008 ore 14.30 Aula A

#### Forum

**00002** - Antropologia - Psicologia clinica  
Dott. B. Nardi  
3 Giugno 2008 ore 14.30 Aula S

**00001** - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale  
6 Giugno 2008 ore 16.30 Auditorium Montessori

#### 6° Anno

**00047** - Clinica Chirurgica  
Malattie infiammatorie croniche intestinali  
Prof.ssa C. Marmorale, Dott. G. Macarri, Dott. W. Siquini  
3 Giugno 2008 ore 14.30 Aula A

**00048** - Clinica Medica  
Linee guida nella diagnosi e nella terapia delle malattie immunome-  
diate  
Prof.ssa. M.G. Danieli  
9 Giugno 2008 ore 14.30 Aula S

**00049** - Medicina del Lavoro  
Il rumore industriale: effetto sulla salute e prevenzione  
Prof. M. Valentino  
5 Giugno 2008 ore 14.30 Aula S

**00050** - Oncologia Clinica  
Tumori ereditari: aspetti genetici, clinici, psicologici  
Prof. R. Cellerino  
3 Giugno 2008 ore 15.00 Aula Clinica Oncologica

#### Forum

**00003** - Etica Clinica  
Prof. A. Gabrielli, Prof. G. Danieli  
4 Giugno 2008 ore 14.30 Aula S

**00001** - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale  
6 Giugno 2008 ore 16.30 Auditorium Montessori

### CLM in Odontoiatria e Protesi Dentaria

#### 1° Anno

**00052** - Materiali Dentari  
Determinazione e prevenzione del rischio nell' utilizzo dei materiali  
dentari  
Prof. F. Sampalmieri  
3 Giugno 2008 ore 14.30-16.30  
Clinica Odontostomatologica, Aula 1

**00001** - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale  
6 Giugno 2008 ore 16.30 Auditorium Montessori

#### 2° Anno

**00040** - Malattie Infettive  
Gestione del paziente HIV-positivo  
Prof. F. Barchiesi  
4 Giugno 2008 ore 14.30 Aula A

**00053** - Igiene Generale ed Applicata  
La gestione integrata della sicurezza nell'assistenza odontoiatrica  
Prof. I. Annino





11-12-18-19 Giugno 2008 ore 15.00-17.30  
Clinica Odontostomatologica, Aula 1

**00001** - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale  
6 Giugno 2008 ore 16.30 Auditorium Montessori

**3° Anno**

**00038** - Dermatologia  
Malattie cutanee autoimmuni  
Prof.ssa A.M. Offidani  
9 Giugno 2008 ore 14.30 Aula A

**Forum**

**00002** - Antropologia - Psicologia clinica  
Dott. B. Nardi  
3 Giugno 2008 ore 14.30 Aula S

**00001** - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale  
6 Giugno 2008 ore 16.30 Auditorium Montessori

**4° Anno**

**00001** - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale  
6 Giugno 2008 ore 16.30 Auditorium Montessori

**5° Anno**

**Forum**

**00003** - Etica Clinica  
Prof. A. Gabrielli, Prof. G. Danieli  
4 Giugno 2008 ore 14.30 Aula S

**00001** - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale  
6 Giugno 2008 ore 16.30 Auditorium Montessori

**CLS-M in Scienze Infermieristiche ed Ostetriche**

**Forum**

**00002** - Antropologia - Psicologia clinica  
Dott. B. Nardi  
3 Giugno 2008 ore 14.30 Aula S

**00003** - Etica Clinica  
Prof. A. Gabrielli, Prof. G. Danieli  
4 Giugno 2008 ore 14.30 Aula S

**00001** - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale  
6 Giugno 2008 ore 16.30 Auditorium Montessori

**CLS-M in Scienze delle Professioni Sanitarie Tecniche Diagnostiche**

**2° Anno**

**Forum**

**00002** - Antropologia - Psicologia clinica  
Dott. B. Nardi  
3 Giugno 2008 ore 14.30 Aula S

**00003** - Etica Clinica  
Prof. A. Gabrielli, Prof. G. Danieli

4 Giugno 2008 ore 14.30 Aula S

**00001** - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale  
6 Giugno 2008 ore 16.30 Auditorium Montessori

**CLS-M in Scienze delle Professioni Sanitarie della Riabilitazione**

**1° Anno**

**Forum**

**00002** - Antropologia - Psicologia clinica  
Dott. B. Nardi  
3 Giugno 2008 ore 14.30 Aula S

**00001** - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale  
6 Giugno 2008 ore 16.30 Auditorium Montessori

**CdL in Educatore Professionale**

**3° Anno**

**00001** - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale  
6 Giugno 2008 ore 16.30 Auditorium Montessori

**CdL in Fisioterapia**

**3° Anno**

**00083** - Terapia occupazionale  
Fitness: come acquisirla e mantenerla anche in presenza di disabilit\_ fisica  
Dr. F. Mari  
4-11-18 Giugno 2008 ore 16.30-18.30 Aula E

**00084** - Terapia occupazionale  
Riabilitazione cardiologica  
Ftp. S. De Santis  
4-11-18 Giugno 2008 ore 14.30-16.30 Aula E

**00001** - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale  
6 Giugno 2008 ore 16.30

**CdL in Igienista Dentale**

**1° Anno**

**00001** - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale  
6 Giugno 2008 ore 16.30

**CdL in Infermieristica**

**Polo didattico di Ancona**

**2° Anno**

**00139** - Chirurgia generale e specialistica  
L'infertilità maschile  
Prof. G. Muzzonigro  
9 Giugno 2008 ore 14.00-16.30 Aula C

**Forum**

**00001** - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale  
6 Giugno 2008 ore 16.30 Auditorium Montessori





#### **Polo didattico di Pesaro**

**00001** - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale  
6 Giugno 2008 ore 16.30 Auditorium Montessori

#### **Polo didattico di Macerata**

##### **2° Anno**

**00122** - Metodologia assistenziale  
La gestione del dolore nel paziente cronico  
Dott.ssa I. Baglioni, Dott.ssa S. Liberati  
4-11 Giugno 2008, ore 15.00-19.00

**00001** - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale  
6 Giugno 2008 ore 16.30 Auditorium Montessori

#### **Polo didattico di Ascoli Piceno**

##### **2° Anno**

**00001** - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale  
6 Giugno 2008 ore 16.30 Auditorium Montessori

#### **Polo didattico di Fermo**

##### **1° Anno**

**00001** - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale  
6 Giugno 2008 ore 16.30 Auditorium Montessori

#### **CdL in Ostetricia**

##### **1° Anno**

00136 - Scienze Infermieristiche Ostetrico-Ginecologiche II  
Comunicazione in Ostetricia  
Prof. A. L. Tranquilli  
6 Giugno 2008 ore 14.30-17.00 Aula B

**00001** - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale  
6 Giugno 2008 ore 16.30 Auditorium Montessori

##### **2° Anno**

**00138** - Patologia Ostetrica  
Il parto e le sue emergenze  
Dott. S. R. Giannubilo  
6 Giugno 2008 ore 14.30-17.00 Aula C

**00139** - Patologia Ostetrica  
L'infertilità maschile  
Prof. G. Muzzonigro  
9 Giugno 2008 ore 14.30-17.00 Aula C

**00001** - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale  
6 Giugno 2008 ore 16.30 Auditorium Montessori

#### **CdL in Tecnico della prevenzione nell'ambiente e nei luoghi di lavoro**

#### **Polo didattico di Ancona**

##### **1° Anno**

**00143** - Scienze biomediche  
Metabolismo delle vitamine nell'alimentazione  
Dott. Giuseppe Orsomando  
3 Giugno 2008 ore 16.30 Aula C

**00147** - Scienze Biomediche  
Mesotelomi e mesodermomi: inquadramento generale  
Dott. C. Ferrari  
3 Giugno 2008 ore 14.30-16.30 Aula C

**00001** - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale  
6 Giugno 2008 ore 16.30 Auditorium Montessori

#### **Polo didattico di Fermo**

##### **2° Anno**

**00150** - Scienze della prevenzione nel lavoro  
Tutela del lavoro e sicurezza sociale  
Prof. A. Di Stasi  
10 Giugno 2008 ore 9.30-12.30

**00001** - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale  
6 Giugno 2008 ore 16.30 Auditorium Montessori

#### **CdL in Tecniche di Laboratorio Biomedico**

##### **3° Anno**

**00001** - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale  
6 Giugno 2008 ore 16.30

#### **CdL in Tecniche di Radiologia Medica, per Immagini e Radioterapia**

##### **1° Anno**

**00160** - Scienze Biomediche  
Risposte cellulari agli insulti biologici derivati da radiazioni  
Dott.ssa T. Armeni  
4 Giugno 2008 ore 14.30 Aula B

**00001** - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale  
6 Giugno 2008 ore 16.30 Auditorium Montessori

##### **2° Anno**

**00163** - Tecniche ed Apparecchiature di Medicina Nucleare I  
Prospettive della Tecnologia in Medicina Nucleare: PET  
Dott. P. Cinti, Dott. G. Ascoli  
4 Giugno 2008 ore 16.30  
c/o Dip.to Scienze Radiologiche: SOD di Medicina Nucleare, aula MN

**00001** - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale  
6 Giugno 2008 ore 16.30 Auditorium Montessori

##### **3° Anno**

**00164** - Sanità Pubblica  
Il Codice Deontologico del Tecnico Sanitario di Radiologia Medica  
Prof. R. Giorgetti  
4 Giugno 2008 ore 10.30-12.30 Aula H

**00165** - Tecniche di Radioterapia II  
Radioterapia Conformazionale della Prostata: Immobilizzazione del Paziente e Riposizionamento; Definizione dei Bersagli e Simulazione Virtuale; Irradiazione in Conformazione  
Dott. M. Cardinali, Dott.ssa G. Mantello  
4 Giugno 2008 ore 8.30-12.30 Radiologia Ospedale Umberto Primo

**00001** - Incontri di scienza e filosofia/convegno annuale  
6 Giugno 2008 ore 16.30 Auditorium Montessori





## Didattica e Sistemi Sanitari: dalla Politecnica delle Marche all'University of Liverpool

Il vivo interesse dimostrato dagli studenti del corso di Laurea Specialistica in Scienze Infermieristiche ed Ostetriche e la loro partecipazione molto puntuale ed attenta durante il Corso Monografico "Inside the NHS", tenuto da chi scrive, e conclusosi il 1° Febbraio 2008, ha dato motivazione per organizzare, con il valido aiuto del Prof. Armando Gabrielli e del Clinical Tutor, dott. Maurizio Mercuri, un viaggio accademico di cinque giorni, dal 19 al 23 Aprile, con l'adesione di 10 studenti della Laurea Magistrale in Scienze Infermieristiche ed Ostetriche e, di concerto con il prof. Francesco Greco e del suo Coordinatore dott. Luigi Fiorindi, di 5 studenti del Corso di Laurea Specialistica in Scienze delle Professioni Sanitarie della Riabilitazione; ossia una visita didattico-accademica presso le strutture della Facoltà di Medicina dell'Università di Liverpool, con cui collaboro, e precisamente presso la *School of Health Sciences, Department of Nursing*, con iniziative didattiche all'interno delle strutture degli stessi dipartimenti fino alla visita dello *Human Anatomy Centre* e del *Clinical Skills Resource Centre*. Detta iniziativa, con il pieno supporto del Magnifico Rettore Ing. Prof. Marco Pacetti e del Preside di Facoltà prof. Tullio Manzoni, è stata posta sotto un'ottica di ampliamento e miglioramento della qualità della didattica e dell'offerta formativa. Proprio il recente protocollo d'intesa sottoscritto dall'UNIVPM, all'interno dell'Associazione "Aquis", ovvero degli Atenei di Qualità delle Università Statali Italiane, ha fornito utili indicazioni per elevare l'offerta didattica agli standard delle migliori università a livello europeo e mondiale. Non ci si è limitati dunque, durante la nostra presenza a Liverpool, a lavorare e cooperare con la Facoltà di Medicina, che, come sempre fatto nei miei confronti, ha dimostrato grande affetto verso tutti i nostri studenti, sentimenti da noi ricambiati al meglio con la consegna, al Rettore e ai Direttori dei Dipartimenti di Infermieristica e Fisioterapia della

Faculty of Medicine di Liverpool, delle medaglie rappresentative della nostra Università ed una serie completa di edizioni artistiche culturali della Regione Marche. Questo progetto ha coinvolto tutti gli studenti nei vari percorsi didattici e, inoltre, insieme alle amiche e colleghe docenti proff. Scutt, Flynn and Sluming era stato individuato un itinerario, in ambito professionale, all'interno dei reparti di due importantissimi ospedali: il Southport District General Hospital, esempio di qualità dei servizi ospedalieri, in particolar modo nella Medicina d'Urgenza e nelle successive fasi di Recupero dei pazienti traumatizzati, con il Trauma Centre e Spinal Rehabilitation Unit e presso il Liverpool Women's Hospital, eccellenza del sistema ospedaliero britannico, con ottomila parti l'anno e quindi struttura che a livello europeo, per l'assistenza alle donne, risulta essere modello di efficienza nelle prestazioni e servizi sanitari dedicati. In entrambi le occasioni gli studenti dei due Corsi di Laurea Specialistica hanno manifestato vivo interesse, ed hanno preso parte con costante attenzione ai percorsi all'interno delle strutture ospedaliere e negli stessi reparti tanto da porre molte domande e, all'interno delle meeting rooms dei due ospedali, far nascere interessanti dibattiti sui propri ruoli professionali e sanitari con l'utilizzo del linguaggio medico-clinico e uso della terminologia specifica in lingua. Dunque per gli stessi partecipanti, un ulteriore momento formativo che ha pienamente soddisfatto le aspettative di tutti, ha messo in risalto la qualità delle risorse umane che operano all'interno della Politecnica e si è brillantemente concluso con la raccolta di informazioni e materiali utili per la ricerca in ambito universitario, per una crescita culturale e professionale che ognuno ha portato con se dopo questa esperienza accademica internazionale.

Prof. Mauro Barchiesi  
Medical Clinical English



Convegno annuale della Facoltà di Medicina e Chirurgia

## Manicomi marchigiani, le follie di una volta

Presiede Tullio Manzoni



CONVEGNO ANNUALE  
DELLA FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA  
con la collaborazione di Le Cento Città

**Manicomi marchigiani,  
le follie di una volta**

Presiede Tullio Manzoni

**Ancona**  
**Venerdì 6 giugno 2008, ore 16,30**  
Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Polo Murri, Auditorium Montessori

### Programma

ore 16,30 *Presentazione del Convegno*  
Tullio Manzoni, Bruno Brandoni, Giovanni Danieli

ore 17,00 Modera Gabriele Borsetti

#### *Lettura magistrale*

La terapia psicofarmacologica cinquanta anni dopo, Cesario Bellantuono

#### *Relazioni*

Struttura ed organizzazione della salute mentale nel territorio marchigiano dal XVIII al XIX secolo, Bernardo Nardi  
Esorcisti e Psichiatri, Marco Belogi

ore 18,00 Modera Leandro Provinciali

Le strutture manicomiali marchigiane di Pesaro, Luigi Maria Bianchini  
Ancona, Stefania Fortuna  
Macerata, Evio H. Ercoli  
Fermo, Maria Palma e Manuela Vitali  
con un intervento di Alberto Pellegrino

ore 19,15 *Discussione e chiusura del Convegno*

#### *Segreteria:*

Loreta Gambini, Daniela Pianosi, Antonella Ciarmatori

Facoltà di Medicina e Chirurgia - Via Tronto, 10 60121 Ancona Tel. 0712206045 e-mail: presimed@univpm.it

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE - FACOLTÀ  
DI MEDICINA E CHIRURGIA



**SCIENZE UMANE**  
Forum Multiprofessionali coordinati  
da Tullio Manzoni

**Antropologia Psicologia clinica**

Psichiatria - Prof. Gabriele Borsetti

6-13-20-27 Maggio 2008, 3 Giugno, ore 14,30 Aula S

*Le Emozioni nella Pratica Clinica*

5 - Le emozioni del medico e dell'operatore sanitario

Dott. Bernardo Nardi

3 Giugno

**Etica Clinica**

Clinica Medica - Clinica Ginecologica

Prof. Armando Gabrielli, Prof. Andrea L. Tranquilli

7-14-21-28 Maggio 2008, 4 giugno ore 14,30 Aula S

5 - Etica della ricerca clinica

4 giugno

- Medicina narrativa e Medicina delle evidenze

Prof. Armando Gabrielli, Prof. Giovanni Danieli



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE - FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Incontro con il  
**Prof. Andrea Lenzi**  
Presidente del Comitato Universitario Nazionale

Mercoledì 4 giugno 2008, ore 12.30  
Polo Murri, Auditorium Montessori

*Docenti e Studenti sono invitati a partecipare*



**DANIELA VERDUCCI**

 Antropologia sociale  
 Università Politecnica delle Marche

## Ritrovare l'empatia perduta Una questione aperta nella formazione degli operatori delle *helping profes- sions*

### 1. *Burn-out* ed empatia

La questione dell'empatia è balzata prepotentemente alla ribalta della scena e della riflessione contemporanea [P. Albiero-G. Matricardi, 2007, pp. 9-22], anche in seguito all'affermarsi dello "strano" caso di disagio antropologico rappresentato dal cosiddetto *burn-out* [H. J. Freudenberger, 1980]: ovvero da quella sindrome caratterizzata da esaurimento emozionale, depersonalizzazione e riduzione delle capacità personali [C. Maslach, 1997, p. 20], la quale, sebbene provochi una condizione di nervosismo, irrequietezza, apatia, indifferenza, cinismo, ostilità degli operatori sociosanitari, fra loro e verso terzi, al pari delle patologie da *stress*, se ne distingue, così come non coincide con le varie forme di nevrosi, in quanto non è disturbo della personalità ma del ruolo lavorativo [ivi, p. 20]. Il fenomeno ha colto di sorpresa tutti e al momento si ammette di non disporre di alcuna cura da prescrivere, salvo il consiglio di introdurre un cambiamento radicale nella propria vita professionale. Un'unica e pressante raccomandazione è attualmente rivolta agli operatori e ai coordinatori dei servizi: investire potentemente in strategie di prevenzione [C. Cherniss, 1983], dato che «un grammo di prevenzione vale quanto mezzo chilo di cura» [C. Maslach-M. P. Leiter, 2000, p. 76] in questa malattia contagiosa, che riguarda l'intera organizzazione dei servizi e degli utenti della comunità. Lo sconcerto e il senso d'impotenza che affligge i nostri esperti nei confronti della sindrome da *burn-out*, è, d'altro canto, ben comprensibile: essi sono eredi della filantropia moderna, quella che «ebbe la sua espressione letteraria più prepotente con Rousseau» e «ottenne espressione filosofica e formulazione soprattutto nei circoli positivisti, a cominciare da A. Comte», che coniò il termine «altruismo» [M. Scheler, 1975, p. 126]. Poiché «ama il singolo solamente come "esemplare" del genere "uomo"» [M. Scheler, 1980, p. 173], peral-

tro ridotto a «somma di individui interscambiabili e sostituibili», sulla base del meccanicismo moderno esteso ai rapporti psicologici e sociali [G. Morra, 1987, p. 35], la filantropia prescrive di salvaguardare l'umanità, attenendosi esclusivamente ai dettati della pura ragione scientifica, l'unica che, organizzando i saperi e le pratiche secondo la più completa impersonalità e oggettività, può garantirci l'universale valore umano dei nostri atti, preservandoci anche dall'ombra del soggettivismo. Come Kant insegna, infatti, ciò che conferisce agli uomini la dignità unica di fini in sé, è la ragione universale che in ciascuno di loro alberga [I. Kant, 1973, pp. 85-86]; dunque, l'umanità può esprimersi e comunicarsi solo se gli uomini compiono atti conformi a tale loro natura razionale: atti doverosi e non sentiti e, inoltre, non rispondenti a massime soggettive, ma obbedienti ad imperativi oggettivi, come quello della formula categorica: «Agisci in modo di trattare l'umanità tanto nella tua persona quanto in quella di ogni altro, sempre e ad un tempo come fine, e mai semplicemente come mezzo» [ivi, p. 87]! Ovviamente, non si vuole qui negare l'alto valore umano espresso in tale comando, oggi giustamente ritenuto portatore della «regola aurea» delle buone pratiche interumane [C. Vigna-S. Zanardo, 2005]. Piuttosto, si segnala il fatto, elementare ed ovvio, e forse per questo poco considerato, che anche la migliore regola morale produce effetti disumanizzanti, se applicata a prescindere e in disconnessione dalla personale e attiva partecipazione motivazionale di ciascun agente umano. Proprio l'istaurarsi di un tale scollamento e della conseguente dinamica etica umanamente depauperante, in

quanto depersonalizzata e meramente esecutiva, aveva scorto F. Nietzsche nel movimento sociale della filantropia universale, di cui fu contemporaneo e critico [Scheler, 1975, p. 122]. Per questo lo avvicinò alla «morale degli schiavi», di coloro cioè che, «incapaci di attivare al proprio interno motivazioni etiche autonome e positive, agiscono in base a condizionamenti negativi esterni» [S. Tomelleri, 1999, p. 19], veicolati non dalla personale positiva esperienza del valore ma dal risentimento, che è «memoria infetta» [E. Morin, 1998]. E' secondo l'umanitarismo moderno, infatti, che «si rivendica e si valuta, in primo



Fig. 1 - Muha Marton Enikő «Empatia», terracotta (2005)



luogo, non l'azione personale da uomo a uomo, bensì l'"istituzione" impersonale, l'ente assistenziale»; ed è nella prospettiva filantropica, inoltre, che l'idea medioevale del prendersi cura come scaturente dalla «vita traboccante che generosamente dona sulla base della pienezza e della sovrabbondanza del proprio essere», si capovolge nella concezione dell'«azione soccorrevole», destinata non tanto a sollevare chi soffre, quanto a togliere di mezzo «la compassione apparente e il cordoglio tipicamente moderni», provocati in chi presta aiuto «dalla vista delle altrui espressioni esteriori di dolore, in forza del sentimento di depressione palesantesi in tali fenomeni» e del conseguente contagio emotivo. Con provocatoria acutezza, Scheler mette anche in evidenza il danno antropologico che la compassione umanitaria provocherebbe: in quanto «turbato lasciarsi coinvolgere nello stato del malato», essa «suscita [...] a sua volta il gesto del pretendere compassione, sì che il risultato è un reciproco incremento di falso patimento tra il compassionante e il compassionato» [Scheler, 1975, p. 121].

Queste sono le riflessioni che ci vengono alla mente allorché realizziamo che è proprio nell'esercizio delle *helping professions*, ovvero delle professioni più filantropiche, di quelle che si fanno carico della cura dell'uomo nel completo ossequio alla ragione scientifica universale, teorica e pratica, che, oggi, l'umanità degli operatori si depaupera, fino a bruciarsi del tutto. Ci rendiamo conto, così, che non solo la terapia ma la prevenzione stessa del *burn-out* non è affatto scontata ai nostri giorni: accade, infatti, come se i saperi e le pratiche, che utilizziamo per aiutare l'umano, rendessero «saturato lo spazio, in cui prendono forma le relazioni concretamente vissute», togliendo la «consistenza reale dell'incontro, sempre diverso e sempre avventuroso, con l'altro» [L. Boella, 2006, p. xxv].

E come potrebbe essere diversamente? Non ci ostiniamo, forse, a trattare quanto è intrinseco ed esclusivo appannaggio della soggettività umana, cioè il "sentire" sé e l'altro in una sempre nuovamente viva esperienza incrementante di relazione interumana, con approcci unilateralmente oggettivanti, ovvero con pratiche e saperi che, per dichiarato, legittimo e imprescindibile statuto epistemologico, escludono dal loro campo d'indagine e d'intervento, proprio i fattori e le funzioni di soggettività, di cui l'umanità consta e a cui pratiche e saperi oggettivanti dovrebbero eventualmente subordinarsi [M. Scheler, 1997, p. 114]? Fin dal 1935, la voce di Edmund Husserl aveva ammonito: «mere scienze di fatti producono meri

uomini di fatti», aggiungendo che l'enigma della soggettività è essenzialmente inesplorabile dalla scienza naturale oggettiva, pure così capace di procurare «prosperità» [E. Husserl, 1961, p. 33, 35].

Da allora, continui sono stati, però, gli attentati a tale irriducibilità antropologica, da parte delle scienze e delle pratiche sociali, spesso incuranti del loro stesso radicarsi e procedere dalla viva e imprevedibile integralità dell'essere umano e tese, anzi, a ridurre quest'ultimo ai soli aspetti di oggettività. Tuttavia, l'erosione sistematica del livello basilare degli atti propri delle *helping professions*, quello in cui, dal profondo specie-specifico della spontaneità intenzionale stessa, si instaura il contatto interumano e avviene lo scambio interpersonale [M. L. Hoffman, 2000, pp. 3-4], si è imposta con l'affermarsi della cosiddetta «economia della salute», in risposta alla preoccupazione bioetica di assicurare eguali opportunità di accesso al bene primario dell'assistenza sanitaria [N. Daniels, 1985]. Fu così che la razionalità economica, introdotta in campo sanitario, giunse addirittura ad arrogarsi la funzione di erogare il canone del moralmente giusto nella distribuzione del bene salute [J. Conill Sancho, 2004, p. 252]. Inavvertitamente e animati dalle migliori intenzioni etiche, si è, quindi, incorsi, in ambito sanitario, in un doppio depauperamento antropologico: è stata, infatti, la soggettività umana del lavoratore, nella sua espressione professionale specificamente indirizzata all'umano, a venire ridotta a mera funzione esecutiva dell'organizzazione di riferimento, in ossequio alla sovranità di una logica gestionale, astratta e unilaterale, che tuttora contribuisce a determinare non solo *workaholism/work-addition* e *burn-out*, ma anche quella più generale disumanizzazione della istituzione sanitaria e del paziente stesso in essa, che non giova affatto al conseguimento della finalità proprie del lavoro delle *helping professions*. Queste dovrebbero soprattutto segnalarsi per essere *ouvrage bien fait*, opera cioè alla quale l'uomo concorre con la sua creatività morale e dalla quale pertanto si sprigiona quel valore di «plus-lavoro» che, come dicevano Pierre-Joseph Proudhon e Charles Peguy, genera negli uomini soddisfazione e accrescimento di sé [E. Morley-Fletcher, 2001, pp. 64-66]. Viceversa, la fisionomia delle professioni di cura si è progressivamente appiattita sulla mera prestazione lavorativa, anziché atteggiarsi prioritariamente a favorire quel guadagno in umanità dei pazienti e degli operatori, da cui ogni altro arricchimento procede [D. Verducci, 2005; Id., 2007]. Inutilmente, D. Goleman ha segnalato l'importanza di esercitare l'«intelligenza emotiva», ovvero quella capacità di prendere intimo contatto con la radice umana



delle nostre emozioni, che, consentendoci di sviluppare la personalità in modo flessibile e creativo, ci pone anche in grado di affrontare, più efficacemente ed in maniera ottimale, le difficoltà della vita lavorativa [D. Goleman, 2000]. Gli operatori sanitari sono presi soprattutto dall'esecuzione, nei tempi stabiliti dall'organizzazione, di quanto appreso, prescritto e protocollato; inoltre, la formazione stessa che ricevono li abitua a non lasciar spazio alla funzione empatica, perché si ritiene che il corretto esercizio della loro professionalità ne patirebbe, in termini di asetticità clinica.

## 2. L'empatia

Ma che cos'è veramente l'empatia, al di là dell'ambigua e superficiale caratterizzazione emozionale-sentimentale che, in certa divulgazione scientifica, sembra erroneamente assimilarla al contagio emotivo? Per rispondere a questa domanda, dobbiamo spingerci oltre il livello delle scienze umane per attestarci in quello filosofico, dove potremo operare la descrizione fenomenologica dell'empatia e coglierne il vissuto d'atto in tutto lo spessore del suo manifestarsi, cioè fin nella sua radice soggettiva, intenzionale/personale, dalla quale muoviamo per accedere al vissuto personale dell'altro, qui e ora, riportandolo poi in noi come guadagno esperienziale. Edith Stein realizza una fenomenologia dell'empatia nella sua tesi di laurea, discussa a Friburgo in Brisgau il 3 agosto 1916. La situazione empatica, con cui la Stein avvia l'indagine, è la seguente: «Un amico viene da me e mi dice di aver perduto il fratello ed io mi rendo conto del suo dolore. Che cos'è questo rendersi conto (*gewahren*)?». Come si vede, non interessa, qui, conoscere «da dove so di questo dolore», secondo l'approccio causale delle scienze: «Forse giungo a saperlo attraverso la percezione del suo volto pallido e sofferente, della sua voce sommessa o quasi afona, forse ancora attraverso le parole con le quali egli si esprime». Piuttosto, secondo l'approccio filosofico-fenomenologico, l'intenzione conoscitiva della Stein è rivolta al «che cosa sia di per sé tale rendersi conto» [E. Stein, 1998, pp. 71-72].

Il "rendermi conto" del dolore dell'amico è, forse, un atto della percezione esterna? – si chiede la Stein, che senza indugio risponde negativamente, perché gli atti della percezione esterna danno «in carne ed ossa» «l'essere cosale-temporale e il suo accadere», sono cioè «atti originari offerenti», mentre qui, ciò di cui mi rendo conto è il dolore, che non è una cosa e semmai mi viene dato nel o «assieme» al volto percepito esteriormente [ivi, pp.

72]. Il "rendermi conto" non è però neppure un atto di ideazione: questo è, infatti, al pari della percezione, «un atto originario offerente, che ci permette di cogliere intuitivamente le relazioni essenziali» [ivi, p. 73]. Anche l'oggetto dell'empatia, però, in questo caso il dolore, si rivela *hic et nunc*, come quello della percezione e dell'ideazione: in che senso ciò può avvenire, pur nella modalità del non essere originariamente offerente? Ci sono atti umani, non originariamente offerenti come l'empatia, in cui, pure, l'oggetto si rivela *hic et nunc*. Il ricordo, l'attesa, la fantasia, non hanno il loro oggetto davanti a sé, presente in carne ed ossa: essi, tuttavia, se lo rendono presente. Il ricordo è, infatti, atto di presentificazione, che si compie qui e ora, mentre il suo contenuto è non originario, ma è presentificato "come è stato vissuto una volta" oppure "come vorrei che fosse vissuto in seguito", nel caso dell'atto dell'attesa. Anche, il fantasticare è atto di presentificazione, con il quale qui e ora mi rendo presente qualcosa che non c'è [ivi, pp. 74-77]. Analogamente, possiamo ora intuire il "rendermi conto" dell'empatia come l'atto di presentificare in me un vissuto che è in un altro. Essa si svolge, nella descrizione fenomenologica della Stein, secondo la seguente dinamica:

«nell'istante in cui il vissuto emerge improvvisamente dinanzi a me, io l'ho dinanzi come oggetto (ad esempio, l'espressione di dolore che riesco a "leggere nel volto" di un altro)»;

IO —————> Dolore  
(emersione del vissuto)

«mentre, però, mi rivolgo alle tendenze in esso implicite e cerco di portare a datità più chiara lo stato d'animo in cui l'altro si trova, quel vissuto non è più oggetto nel vero senso della parola, dal momento che mi ha attratto dentro di sé»,

IO → Dolore (t, t<sub>1</sub>, t<sub>2</sub>, t<sub>3</sub>...) → →  
(esplicitazione riempiente)

«per cui adesso io non sono più rivolto a quel vissuto ma, immedesimandomi in esso, sono rivolto al suo oggetto, lo stato d'animo altrui, e sono presso il suo soggetto, al suo posto».

IO → D (t, t<sub>1</sub>, t<sub>2</sub>, t<sub>3</sub>...) → → ALTRO  
(esplicitazione riempiente)

«Soltanto dopo la chiarificazione, cui si è pervenuti mediante l'attuazione [del "rendermi conto"], giunta a compimento, il vissuto stesso torna davanti a me come oggetto, [di cui mi sono resa conto]» [ivi, pp. 77-78]

IO → D (t, t<sub>1</sub>, t<sub>2</sub>, t<sub>3</sub>...) → → ALTRO  
↑ ← ← ← ← ← ← ← ← ← ↓

(oggettivazione comprensiva del vissuto esplicitato)



Fig. 2 - Adelbert Seligmann, «Theodor Billroth che opera» [1890].

Per mezzo dell'empatia perveniamo, così, ad una specie di atti esperienziali *sui generis*. Infatti, diversamente da ricordo, attesa, fantasia, nell'empatia il soggetto del vissuto empatizzato è altro da quello che empatizza: i due soggetti sono reciprocamente separati e non v'è fra loro contagio. Dunque, mentre io vivo la gioia/il dolore provato da un altro, non avverto alcuna gioia/dolore originario in me: essa/o non scaturisce in maniera viva dal mio io ma, sebbene io non la viva, io avverto che è l'altro soggetto quello che prova in maniera viva l'originarietà. Nella mia esperienza vissuta non originaria, mi sento accompagnato da un'esperienza vissuta originaria, la quale non è stata vissuta da me, eppure si annuncia in me, manifestandosi nella mia esperienza vissuta non originaria [ivi, p. 79]. L'atto empatico si mostra, pertanto, come espressione di quella capacità di presentificare in noi il vissuto altrui, che spontaneamente attuiamo quando ci troviamo a trattare con i nostri simili, dei quali siamo, perciò, in grado, in quanto ne condividiamo l'essenza umana, di avvertire con immediatezza, oltre le espressioni e i comportamenti esteriori, la profondità umana/intenzionale del vissuto. In tale funzione empatica, coesistente agli umani e veicolo della loro ultra-socialità, l'antropologo evolutivista M. Tomasello identifica il fattore moltiplicatore del meccanismo biologico della trasmissione culturale cumulativa, che ha filogeneticamente consentito al genere *homo* di evolversi nel tempo relativamente breve di 1.800.000 anni fino al livello dell'*homo sapiens* e poi di progredire, in soli 200.000 anni, dall'età della pietra all'oggi dei *computers*. Tuttora, l'essere coinvolti in relazioni empatiche consente ai

neonati umani di svilupparsi in pochi mesi dalla condizione di individui sottocorticali allo stato di soggetti culturali. È per questo che, secondo Tomasello, nella capacità di "rendersi conto" dell'umano, in noi e nei nostri simili, e nell'attenzione alla coltivazione di esso, va riconosciuta l'origine della cognizione umana e del suo progresso: gli uomini, infatti, non solo imparano dagli altri, come

i primati non umani, ma, disponendo della capacità empatica di immedesimazione intenzionale, hanno la possibilità specie-specifica di incrementare esponenzialmente le loro competenze cognitive, apprendendo anche "attraverso" gli altri, al cui invisibile mondo intenzionale possono accedere per arricchire la propria esperienza [M. Tomasello, 2005, pp. 19-29].

### 3. Conclusioni

Il fattore empatico può svolgere dunque un ruolo cruciale nell'affronto del rischio di *burn-out* che incombe sugli operatori delle *helping professions*, aprendo l'accesso coscienziale a quelle sorgenti di coltivazione dell'umano, che scaturiscono nella viva relazione interpersonale e che ci possono evitare l'esaurimento affettivo. Del fattore empatico viviamo oggi, purtroppo, forme degradate o disturbate, quali il contagio empatico o l'empatia esteriorizzata e doverosa [Boella, 2006, pp. xxvi-xxvii; M. Giordano, 2004, p. 139]. La ricognizione effettuata ha, tuttavia, consentito di riconoscere l'empatia nella sua qualità non di contagio emotivo, ma di atto umano specie-specifico, che immancabilmente si attua in rapporto ai nostri simili, rendendo presente in noi l'attualità intenzionale del loro vissuto; abbiamo scoperto, anzi, che la relazione empatica si instaura in modo così spontaneo e immediato, che se ne può perdere la coscienza, come spesso oggi ci accade, proprio in conseguenza paradossale del fatto che la nostra epoca ritiene di aver acquisito «la consapevolezza "definitiva" della strut-

tura intersoggettiva della realtà», per cui «l'esistenza degli altri, l'essere insieme, la pluralità è diventato un dato di senso comune» [Boella, 2006, p. xxi]. Dunque, il primo passo, per allontanare l'incombenza del pericolo di *burn-out* e ritrovare l'empatia perduta, è personale e consiste nell'accettare di accorgerci nuovamente di questo semplice dato di fatto: «che l'incontro concreto



Fig. 3 - R. Magritte, «Gli Amanti».



[...] aggiunge qualcosa di nuovo, non si limita cioè a rendere esplicito il vincolo che ci lega agli altri» [ivi, p. xxviii]. Con questa riacquistata consapevolezza ci sarà più facile assecondare la nostra tendenza specie-specifica ad intrattenere relazioni vive di immedesimazione intenzionale con i nostri simili e cogliere p. es., «nel vecchio che mi sta davanti, al di là dell'età o delle rughe, il "sentirsi vecchio"» [ivi, p. xxvii] o nel paziente terminale il suo attuale "sentirsi vivo", senza temere che il contagio emotivo ci renda incapaci di valutazioni e scelte oggettive, anzi con la certezza che proprio in virtù degli aggiornamenti esperienziali, che risultano dagli atti d'empatia, diventiamo sempre più capaci sia di «interesse distaccato» [Maslach, 1997, pp. 275-277] sia di interpretare e adeguare conoscenze e procedure, acquisite e standardizzate, alla viva umanità nostra e degli altri, con cui abbiamo a che fare. Ciò, d'altro canto, non comporta minimamente di rinunciare ad accrescere le competenze scientifiche e pratiche, anzi rappresenta la condizione di possibilità per il loro conseguimento e utilizzo ottimale, ovvero a misura umana. Certo, raggiungere questo scopo sarà più agevole, se nell'organizzazione dei compiti di lavoro si prevederanno tempi meno convulsi, per ospitare la relazione e la metabolizzazione empatica. Dal punto di vista del curriculum formativo, la ripresa di consapevolezza della capacità empatica tra i professionisti delle *helping professions* sarà favorita da un piano di studi culturalmente ricco, oltreché altamente specializzato. Potranno trovarvi spazio, accanto alle scienze umane e mediche, anche discipline umanistiche, quali quelle filosofiche, antropologiche, storico-letterarie e di belle arti: il loro apprendimento moltiplicherà, infatti, il contatto con esperienze vissute e con la ricerca del senso umano di esse; inoltre, la pratica del bello promuoverà il contenimento della razionalità strumentale, oggi dilagante. Molto importante sarà anche l'ampliamento della configurazione dei rapporti docente-discente nella forma del "fare-con", in cui cioè insegnamento e apprendimento non si riducano alla sola mediazione intellettuale, ma attraverso l'esempio possano investire una più ampia dimensione umana.

## Bibliografia

- 1) Albiero, P.- Matricardi, G., *Che cos'è l'empatia*, Carocci, Roma 2007.
- 2) Boella, L., *Sentire l'altro. Conoscere e praticare l'empatia*, Raffaello Cortina, Milano 2006.
- 3) Cherniss, C., *La sindrome del burnout: lo stress lavorativo degli operatori socio-sanitari*, Centro Scientifico Torinese, Torino 1983.
- 4) Conill Sancho, J., *Economia ética de la empresa sanitaria*, in: *Horizontes de economía ética*, Tecnos, Madrid 2004, pp. 247-282.
- 5) Daniels, N., *Just Health Care*, Cambridge University Press, Cambridge (Mass.) 1985.
- 6) Freudenberger H. J., *Burn-out*, Anchor Press-Doubleday, New York 1980.
- 7) Hoffman, M. L., *Empathy and Moral Development: Implications for Caring and Justice*, Cambridge University Press, New York 2000.
- 8) Goleman, D., *Lavorare con intelligenza emotiva*, tr. it. di I. Blum, BUR, Milano 2000.
- 9) Husserl, E., *La crisi delle scienze europee e la fenomenologia trascendentale*, tr. it. di E. Filippini, Il Saggiatore, Milano 1961.
- 10) Kant I., *Fondamenti della metafisica dei costumi*, tr. it. di E. Carrara, Firenze, 1973.
- 11) Maslach C., *La sindrome del burnout. Il prezzo dell'aiuto degli altri*, tr. it. di A. R. Vignati e M. Lucentini, Cittadella, Assisi 1997.
- 12) Maslach C. - Leiter M. P., *Burnout e organizzazione. Modificare i fattori strutturali della demotivazione al lavoro*, tr. it. di F. Avesani, Erikson, Trento 2000.
- 13) Morin, E., *Il vivo del soggetto*, tr. it. di G. Bocchi e D. Ritti, Moretti & Vitali, Bergamo 1998.
- 14) Morley-Fletcher, E., *Concezione del lavoro e destinazione del profitto nel settore non-profit: come contribuire alla sostenibilità del Welfare*, in: G. Ciocca e D. Verducci (a cura di), *'Cento anni di lavoro'. Ricognizione multidisciplinare sulle trasformazioni del lavoro nel XX secolo*, Giuffrè, Milano 2001, pp. 64-66.
- 15) Nietzsche, F., *Genealogia della morale*, tr. it. di V. Perretta, Newton Compton, Roma 1992.
- 16) Scheler, M., *Il risentimento nella edificazione delle morali*, tr. it. di A. Pupi, Vita e Pensiero, Milano 1975.
- 17) Scheler, M., *Essenza e forme della simpatia*, tr. it. di L. Pusci, Armando, Roma 1980.
- 18) Scheler, M., *Conoscenza e lavoro. Uno studio sul valore e sui limiti del motivo pragmatico nella conoscenza del mondo*, tr. it. di L. Allodi, Franco Angeli, Milano 1997.
- 19) Stein, E., *Il problema dell'empatia*, tr. it. di E. Costantini e E. Schulze Costantini, Studium, Roma 1998.
- 20) Tomasello, M., *Le origini culturali della conoscenza umana*, Il Mulino, Bologna 2005.
- 21) Tomelleri, S., *Introduzione a Girard, R., Il risentimento. Lo scacco del desiderio nell'uomo contemporaneo*, tr. it. di A. Signorini, Raffaello Cortina, Milano 1999, pp. 1-26.
- 22) Verducci, D., *Lavorare all'educazione con filosofia*, in: *Annali della Facoltà di Scienze della Formazione*, 2, 2005, EUM, Macerata 2007, pp. 321-335.
- 23) Verducci, D., *Fenomenologia ed economia*, in: D. Verducci (a cura di), *Disseminazioni fenomenologiche. A partire dalla fenomenologia della vita*, EUM, Macerata 2007, pp. 143-160.
- 24) Vigna, C.-Zanardo, S. (a cura di), *La Regola d'oro come etica universale*, Vita e Pensiero, Milano 2005.



## Fattori determinanti il danno vascolare carotideo in pazienti ipertesi con sovrappeso corporeo e sindrome metabolica

### Introduzione

Le malattie del sistema cardiocircolatorio rappresentano la prima causa di morte negli Stati Uniti e nell'Unione Europea, e circa un quarto di queste è riconducibile a disturbi circolatori dell'encefalo.

In Italia, sono da imputare ad ictus circa 25.000 decessi l'anno, di cui circa un migliaio l'anno nella sola regione Marche.

Questa grande incidenza di eventi cerebrovascolari è stata ormai correlata da tempo con l'affermarsi nei paesi occidentali di due grandi "piaghe", da qualche autore definite addirittura epidemiche: l'obesità e l'ipertensione arteriosa.

Questi due fattori giocano un ruolo importante nel rischio di malattie cardiovascolari e sono responsabili anche di un discreto aumento della mortalità generale. La loro prevalenza è massima nei paesi industrializzati (Stati Uniti, Canada ed Unione Europea in particolare) ma risulta in aumento anche nei cosiddetti paesi in via di sviluppo.

Vista l'importanza dal punto di vista numerico ma anche clinico del problema, lo scopo di questo studio è determinare quali siano i principali fattori determinanti un danno a livello del sistema vascolare carotideo, studiarne le interazioni e valutarne il peso in quei pazienti ove i fattori favorevoli a una lesione aterosclerotica carotidea siano molteplici.

Come strumento diagnostico per valutare l'entità della lesione carotidea è stato scelto l'ecocolordoppler in quanto non invasivo, di costo contenuto e facilmente ripetibile.

Oggetto dello studio una popolazione di pazienti di età inferiore ai 65 anni con ipertensione arteriosa. La scelta di escludere i pazienti anziani è stata presa in relazione al numero elevato di patologie presenti contemporaneamente in questi soggetti e all'alto numero di fattori confondenti in grado di alterare il risultato della ricerca, più frequenti in età avanzata.

La scelta di una popolazione soggetta ad ipertensione

arteriosa è stata effettuata per escludere la componente di rischio aterosclerotico dovuta proprio allo stato ipertensivo, dato che avrebbe potuto facilmente nascondere il contributo di fattori di rischio minori.

### Materiali e metodi

Sono stati reclutati un totale di 574 soggetti consecutivi afferenti al nostro "Centro Ipertensione". I pazienti provengono sia dagli ambulatori "Dislipidemia, Dismetabolismo e Prevenzione Cardiovascolare" ed "Ipertensione Arteriosa", sia dalla Clinica di Medicina Interna. Sia le visite ambulatoriali che i ricoveri sono stati effettuati tra il 10 Gennaio 2001 e il 10 Agosto 2007.

I criteri di inclusione scelti sono:

- Età compresa tra 18 e 65 anni alla prima visita;
- Ipertensione arteriosa diagnosticata secondo le linee guida ESH/ESC 2007;
- Terapia per l'ipertensione arteriosa da almeno un mese.

Sono stati inoltre esclusi i soggetti sottopeso (BMI <18), i soggetti affetti da scompenso cardiaco congestizio in classe NYHA III o IV con frazione d'eiezione < 50% o da cardiomiopatia dilatativa.

Personale qualificato ha raccolto l'anamnesi, prestando particolare attenzione alla positività, all'anamnesi personale, per dislipidemia, fumo, e disordini cardiovascolari (*transient ischemic attacks*, ictus, angina, infarto miocardico, pregressi interventi di PTCA o BAC e vasculopatia periferica).

I valori di pressione arteriosa sono stati ottenuti conformemente alle indicazioni fornite dalla Società Europea dell'Ipertensione (ESH) e dalla Società Europea di Cardiologia (ESC) tramite le comuni linee guida pubblicate nel 2007. La misurazione della pressione arteriosa è stata effettuata all'entrata in reparto per i pazienti ricoverati o durante la normale visita per i pazienti ambulatoriali.

Le variabili antropometriche, peso ed altezza, necessarie per calcolare il BMI, sono state tratte dalla scheda di visita ambulatoriale o dalla cartella clinica, nel caso di pazienti ricoverati, così come registrate dal medico esaminatore; in mancanza, tali valori sono stati desunti dal referto dell'esame ecocardiografico.

La misurazione del *waist index* è stata effettuata sull'addome nudo a paziente in ortostatismo, scalzo e con le braccia liberamente rilassate lungo i fianchi.

Gli esami ematochimici dei soggetti ricoverati sono

stati effettuati presso il servizio di Laboratorio e Analisi della nostra struttura. Per quanto riguarda le visite ambulatoriali, gli esami ematochimici sono stati richiesti dal medico che ha effettuato la visita. Sono stati utilizzati gli esami portati in visione dal paziente solo se non antecedenti i 6 mesi dalla data della prestazione ambulatoriale.

In questo studio sono stati presi in considerazione i dosaggi ematochimici di: glicemia, colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi, apolipoproteina A1, apolipoproteina B. Da questi valori sono stati poi calcolati in maniera indiretta i valori di colesterolo LDL (secondo la formula colesterolo totale - colesterolo HDL - 1/5 dei trigliceridi), di colesterolo non-HDL, il rapporto colesterolo totale su colesterolo HDL e il rapporto ApoB/A1.

L'ecolor Doppler dei tronchi sovra-aortici è stato eseguito con il paziente in posizione supina e con il collo disteso in modo da estendere la carotide. La testa può essere girata verso il lato opposto del vaso da esaminare per rendere più facile la visualizzazione della parte più distale del sistema carotideo e per ampliare la finestra, particolarmente stretta in alcuni dei soggetti obesi presi in esame.

Per poter effettuare un'analisi statistica dei dati raccolti è stato necessario definire un punteggio che esprimesse come variabile ordinale l'insieme dei dati raccolti tramite l'esame ecodoppler.

Una buona analisi descrittiva è stata raggiunta dividendo la totalità dei referti ecodoppler in sei classi, e

SC	Descrizione
0	Reperto ecografico nei limiti della norma.
1	Ispessimento medio-intimale diffuso, senza evidenza di lesioni ipo- o iper-ecogene.
2	Lesioni ipo o iperecogene senza significato emodinamico.
3	Lesioni ipo o iperecogene con scarso significato emodinamico o placche producenti una stenosi <30%.
4	Lesioni producenti una stenosi compresa tra 30% e 69%.
5	Lesioni stenosanti (≥70%) o pregresso intervento di tromboendarterectomia carotidea (TEA).

Tab. 1 - Score carotideo (SC).

assegnando ad ognuna di esse un punteggio progressivo, che rispecchiasse l'evolutivezza della lesione. Questo primo indice è stato chiamato score carotideo (SC).

Per l'analisi di regressione logistica e lo studio del

rischio relativo dovuto ai vari fattori determinanti il danno vascolare si è invece preferito utilizzare una variabile binomiale, chiamata score di significatività (SS), dove è stato assegnato il valore 0 alle lesioni emodinamicamente non significative (punteggi 0, 1 e 2 dello SC) e il valore 1 alle lesioni in grado di alterare in maniera significativa l'emodinamica del vaso colpito (punteggi 3, 4 e 5 dello SC).

SS	Descrizione
0	Assenza di lesione o lesione non emodinamicamente significativa.
1	Lesione emodinamicamente significativa o pregresso intervento di tromboendarterectomia carotidea (TEA).

Tab. 2 - Score di significatività (SS).

Le variabili nominali sono state descritte in termini percentuali, mentre le variabili continue, dove non specificatamente indicato altrimenti, sono state espresse in termini di media  $\pm$  deviazione standard.

È stato considerato significativo un valore di  $p < 0.05$  e sono stati calcolati gli intervalli di confidenza (I.C.) al 95%.

## Risultati

### Analisi descrittiva

Il campione raccolto è composto da 574 pazienti, di cui 359 maschi e 215 femmine. I soggetti hanno un'età compresa tra i 21 e i 65 anni, con una media di  $53,23 \pm 8,78$  anni.

I valori pressori medi sono risultati essere  $149,24 \pm 22,19$  mmHg per la pressione sistolica e  $90,30 \pm 12,75$  per la pressione diastolica, dati che confermano la diagnosi di ipertensione secondo le linee guida ESH/ESC.

Questo dato è confermato anche dal sottogruppo ( $n = 241$ ) di soggetti sottoposti a controllo ambulatoriale della pressione arteriosa, che ha riportato una media della pressione arteriosa sistolica nelle 24 ore pari a  $132,84 \pm 15,47$  mmHg e una media della pressione arteriosa diastolica nelle 24 ore pari a  $81,55 \pm 11,12$  mmHg.

Per quanto riguarda gli indicatori di obesità, il BMI medio della popolazione è risultato essere  $30,02 \pm 5,89$  kg/m<sup>2</sup>, con una media pari a  $29,38 \pm 4,75$  kg/m<sup>2</sup> nei maschi e  $31,06 \pm 7,25$  kg/m<sup>2</sup> nelle femmine.

Nella sottopopolazione in cui è stato rilevato anche il *waist index* ( $n = 211$ ), esso è risultato avere una media di  $104,85 \pm 13,65$  cm, con valori distribuiti per sesso pari a  $106,31 \pm 13,03$  cm negli uomini e  $102,47 \pm 14,37$  nelle donne.

Entrambi questi ultimi due valori sono molto al di sopra degli attuali *cutoffs* descritti dall'ATP III e modificati dall'AHA per definire un'obesità di tipo addominale viscerale.

Dei 574 soggetti in esame inoltre, 245 (pari al 38,85% del totale) soddisfacevano i criteri ATP III/AHA per la diagnosi di sindrome metabolica e 223 (il 42,86%) non soddisfacevano i suddetti criteri, mentre per 106 soggetti (18,47%) non sono stati raccolti dati sufficienti a porre diagnosi.

#### Analisi statistica

La popolazione in esame è stata per prima cosa divisa in sei sottogruppi in base allo score carotideo. Questa variabile è stata poi usata come fattore primario assieme al sesso per costruire delle analisi della varianza univariate (anova) con età, BMI, waist index, colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi, colesterolo LDL, colesterolo non-HDL, colesterolo totale/HDL e apoB/A1 come variabili dipendenti.

Le variabili d'assetto lipidico (colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi, colesterolo LDL, colesterolo non-HDL, rapporto colesterolo totale/HDL e le apolipoproteine) sono state studiate solo nella sottopopolazione non in trattamento con statine ( $n = 457$ , pari al 78,7% del totale), per evitare la grossa interferenza dovuta alla terapia con questa classe di farmaci.

Di queste, l'età, il colesterolo HDL e il rapporto colesterolo totale/HDL sono risultate correlate con lo SC in maniera statisticamente significativa.

In particolare, è risultato evidente il rapporto diretto tra età e SC. Altrettanto significativa dal punto di vista statistico è risultata la correlazione inversa tra score carotideo e dosaggio del colesterolo HDL. La significatività statistica permane se si corregge l'analisi per i valori di età e di BMI ( $p = 0,017$ ).

Una simile correlazione è stata riscontrata anche per i valori di colesterolo totale/HDL. In questo caso la correlazione è di tipo diretto e la significatività statistica permane dopo la correzione secondo l'età e il *body mass index* ( $p = 0,021$ ).

In entrambe queste ultime correlazioni la curva assume un aspetto lineare, eccettuate le medie corrispondenti a 5 di score carotideo. Questi valori apparentemente discordanti, che tra l'altro sono gravati da un errore standard molto alto, sono probabilmente il risultato di una sottopopolazione poco numerosa rispetto alle altre.

Per tutte le altre variabili non è stata ottenuta una correlazione statisticamente significativa. Abbiamo quindi provveduto a creare uno score binomiale, che prendesse in considerazione solo la presenza o l'assenza di una lesione aterosclerotica emodinamicamente significativa, nel tentativo di raggruppare i primi tre e gli ultimi tre gruppi dello SC in due popolazioni più numerose. Abbiamo quindi usato lo SS per costruire delle analisi univariate di età, BMI, waist index, colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi, colesterolo LDL, colesterolo non-HDL, colesterolo totale/HDL e apoB/A1 come variabili dipendenti.

Variabile	SS	Media	Errore st.	IC 95%		p
Età (anni)	0	51,125	0,432	50,277	51,974	<0,001
	1	57,184	0,649	55,909	58,459	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0	30,597	0,321	29,966	31,228	0,095
	1	29,594	0,490	28,631	30,557	
Waist index (cm)	0	104,576	0,662	103,270	105,882	0,285
	1	103,148	1,128	100,924	105,371	
Colesterolo totale (mg/dl)	0	207,64	2,852	202,036	213,253	0,441
	1	212,25	5,154	202,120	222,390	
Colesterolo HDL (mg/dl)	0	47,376	0,728	45,944	48,807	0,004
	1	42,901	1,331	40,284	45,519	
Trigliceridi (mg/dl)	0	149,285	8,875	131,831	166,739	0,272
	1	170,090	16,433	137,772	202,408	
Colesterolo LDL (mg/dl)	0	130,252	2,376	125,578	134,925	0,238
	1	136,236	4,395	127,593	144,879	
Colesterolo non HDL (mg/dl)	0	130,252	2,376	125,578	134,925	0,084
	1	136,236	4,395	127,593	144,879	
Colesterolo tot/HDL	0	4,622	0,089	4,447	4,796	0,007
	1	5,126	0,162	4,807	5,445	
Apo B/A1	0	0,696	0,039	0,619	0,772	0,066
	1	0,859	0,078	0,704	1,014	

Tab. 3 - Analisi univariata: score di significatività (SS).

Oltre a confermare i dati già in nostro possesso per età, colesterolo HDL e rapporto colesterolo totale/HDL, abbiamo notato una relazione diretta tra colesterolo non-HDL e SS ai limiti della significatività statistica.

Riguardo al rapporto tra apolipoproteina B/A1, la media del rapporto ApoB/A1 nei soggetti senza lesione

emodinamicamente significativa è risultata pari a  $0,696 \pm 0,039$ , mentre nei soggetti con lesione emodinamicamente significativa è risultata uguale a  $0,859 \pm 0,078$ . Purtroppo, le dimensioni ridotte del campione ( $n = 162$ ) hanno portato ad un'analisi ai limiti della significatività statistica ( $p = 0,066$ ).

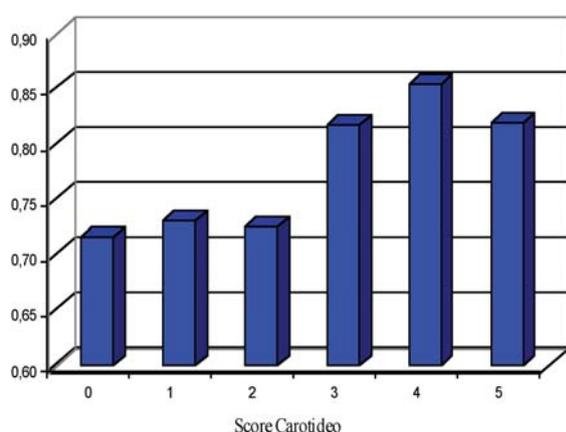


Fig. 1 - Livelli medi di ApoB/A1 stratificati per score carotideo.

Successivamente, abbiamo effettuato un'analisi di regressione logistica usando come variabile dipendente lo score di significatività. I risultati sono illustrati nella tabella 4.

Variabile	p	OR	IC 95%	
Sesso maschile	0,002	2,193	1,348	3,569
Età (anni)	<0,001	1,124	1,089	1,160
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0,006	0,994	0,906	0,984
Colesterolo totale (mg/dl)	0,452	1,002	0,996	1,008
Colesterolo HDL (mg/dl)	0,002	0,964	0,942	0,986
Trigliceridi (mg/dl)	0,597	1,000	0,999	1,002
Colesterolo LDL (mg/dl)	0,525	1,002	0,996	1,008

Tab. 4 - Analisi di regressione: score di significatività (SS).

Dalla tabella si evince che il sesso, l'età, il BMI e il colesterolo HDL sono risultati significativamente correlati con la presenza di una placca carotidea di dimensioni importanti. Tra questi, il sesso maschile è risultato essere il fattore di rischio più importante, con un odds ratio  $OR = 2,193$ , seguito dall'età ( $OR = 1,124$ ).

I livelli di colesterolo HDL sono invece risultati protettivi, con un  $OR = 0,964$ , così come il BMI ( $OR = 0,994$ ). Questo ultimo risultato, apparentemente contraddittorio, verrà discusso ulteriormente più avanti.

Usando come covariate le variabili risultate significativamente correlate con lo SS, abbiamo effettuato delle regressioni logistiche per quelle variabili con una popolazione più esigua.

Il waist non ha raggiunto la significatività statistica, così come i valori di glicemia, mentre per il rapporto ApoB/A1 si sono confermati i valori di significatività ai limiti già trovati nell'analisi univariata.

Un dato importante riguarda proprio il rapporto ApoB/A1: l'odds ratio correlato a questo rapporto ( $OR = 3,276$ ) è risultato addirittura più alto dei valori ottenuti dall'età ( $OR = 1,124$ ) e dal sesso ( $OR = 2,193$ ).

Successivamente sono stati valutati i rischi relativi dovuti all'anamnesi per dislipidemia, fumo, e disordini cardiovascolari (transient ischemic attacks, ictus, angina, infarto miocardico, pregressi interventi di PTCA o BAC e vasculopatia periferica).

Ognuna di queste variabili binomiali è stata incrociata con lo score di significatività in una serie di crosstabs, e per ognuna è stato calcolato il rischio relativo di placca emodinamicamente significativa, l'intervallo di confidenza al 95% e la significatività con la metodica del "Chi-quadrato".

Variabile	p	RR	IC 95%	
Dislipidemia	<0,001	2,310	1,491	3,581
Fumo	<0,001	2,532	1,770	3,622
Diabete	<0,001	2,418	1,592	3,674
TIA	0,017	4,125	1,254	13,565
Ictus	<0,001	3,782	1,935	7,391
Angina	0,012	2,289	1,215	4,313
IMA	<0,001	6,268	3,444	11,406
Vascu. per.	<0,001	9,361	5,545	15,806

Tab. 5 - Analisi di regressione: score di significatività (SS).

Le variabili relative all'anamnesi personale sono risultate tutte correlate con lo SS in maniera statisticamente significativa. In particolare, un soggetto con una storia di vasculopatia periferica ha un rischio relativo di sviluppare una placca emodinamicamente significativa pari a  $RR = 9,361$ , il valore più alto tra quelli ottenuti.

Al secondo posto tra i fattori di rischio all'anamnesi risulta l'infarto miocardico ( $RR = 6,268$ ), al terzo la positività per transient ischemic attack ( $RR = 4,125$ ), solo quarto l'ictus ( $RR = 3,782$ ).

Fattori con un rischio relativo più basso, ma comunque significativamente correlati alla presenza di placche importanti sono risultati il fumo ( $RR = 2,532$ ) il diabete mellito tipo 2 ( $RR = 2,418$ ), una storia di angina ( $RR = 2,289$ ) e la dislipidemia ( $RR = 2,310$ ).

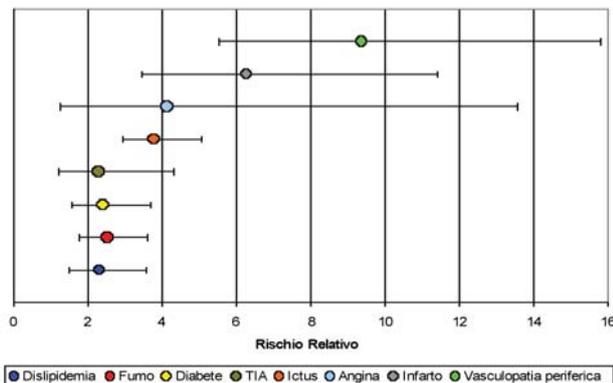


Fig. 2 - Rischio relativo dei fattori di rischio anamnestici.

## Discussione

Il discreto numero di soggetti studiati, unito alla completezza dei dati clinici e di laboratorio, ha permesso la raccolta di dati interessanti.

Per prima cosa bisogna notare come, sebbene i criteri d'inclusione per questo studio prevedessero il reclutamento dei pazienti di età inferiore ai 65 anni, l'età si sia dimostrata comunque un pesante fattore di rischio aterosclerotico anche nei pazienti "non anziani".

Il nostro studio dimostra come soggetti di età  $\geq 50$  anni ma comunque sotto i 65 anni hanno un rischio relativo di placca emodinamicamente significativa pari a 4,465 rispetto ai soggetti con meno di 50 anni ( $p < 0,0001$ ).

Dai nostri dati l'età è risultata correlata con la progressione della lesione carotidea sia nelle analisi della varianza univariate sia nella regressione logistica.

In forma grafica, la distribuzione dell'età per score carotideo assunta nella popolazione studiata un aspetto iperbolico. In altre parole, la differenza delle età medie tra due successive classi di SC diventa sempre più piccola per lesioni sempre più importanti.

Questo potrebbe suggerire che il peso dell'età come fattore aterogenico diventi via via maggiore con l'aumentare della stessa, come tra l'altro già riportato dal Framingham Heart Study.<sup>1</sup>

Un'altra ipotesi potrebbe essere quella che vede nella placca aterosclerotica stessa un fattore accelerante il danno vascolare. Una volta formata la placca infatti, le cellule schiumose presenti nel core lipidico vanno incontro a morte cellulare programmata e liberano citochine e molecole pro-infiammatorie, che a loro volta contribuiscono alla progressione del danno e all'insorgenza dell'evento clinico acuto.<sup>2</sup>

Molto più probabilmente, entrambe queste ipotesi contribuiscono alla progressione della lesione nella carotide come in altre sedi, e rendono conto della progressiva riduzione del lume del vaso colpito di questi soggetti.

Dai dati in nostro possesso inoltre, la correlazione tra età e SS è risultata statisticamente significativa, mostrando una relazione di tipo diretto, anche se con un OR inferiore rispetto al sesso (1,124 contro 2,193).

Per quanto riguarda il BMI, abbiamo ottenuto dei risultati a prima vista contraddittori. Nello studio di regressione logistica binaria, il body mass index si è dimostrato leggermente protettivo ( $OR = 0,994$ ,  $p = 0,006$ ) nei confronti di una lesione carotidea emodinamicamente significativa.

Siamo quindi andati a ricercare la causa di questi risultati, apparentemente in contrasto con le moderne evidenze.

In realtà i soggetti di sesso femminile ( $n = 215$  pari a 37,5% del totale) erano poco rappresentati nel sottogruppo con  $BMI < 30$  kg/m<sup>2</sup> ma molto numerosi nei sottogruppi con gradi elevati di obesità. Il gruppo dei soggetti non obesi (cioè con un  $BMI < 30$  kg/m<sup>2</sup>) è risultato formato per il 65,7% da uomini e per il 34,3% da donne, ma questo rapporto si inverte nei sottogruppi con un'obesità di II e III grado, dove le donne rappresentano rispettivamente il 57,4% e il 67,6% del totale.

Quindi, nella grande maggioranza dei soggetti con un BMI alto o molto alto lo SC risultava comunque basso in quanto molte pazienti risultavano comunque protette dal

nesso femminile mentre i pazienti non obesi, in maggioranza maschi, dovevano confrontarsi con questo pesante fattore di rischio e presentavano uno score più alto.

Questi dati, oltre a sottolineare il maggior peso del sesso rispetto al BMI nella genesi del rischio cardiovascolare, possono essere letti alla luce delle moderne evidenze.

Da una parte abbiamo studi anche recenti sulla grossa popolazione anglosassone del Framingham Study<sup>3</sup> che dimostrano come in questi pazienti il BMI sia risultato addirittura superiore al WI nel predire il danno cardiovascolare.

Dall'altra abbiamo lavori prospettici<sup>4,5</sup> che iniziano a descrivere con successo quella che viene a tutt'oggi definita "obesità non complicata".

Il concetto di obesità non complicata è entrato di recente nella pratica clinica a caratterizzare quei pazienti obesi senza alterazioni metaboliche quali alterazioni del metabolismo glucidico, dell'assetto lipidico o ipertensione arteriosa.

Sims<sup>5</sup> nel 2001 è stato il primo a notare nel suo studio una sottopopolazione, da lui stesso definita di "obesi metabolicamente normali", presentante un rischio di eventi cardiovascolari del tutto sovrapponibile a quello dei soggetti non obesi.

Marchesini et al. hanno dimostrato che ben il 12,8% degli obesi italiani ha assetto lipidico, glicemia a digiuno e pressione arteriosa nei limiti della norma.

Queste caratteristiche, unite ad un BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, erano frequenti soprattutto nelle donne tra i 40 e i 50 anni di età con un'obesità moderata, risultato confermato anche dal nostro studio.

Finalmente Iacobellis, in due lavori successivi<sup>4,6</sup>, ha definito il ruolo dell'obesità non complicata nella popolazione italiana.

Grazie a questi criteri altamente selettivi il gruppo di Iacobellis è riuscito a dimostrare come il 30% degli obesi reclutati non presentasse fattori di rischio cardiovascolare o comorbidità legate all'obesità.<sup>5</sup>

Inoltre, i livelli di glucosio, colesterolo totale, colesterolo HDL e trigliceridi non presentavano differenze significative quando confrontati per classi di BMI, anche per i BMI  $\geq 50$  kg/m<sup>2</sup>.

Dalla nostra popolazione emerge come il BMI non possa essere considerato un fattore di rischio per l'aterosclerosi carotidea, in accordo con i dati presentati da studi italiani<sup>4</sup> e stranieri.<sup>7</sup>

Questi studi dimostrano come il BMI, quale indicatore di obesità generale, sia insufficiente come predittore di

rischio cardiovascolare, e propongono quindi la sua sostituzione nella pratica clinica con il WI, indice di obesità viscerale addominale.

I nostri dati sembrano inoltre confermare l'importante prevalenza dell'obesità non complicata nella popolazione italiana, in netto contrasto con i risultati ottenuti con i campioni anglosassoni.<sup>8</sup> Sebbene nel nostro lavoro non venga studiato l'effetto della dieta come fattore di rischio aterosclerotico, la popolazione reclutata è soggetta in larghissima parte alle abitudini alimentari italiane, suggerendo un ruolo della dieta nella genesi dell'obesità non complicata.

Anche l'attività fisica, sebbene non venga presa in considerazione nella nostra ricerca, può avere un suo peso in tal senso.

Abbiamo dimostrato, in assenza di terapia con statine, una relazione di tipo inverso con lo score carotideo statisticamente significativa. Questa relazione, che associa bassi livelli di colesterolo HDL ad un maggior danno vascolare, è rimasta significativa anche dopo la correzione per età e BMI ( $p = 0,017$ ).

Il livello di colesterolo HDL è risultato protettivo anche nell'analisi di regressione, con un OR = 0,964 e una  $p = 0,002$ , confermando le moderne evidenze che indicano in questo valore uno dei più affidabili predittori di rischio cardiovascolare.<sup>8</sup>

Anche il rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL è risultato significativamente associato allo SC nell'analisi della varianza univariata ( $p = 0,021$ ), con una relazione di tipo diretto. Sebbene il rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL sia citato nelle equazioni globali di rischio cardiovascolare Framingham<sup>1</sup>, il nostro studio non ha dimostrato una sua eventuale maggiore attendibilità rispetto al colesterolo HDL come fattore di rischio per l'aterosclerosi carotidea.

Discorso a parte meritano le apolipoproteine.

In tempi recenti studi autorevoli<sup>9</sup> hanno dimostrato come il rapporto ApoB/A1 rappresenti un predittore di malattia cardiovascolare migliore rispetto a colesterolo totale, LDL, HDL, colesterolo non-HDL e colesterolo totale/HDL ratio.

Yusuf et al.<sup>7</sup> hanno dimostrato come l'apoB/A1 ratio risulti il miglior predittore globale di infarto miocardico acuto se messo in confronto con fumo, diabete, ipertensione arteriosa, obesità addominale, attività fisica e dieta.

Specificatamente all'aterosclerosi carotidea, il rappor-

to apoB/A1 è risultato essere correlato anche all'aumento dello spessore medio intinale delle arterie carotidi durante tre anni di follow-up.<sup>10</sup>

In sintesi, nonostante le attuali difficoltà nello standardizzare le metodiche di laboratorio e il costo non contenuto, il rapporto ApoB/A1 si sta facendo strada come un'importante pedina nella valutazione del rischio aterosclerotico.

Il nostro studio ha notato un trend positivo nell'associazione tra ApoB/A1 ratio e score carotideo (Fig. 1), sebbene non statisticamente significativo ( $p = 0,066$ ). In particolare il rapporto ApoB/A1 sembrava aumentare considerevolmente al passaggio tra i punteggi di SC 2 e 3, cioè tra la lesione emodinamicamente silente e la lesione significativa.

La regressione logistica ha infatti mostrato come il rapporto ApoB/A1 presenti un odds ratio di placca emodinamicamente significativa  $OR = 3,276$  addirittura maggiore rispetto ad età ( $OR = 1,124$ ) e sesso ( $OR = 2,193$ ).

Purtroppo la scarsa numerosità del campione ( $n = 162$ ) ci ha permesso di ottenere dei dati che sono solo al limite della significatività statistica ( $p = 0,059$ ), ma sarebbe comunque molto interessante ampliare il campione in futuri studi per vedere se questa correlazione verrà mantenuta.

Concludendo, un inciso sui fattori di rischio legati all'anamnesi personale del paziente: dislipidemia, fumo, diabete, TIA, ictus, angina, infarto miocardico e vasculopatia periferica sono risultati tutti associati alla presenza di una placca aterosclerotica carotidea emodinamicamente significativa (Fig. 2).

L'analisi cross-sectional ha dimostrato la significatività statistica per tutte questi fattori ( $p$  compresa tra 0,012 e  $<0,0001$ ) e ha rapportato i rischi relativi di ognuno di essi.

Da questa analisi si nota che la vasculopatia periferica ( $RR = 9,361$ ), l'infarto miocardico ( $RR = 6,268$ ), e l'ictus ( $RR = 3,782$ ) presentano un rischio relativo di placca carotidea emodinamicamente significativa molto più alto rispetto a pazienti con anamnesi positiva per fumo ( $RR = 2,532$ ), diabete mellito tipo 2 ( $RR = 2,418$ ) e dislipidemia ( $RR = 2,310$ ).

Questo risultato rientra perfettamente in linea con la stratificazione del rischio cardiovascolare globale per classi di ipertensione proposta dalla ESH e dalla ESC nel 2007.<sup>11</sup>

In questo documento infatti si sostiene come una pre-

gressa patologia cardiovascolare (quale appunto una vasculopatia periferica, un infarto o un ictus) sia sufficiente da sola a portare un paziente nella classe cosiddetta "ad alto rischio", già per valori di pressione considerata normale alta (quali quelli rilevati nella totalità della popolazione da noi studiata).

Al contrario la positività per fumo, dislipidemia e diabete vengono considerati dalle stesse linee guida<sup>11</sup> come fattori ad impatto minore rispetto ad una patologia cardiovascolare ed abbisognano del concomitante apporto dell'ipertensione per portare ad un rischio "alto" o "molto alto".

Purtroppo l'enorme prevalenza, anche in concomitanza, di questi ultimi tre fattori e dell'ipertensione stessa rende conto del grandissimo rischio cardiovascolare a cui è soggetta la popolazione italiana e degli altri paesi industrializzati.

## Bibliografia

1. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
2. Glagov S, Zarins C, Giddens DP, et al. Hemodynamics and atherosclerosis. Insights and perspectives gained from studies of human arteries. *Arch Pathol Lab Med* 112:1018-1031, 1988.
3. Kim KS, Owen WL, Williams D, et al. A comparison between bmi and concity index on predicting coronary heart disease: the Framingham Heart Study. *Ann Epidemiol* 2000;10:424-31.
4. Iacobellis G, Sharma AM. Obesity and the heart: redefinition of the relationship. *Obes Rev*. 2007;8(1):35-9.
5. Sims EA. Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism* 2002 Dec;(50)12:499-504.
6. Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, et al. Prevalence of uncomplicated obesity in an Italian obese population. *Obes Res*. 2005;13:1116-1122.
7. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-952.
8. Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, et al. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women: the Framingham Study. *JAMA* 1988;260:3456-60.
9. National Cholesterol Education Program. High Blood Cholesterol in Adults: Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment. NIH Pub. No. 88-2925. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 1988;87 pages.
10. Wallenfeldt K, Bokemark L, Wikstrand J, et al. Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-I in Relation to the Metabolic Syndrome and Change in Carotid Artery Intima-Media Thickness During 3 Years in Middle-Aged Men *Stroke* 2004;35:2248-2252.
11. Mancia G, de Backer G, and the The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007, 25:1105-1187.

ANNA MARIA RAIA

## Biblioteca Comunale Oliveriana di Pesaro

P. E. Lafosse (1738-1820) e il *Cours d'hippiatrique*

Philippe Étienne Lafosse nacque a Parigi nel 1738. A Parigi si impegnò nella scherma e studiò prima disegno, musica, geografia e storia naturale, spinto da suo padre Étienne Guillaume, un maniscalco. Proseguì poi con lo studio dell'anatomia umana. Presto iniziò a seguire il padre nelle sue visite ai cavalli e imparò a curarli. Si dedicò quindi allo studio dell'anatomia e della medicina di questi animali, operando anche delle autopsie. La sua fama deriva proprio da una serie di opere sulla medicina dei cavalli, anatomia e cura. Le sue opere si trovano ora all'*École Nationale Vétérinaire* di Alfort, che è la scuola di veterinaria più antica e prestigiosa di Francia.

Quando questa scuola-ospedale venne fondata alla periferia di Parigi nel 1766, i cavalli giocavano un ruolo molto importante nell'economia e nella società francese, anche perché impiegati nelle imprese militari; ad essi quindi molti scienziati dedicavano il loro impegno e la loro opera.

Nonostante i suoi meriti, Lafosse non venne mai chiamato ad insegnare ad Alfort, perché era avversario del potente Claude Bourgelat (1712-1779), fonda-

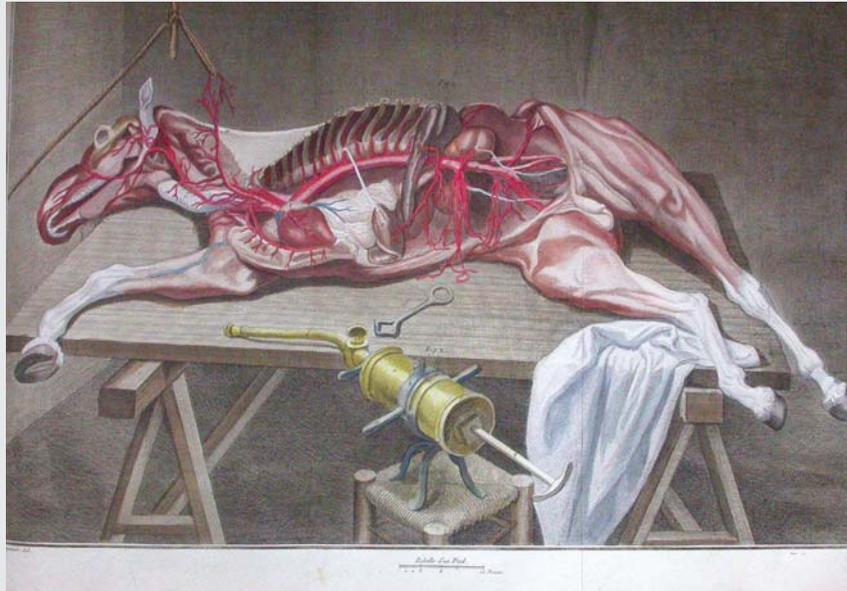
tore tra l'altro del Collegio Veterinario di Lione. Lafosse si fece tuttavia lui stesso promotore di un corso per maniscalchi e appassionati della materia fino al 1770, quando decise di dedicarsi esclusivamente ai suoi studi. Nel 1777 lasciò Parigi e visse per alcuni anni in Russia, per poi tornare di nuovo in patria. Nella sua vita ebbe diversi riconoscimenti: occupò il posto di *Vétérinaire en chef aux voitures de la cour*, nel 1791 fu nominato *Inspecteur général vétérinaire des remotes*, poi *Inspecteur général en chef* fino al 1793; infine nel 1796 fu nominato *Associé de l'Académie des Sciences*.

Durante il periodo della Rivoluzione, Lafosse ne fu grande sostenitore, partecipò all'assalto alla Bastiglia, ma venne anche imprigionato per dieci mesi.

Lasciò quindi Parigi per recarsi nel Montataire, dove praticò la medicina veterinaria per il resto della vita, fino alla morte avvenuta a Villeneuve-sur-Yonne nel giugno del 1820.

La sua prima opera si intitola *Dissertation sur la morve, en forme de mémoire, présenté au mois d'avril 1761, à l'Académie Royale des Sciences, par le sieur La Fosse le fils, maréchal en*





*survivance des petites Écuries du Roi. Avec un extrait des registres de l'Académie Royale des Sciences, du 24 Juillet 1761. Si tratta di un opuscolo di 76 pagine pubblicato a Parigi da Le Breton nel 1761. Tale opera apparve poi nel 1763 come *Mémoire sur la morsure de la musaraigne*, ovvero memoria sul morso del toporagno: si credeva ancora all'epoca che il morso di questo animale fosse velenoso come quello del ragno.*

Seguirono, con numerose edizioni, il *Manuel d'hippiatrique* o *Manuel à l'usage des maréchaux* e la *Guide du Maréchal*, una guida su come ferrare i cavalli, pubblicata per la prima volta a Parigi nel 1766. Ebbero meno eco il *Manuel pharmaceutique, à l'usage des maréchaux des regimens*, un opuscolo di 60 pagine, la *Nouvelle théorie-pratique d'équitation, Observations et découvertes d'hippiatrique* e la *Mémoire sur les anastomoses*.



Il *Dictionnaire raisonné d'hippiatrique, cavalerie, manège et maréchallerie* fu pubblicato a Parigi nel 1775 da Boudet in ottavo e senza illustrazioni, per diffondere con costi minori i contenuti dell'opera che diede a Lafosse grande notorietà ovunque, in Europa: il *Cours d'hippiatrique, ou traité complet de la médecine des chevaux*, stampato a Parigi nel 1772 da Pierre Seneuze e finanziato dallo stesso Lafosse. L'edizione del *Cours* del

1772, infatti, era molto costosa: è *in folio* ed arricchita da 65 illustrazioni calcografiche molto elaborate e di grande pregio, incise da vari calcografi, Aveline, Hubert, Fessand, Mesnil, su disegni di artisti come Harguinier e Lafosse stesso (cfr. tav. XXIX). Il frontespizio è preceduto da una tavola raffigurante una lezione di anatomia veterinaria disegnata da Sollier e incisa da Prevost, per incarico di Lafosse. Le altre incisioni raffigurano l'aspet-



to esteriore del cavallo, la sua anatomia, gli strumenti per la ferratura, le malattie. Tutte queste incisioni sono a corredo del testo che è diviso in tre parti: l'ippotomia ovvero l'anatomia del cavallo, l'igiene e l'ippopatologia. Segue la parte sul *Traité de ferrure*, che espone nuovi tipi di ferratura e di fatto pone basi rigorose per la pratica di questa disciplina.

Tale opera nasceva dalla lunga esperienza fatta da Lafosse con i cavalli, dagli esami anatomici (come rivelano le notevoli e accurate tavole di angiologia e neurologia) e dalle lezioni tenute nell'ambito del corso da lui stesso organizzato, come il titolo dell'opera recita.

Le illustrazioni che qui si stampano sono tratte dall'e-

semplare del *Cours d'hippiatrique, ou traité complet de la médecine des chevaux*, pubblicato a Parigi nel 1772 e conservato presso la Biblioteca Oliveriana di Pesaro.

#### Nota bibliografica

- [http://en.wikipedia.org/wiki/Philippe-Etienne\\_Lafosse](http://en.wikipedia.org/wiki/Philippe-Etienne_Lafosse)
- [http://en.wikipedia.org/wiki/Claude\\_Bourgelat](http://en.wikipedia.org/wiki/Claude_Bourgelat)
- [http://www2.vet-lyon.fr/bib/fondsancien/ouvonline/lafosse\\_pe.htm#3](http://www2.vet-lyon.fr/bib/fondsancien/ouvonline/lafosse_pe.htm#3)
- <http://www.sbn.it/opacsbn/opaclib>
- [http://www.bridgeman.co.uk/search/r\\_results.asp?Artist=+Harguiner&view=2&page=1](http://www.bridgeman.co.uk/search/r_results.asp?Artist=+Harguiner&view=2&page=1)
- <http://search.abaa.org/dbp2/cart.php?addbook=338374417>
- <http://wahvm.vet.uu.nl/specific/activities/congresses/lyon.html>

ILARIA BATTISTONI, RICCARDO SARZANI  
Clinica di Medicina Interna  
Università Politecnica delle Marche

## Analisi genetica del sistema degli endocannabinoidi in pazienti obesi e ipertesi

### Introduzione

Parlando di sistema degli endocannabinoidi (ECS) intendiamo l'insieme dei due recettori, CB1 e CB2, i loro ligandi endogeni (2-arachidonoilglicerolo (2-AG) e anandamide (AEA) e i vari enzimi di sintesi e di degradazione. Il CB1 rappresenta il recettore più abbondante nel cervello dei mammiferi ed è inoltre espresso perifericamente a livello del tessuto adiposo, muscolo, pancreas e fegato<sup>1</sup>. In condizioni normali il sistema degli endocannabinoidi risulta essere silente e la sua attivazione avviene quando il corpo deve reagire a situazioni di stress come ad esempio uno stato di iperglicemia o di digiuno. Il sistema degli endocannabinoidi risulta essere implicato in un notevole numero di processi fisiologici, molti dei quali sono in relazione con i meccanismi dello stress e del mantenimento dell'omeostasi metabolica e soprattutto contribuisce a regolare il bilancio energetico e il metabolismo glico-lipidico tramite attività centrali e periferiche<sup>2</sup>. A livello centrale gli endocannabinoidi agendo sull'ipotalamo e sul nucleo accumbens provocano un marcato effetto iperfagico<sup>3</sup>, mentre a livello del tessuto adiposo gli endocannabinoidi incrementano i livelli di lipoprotein lipasi (LPL), enzima che permette l'immagazzinamento dei trigliceridi all'interno delle cellule adipose e inoltre provocano un abbassamento dei livelli di adiponectina, una proteina prodotta dal tessuto adiposo capace di ridurre la iperinsulinemia e determinare una riduzione del peso corporeo. L'effetto finale di queste azioni è quello di incrementare i depositi adiposi nel corpo. L'aspetto più interessante da sottolineare è che nei soggetti in sovrappeso e obesi si assiste ad uno stato di iperattivazione dell'ECS non riscontrabile nei soggetti normopeso e ciò contribuisce in maniera significativa allo sviluppo di complicanze metaboliche e cardiovascolari<sup>4</sup>. Un importante componente del sistema degli endocannabinoidi è l'enzima FAAH, il principale enzima responsabile della degradazione degli endocannabinoidi in vivo, anch'esso diffusamente presente nei tessuti umani, le cui varianti polimorfiche sono state chiamate in causa come uno dei possibili fattori

eziologici di obesità. A conferma dell'importanza svolta dall'ECS nella modulazione del metabolismo glico-lipidico si hanno i risultati ottenuti dagli studi RIO (*Rimonabant in Obesity*)<sup>5-10</sup> dove il blocco del recettore CB1 per effetto del farmaco Rimonabant si è associato alla riduzione del peso corporeo, della pressione arteriosa e ad un miglioramento dell'assetto glico-lipidico.

Il nostro studio è incentrato sulla ricerca del polimorfismo 385 A/A (P129T) a livello del FAAH, il principale enzima di degradazione del sistema degli endocannabinoidi.

Lo scopo primario dello studio è quello di valutare la frequenza di tale polimorfismo in una popolazione di soggetti obesi e ipertesi, rispetto ad una popolazione di controllo rappresentata da soggetti normopeso e normotesi. Il secondo obiettivo è quello di valutare la distribuzione dei genotipi in rapporto ad alcuni parametri quali l'età, l'indice di massa corporea (BMI), la circonferenza addominale, i valori di colesterolo totale, i valori di colesterolo HDL, i valori di colesterolo LDL, i valori di trigliceridi, la glicemia e i valori di pressione arteriosa.

### Materiali e metodi

I soggetti analizzati nel nostro studio sono stati reclutati nell'ambito dello studio "obesi-ipertesi", che comprende pazienti ricoverati nella Clinica di Medicina Interna o visitati negli ambulatori del reparto, nel periodo compreso tra novembre 2000 e settembre 2007.

I criteri di inclusione dello studio obesi-ipertesi sono:

Età < 65 anni;

Donne in menopausa da almeno sei mesi, in assenza di terapia ormonale sostitutiva;

Presenza di ipertensione arteriosa essenziale (>140/90 mmHg), con o senza terapia farmacologica;

- Presenza di obesità (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) o sovrappeso con obesità addominale

(waist > 102 cm negli uomini e > 88 cm nelle donne);

- Assenza di variazioni di peso superiori al 10% nei tre mesi precedenti il reclutamento;

Di questi soggetti, abbiamo raccolto informazioni sia riguardo la loro anamnesi familiare e personale, sia numerosi dati clinici tra cui: peso, altezza, indice di massa corporea (BMI), circonferenza addominale (WAIST), pressione arteriosa sistolica (PAS), diastolica (PAD), livelli di colesterolo totale (Col.Tot.), livelli di colesterolo HDL e LDL, livelli di trigliceridi (TG) e glicemia. Abbiamo inoltre sottoposto ogni paziente ad un esame ecocardiografico, per poter rilevare i principali

Caratteristiche generali	Obesi- ipertesi (n=198)	Popolazione generale (n=204)
Età (aa)	51,44 ± 10,106	23,36 ± 2,3
Sesso (M/F)	117/81	102/109
PAS	149,47 ± 20,21	/
PAD	93,38 ± 13,26	/
Trigliceridi	166,09 ± 87,74	/
BMI	34,71 ± 4,50	22,4 ± 2,4
Waist	111,62 ± 11,12	75,7 ± 9,1
Glicemia	101,30 ± 29,09	/
Col. Tot.	208,96 ± 46,39	/
HDL	43,06 ± 10,92	/
LDL	133,18 ± 39,87	/
Col. Non HDL	165,82 ± 44,52	/

PAS: pressione arteriosa sistolica, PAD: pressione arteriosa diastolica, BMI: body mass index; Waist: circonferenza vita;  
I valori sono la media ± la deviazione standard

Tab. 1 - Caratteristiche del campione studiato.

parametri cardiaci, e ad un ecodoppler carotideo, per valutare l'eventuale presenza di placche arterosclerotiche e le loro dimensioni. Infine in ogni paziente abbiamo accertato la presenza o l'assenza di sindrome metabolica, seguendo i criteri della NCEP/ATP III.

In totale i soggetti obesi-ipertesi reclutati sono stati 198. Questi sono stati poi messi a confronto con un

gruppo di controllo composto da 204 soggetti, costituito da partecipanti allo "studio giovani". Di questi abbiamo raccolto l'età, i valori di pressione arteriosa BMI, waist e i dati antropometrici generali mentre non è stato possibile raccogliere i dati di laboratorio (Tab. 1).

Ad ogni paziente è stato fatto un prelievo di sangue periferico da utilizzare per l'estrazione del DNA genomico impiegando il Kit *Nucleo Spin Blood*<sup>®</sup> della Macherey-Nagel che utilizza una metodica di estrazione con colonnine.

Il DNA genomico è stato amplificato mediante reazione a catena della polimerasi, o anche meglio conosciuta come PCR. Tale tecnica si basa sull'amplificazione enzimatica di un frammento di DNA appaiato a due nucleotidi innesco detti primers, che ibridano su sequenze poste all'estremo 3' di ciascuno dei due filamenti del DNA (PCR:SaiKi 1985; Mullis 1986; Mullis e Faloona 1987). Una volta amplificato il DNA, e dopo essersi accertati della correttezza del risultato mediante corsa elettroforetica su gel di agarosio al 2%, il frammento di DNA amplificato, è stato digerito per mezzo dell'endonucleasi di restrizione Sty I.

L'enzima riconosce e taglia la sequenza CCAAGG.

La trasversione della C in A determina la scomparsa del sito di restrizione per l'endonucleasi Sty I. Talati valutati per mezzo della corsa elettroforetica su gel di agarosio.

#### ANALISI STATISTICA

L'analisi è stata condotta mediante il software dedicato SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versione 11.0, utilizzando come livello di significatività statistica una  $p < 0.05$ .

Per il confronto tra le frequenze genotipiche nelle due popolazioni è stato utilizzato il test del  $\chi^2$ .

L'analisi delle differenze genotipiche per età, sesso, parametri antropometrici e di laboratorio è stata condotta con il t-test.

#### Risultati

Attraverso l'analisi genetica compiuta sui nostri 198 soggetti obesi-ipertesi, è stato possibile rilevare la presenza di un 4% di mutati omozigoti, 25,5% di mutati eterozigoti e 70,7% wt per il polimorfismo del FAAH (Fig. 1).

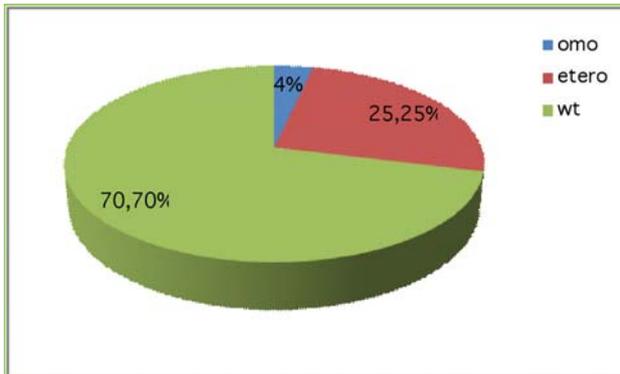


Fig. 1 - Frequenze delle varianti alleliche del polimorfismo FAAH nella popolazione di obesi-ipertesi, omo=A/A; etero=C/A; wt=C/C.

La stessa analisi eseguita sul gruppo di controllo ha evidenziato la presenza di un 3,5% di mutati omozigoti, un 25% di mutati eterozigoti e 71,5% wt per il polimorfismo del FAAH (Fig. 2).

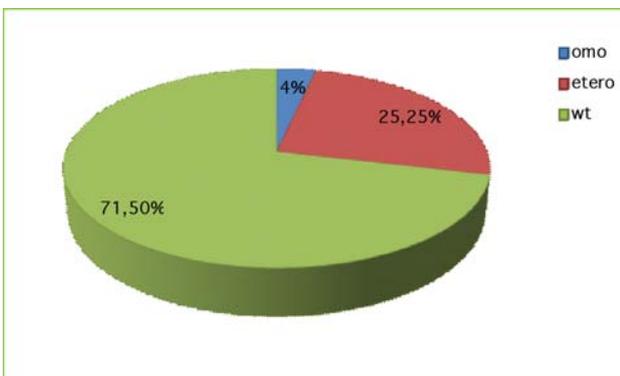


Fig. 2 - Frequenze delle varianti alleliche del polimorfismo FAAH nella popolazione di controllo, omo=A/A; etero=C/A; wt=C/C.

Come caratteristica della nostra popolazione di obesi-ipertesi abbiamo anche analizzato la presenza di sindrome metabolica, la quale è risultata essere correlata con un livello di massa ventricolare indicizzata per l'altezza (MVS alt) più elevato.

L'analisi dei risultati del polimorfismo è stata compiuta in dominanza (ovvero accorpando i mutati eterozigoti con quelli omozigoti) e in questo modo abbiamo potuto visualizzare che i soggetti aventi la mutazione del FAAH, presentano in maniera statisticamente significativa ( $P=0,002$ ) livelli di pressione arteriosa sistolica più alti rispetto ai soggetti senza mutazione (Fig. 3). Anche per quanto riguarda l'assetto lipidico abbiamo riscontra-

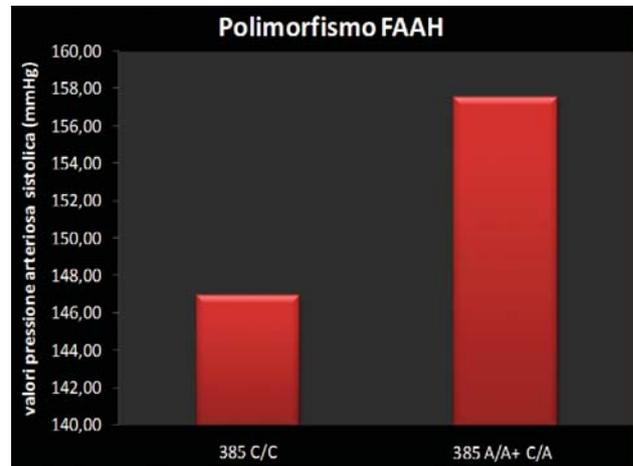


Fig. 3 - Differenze nei valori di pressione arteriosa sistolica nei due gruppi di pazienti; 385 C/C= soggetti senza mutazione, 385 A/A+C/A= soggetti con mutazione in omozigosi ed eterozigosi. ( $P=0,002$ ).

to differenze statisticamente significative: nei soggetti che presentano la mutazione del FAAH abbiamo riscontrato livelli più bassi di Apo B statisticamente significativi ( $P=0,016$ ), la principale lipoproteina contenuta all'interno delle LDL, VLDL e dei chilomicroni (Fig. 4).



Fig. 4 - Differenze nei valori di apolipoproteina B nei due gruppi di pazienti; 385 C/C= soggetti senza mutazione, 385 A/A+C/A= soggetti con mutazione in omozigosi ed eterozigosi. ( $P=0,016$ ).

Non è stata riscontrata invece nessuna un'associazione statisticamente significativa con il BMI, waist, livelli di colesterolo LDL, livelli di colesterolo totale e glicemia. Sempre nei soggetti con mutazione del FAAH è stato riscontrata una riduzione statisticamente significativa ( $P=0,039$ ) della frazione di eiezione, il quale rappresenta uno dei principali parametri di valutazione della funzione sistolica del ventricolo sinistro (Fig. 5).



Fig. 5 - Differenze nei valori di frazione di eiezione nei due gruppi di pazienti; 385 C/C= soggetti senza mutazione, 385 A/A+C/A= soggetti con mutazione in omozigosi ed eterozigosi. ( $P=0,039$ ).

## Discussione

La degradazione degli endocannabinoidi avviene principalmente ad opera dell'enzima FAAH (*Fatty Acid Amide Hydrolase*), che risulta essere espresso in numerose strutture periferiche del corpo umano. Il ruolo centrale che il FAAH svolge nella regolazione dei segnali degli acidi grassi è stato scoperto grazie a studi condotti sui roditori, nei quali questo enzima era stato geneticamente o chimicamente inattivato.

Da questi studi su animali è stato possibile accertare che il FAAH da un lato regola il catabolismo degli acidi grassi a livello del sistema nervoso centrale, dall'altro modula una grande varietà di processi neuro comportamentali e grazie a questi è stato possibile identificare la presenza di una mutazione su un singolo nucleotide, C/A in posizione 385 dell'enzima.

Questa mutazione inducendo la sostituzione di una prolina altamente conservata a livello del codone 129 con una treonina, provoca un cambiamento funzionale nell'enzima. Questo aminoacido risiede sul versante intracitoplasmatico della proteina<sup>11</sup> ed è completamente conservato in tutte le specie mammifere aventi questo enzima, risultando essere un importante sito per la struttura e la funzione dell'enzima.

È stato dimostrato che la mutazione del FAAH 385A/A (P129T) è di tipo funzionale e quindi i soggetti con mutazione presentano metà della normale attività dell'enzima rispetto ai soggetti privi di mutazione. Questo si associa di conseguenza ad una minore degradazione degli endocannabinoidi e ad una maggior emivita degli stessi. Tale mutazione è stata indicata come un possibile fattore di rischio per lo sviluppo di sovrappeso e

obesità<sup>12</sup> proprio in virtù della capacità degli endocannabinoidi di stimolare l'accumulo di grasso a livello periferico.

Suddividendo i pazienti in base alla presenza o meno di sindrome metabolica (definita secondo i criteri dell'ATPIII), abbiamo evidenziato che esiste una correlazione statisticamente significativa tra chi ha sviluppato la sindrome metabolica e la presenza di livelli maggiori di massa ventricolare sinistra indicizzata per l'altezza (MVS alt).

L'MVS alt rappresenta il principale parametro di valutazione della malattia cardiaca ipertensiva, è un forte e indipendente fattore di mortalità e morbilità cardiovascolare e la sua regressione è inequivocabilmente associata ad un miglioramento della prognosi cardiovascolare. Come già descritto in bibliografia<sup>13,14</sup>, la sindrome metabolica si associa a una disfunzione sia sistolica che diastolica del ventricolo sinistro e la severità di queste sono correlate con il numero di fattori presenti nella sindrome. Ciò può essere spiegato tramite l'incrementato impatto che ogni singolo fattore esercita piuttosto che dall'effetto derivante da un loro sinergismo.

Nel nostro studio abbiamo rilevato una riduzione statisticamente significativa dei livelli di Apo B nei soggetti con mutazione del FAAH, i quali presentavano valori medi di 93,07 rispetto ai valori di 123,09 ritrovati nei soggetti senza mutazione.

È noto che Apo B rappresenta la principale proteina contenuta all'interno delle LDL, VLDL e chilomicroni<sup>15</sup>. Il suo ruolo è quello di trasportare le molecole adipose idrofobiche e a livello periferico di legarsi alla lipoprotein lipasi (LPL), il principale enzima responsabile della regolazione dei depositi di tessuto adiposo all'interno dell'organismo<sup>16,17,18</sup>. Tale enzima è espresso in numerosi tessuti tra cui il muscolo scheletrico e cardiaco, il tessuto adiposo e l'endotelio dei vasi e la sua attività è regolata in base allo stato nutrizionale e alle necessità del tessuto di appartenenza di acidi grassi.

La riduzione delle Apo B circolanti evidenziata potrebbe essere legata all'incremento dell'attività della LPL indotto dagli aumentati livelli di endocannabinoidi in circolo. L'attività stimolante degli endocannabinoidi sulla LPL è stata dimostrata da Cota e colleghi<sup>19</sup> i quali somministrando a delle culture di adipociti primari l'agonista CB1 WIN-55,212, hanno notato un incremento dell'attività della LPL in maniera dose dipendente, il quale veniva a mancare nel caso di una pre-incubazione con l'antagonista del CB1 SR141716A. Questa

influenza degli endocannabinoidi sull'attività della LPL è anche il meccanismo proposto per spiegare la loro attività lipogenica a livello periferico. In uno studio condotto da Kobayashi e colleghi<sup>20</sup>, è stata proprio studiata la relazione esistente tra attività della lipoprotein lipasi e livelli sierici di ApoB in 69 soggetti affetti da diabete mellito di tipo II. Dai risultati è stato possibile evincere che una riduzione nella quota di LPL si associa a livelli di Apo B sierici più elevati indipendentemente da altre variabili quali il sesso, l'età o il BMI e questo rappresenta il primo studio volto ad indagare questa correlazione<sup>21</sup>.

La seconda importante correlazione riscontrata nei soggetti con mutazione del FAAH è l'abbassamento dei valori di frazione di eiezione (da 67,68 a 63,46).

La frazione di eiezione (FE) è definita come la differenza tra il volume di sangue telediastolico e il volume di sangue telesistolico, ovvero rappresenta la quota di sangue che il ventricolo sinistro espelle ad ogni sistole ed è un indice della funzionalità del ventricolo sinistro e della sua forza contrattile non specifico per la patologia sottostante. In soggetti normali senza alcuna patologia cardiaca la FE è superiore al 60%, con una grossa variabilità interindividuale, mentre in soggetti con patologie cardiache questo valore scende sotto il 50% (ad es. nello scompenso cardiaco dove a volte si arriva anche a valori intorno al 30%).

Il sistema degli endocannabinoidi è implicato anche nella regolazione della funzione cardiovascolare, infatti già da alcuni anni è nota la presenza dei recettori CB1 sulla superficie miocardica dell'uomo, ratto e topo<sup>22</sup> e gli effetti da esso esercitati sono particolarmente complessi e in parte non ancora noti. I primi studi a riguardo furono condotti da Ford e colleghi<sup>22</sup> che nel 2002 individuarono non solo la presenza dei recettori CB1 nel miocardio del topo, bensì notarono anche la funzione inotropica negativa da essi mediata. Due anni dopo<sup>23</sup> fu scoperto che l'antagonista CB1 AM-251 era in grado di incrementare la capacità contrattile del cuore di ratti senza modificare la resistenza dei vasi arteriosi periferici, suggerendo che la riduzione della contrattilità cardiaca era indipendente da una azione di inibizione esercitata dagli endocannabinoidi sul tono simpatico. Sempre nello stesso studio fu notato che la somministrazione dell'antagonista del FAAH URB597, si accompagnava ad una riduzione della contrattilità cardiaca e questo è assolutamente in linea con quanto ritrovato nel nostro studio. Studi<sup>24</sup> eseguiti su topi FAAH<sup>-/-</sup> hanno dimostrato la maggior sensibilità degli animali nei confronti dell'effetto inotropo negativo (valutato in termini di frazio-

ne di eiezione) esercitato dall'anandamide rispetto ai topi FAAH<sup>+/+</sup> e questo è da ricondurre alla minor degradazione dell'anandamide nei topi privi dell'enzima. Allo stesso tempo è stato però dimostrato che in presenza di condizioni fisiologiche, l'assenza del FAAH non provoca importanti ripercussioni per quanto riguarda l'azione degli endocannabinoidi a livello cardiovascolare. Questo è anche confermato dal fatto che l'inibitore del FAAH URB-597 non provoca effetti cardiovascolari rilevanti nei topi normotesi mentre è in grado di ridurre la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa e la contrattilità in topi aventi tre forme diverse di ipertensione.

Sono stati eseguiti anche studi su porzioni di miocardio atriale umano ottenuti in seguito a interventi di cardiocirurgia per valutare la presenza e la funzionalità dei recettori dell'ECS. La presenza dei recettori CB1 è stata confermata tramite tecnica di Western blot ed è stato osservato che l'anandamide riduce lo sviluppo di forza sistolica in maniera dose dipendente, mentre la somministrazione dell'antagonista CB1 AM-251 tende ad incrementare lo sviluppo della forza massima. Quindi la riduzione della FE riscontrata nei pazienti obesi-iper-tesi analizzati con mutazione del FAAH, è assolutamente in linea con quanto finora descritto riguardo agli effetti esercitati sul cuore dagli ECS.

Inoltre nell'ambito di questo studio abbiamo anche evidenziato la presenza di alterazione nei valori di pressione arteriosa sistolica (PAS). Soggetti con mutazione del FAAH presentano un aumento dei valori di PAS da 146,06 mmHg (riscontrati nei soggetti senza mutazione) a 157,53 mmHg.

Ad oggi tutti i dati disponibili sulla relazione tra ECS e regolazione della pressione arteriosa sono scarsi e risultati da studi condotti su animali.

Nei topi si è visto che l'ECS diventa tonicamente attivo in varie forme di ipertensione e ciò è probabilmente dovuto ad una *up-regulation* dei recettori CB1. Infatti la somministrazione di un antagonista CB1 non provoca un aumento di pressione arteriosa nei topi normotesi, mentre provoca un sostenuto incremento di pressione arteriosa in ratti con tre diverse forme di ipertensione. Tali indicazioni risultano comunque non sufficienti per spiegare se e come ci sia interazione tra ECS e regolazione della pressione, sottolineando la necessità di ampliare gli studi anche sull'uomo. Gli unici dati descritti in bibliografia, derivano da uno studio di Gorelick, in cui si è indagato l'effetto dell'inhalazione della cannabis sulla regolazione dell'apparato cardio-vascolare<sup>25</sup>. Come

risultato si è potuto appurare che l'inalazione di THC ha modesti o addirittura inconsistenti effetti sulla regolazione della pressione arteriosa e che si accompagna ad una pronunciata tachicardia, la quale però tende ad andare rapidamente incontro a tolleranza<sup>26</sup>.

Bisogna sottolineare che l'effetto di vasodilatazione esercitato dagli endocannabinoidi è molto variabile a seconda della specie animale su cui si conduce lo studio<sup>27</sup>, e inoltre l'eventuale anestetizzazione dell'animale può influire molto sui risultati. Queste differenze possono essere dovute a delle diverse popolazioni recettoriali implicate nel meccanismo<sup>28,29</sup>.

Un altro dato importante viene dai risultati degli studi RIO-Diabetes e Lipids, nei quali è stata riscontrata una riduzione dei livelli di pressione arteriosa, soprattutto sistolica, nei soggetti che assumevano 20 mg/gg di Rimonabant. Probabilmente questo effetto sulla pressione arteriosa è da ricondurre almeno in parte agli effetti metabolici positivi che il farmaco provoca andando a bloccare il recettore CB1, ma comunque rimane un dato non ancora completamente spiegato e che deve essere tenuto in considerazione.

Nel nostro studio l'incremento della pressione arteriosa sistolica può essere giustificato almeno in parte dalla condizione di sovrappeso-obesità in cui si trovano tutti i soggetti. E' noto ormai da anni che l'obesità rappresenta uno dei principali fattori di rischio implicati nello sviluppo dell'ipertensione, anche se sul reale meccanismo fisiopatologico che unisca i due fattori non vi è mai stata una concordanza unanime. Negli ultimi anni è stata avanzata l'ipotesi della "resistenza selettiva all'insulina" per spiegare tale collegamento<sup>30</sup>.

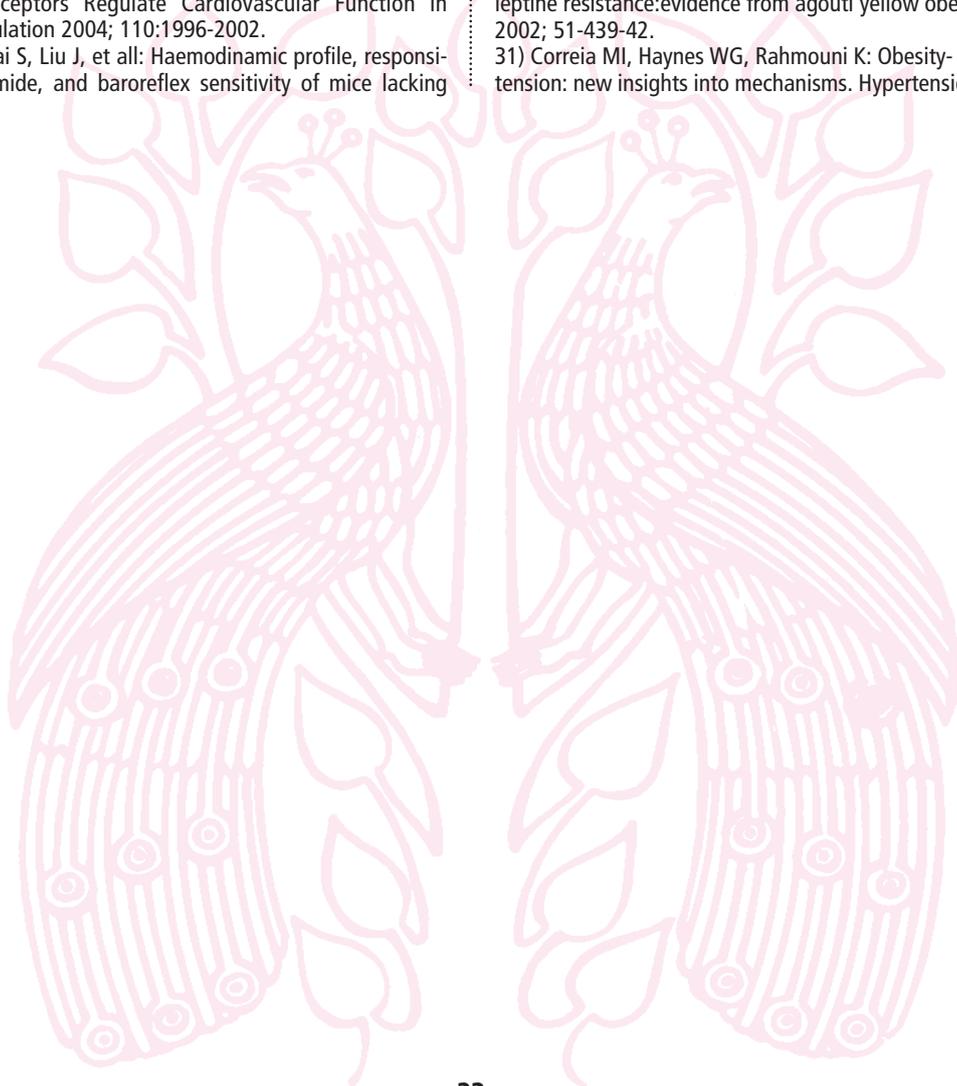
E' noto infatti che soggetti obesi mostrano uno stato di iperleptinemia e che questi diventano con il tempo resistenti all'azione della leptina di induttore del senso di sazietà, mentre la leptina mantiene la capacità di stimolare l'attività del sistema nervoso simpatico e questo potrebbe essere alla base dell'incremento di pressione arteriosa rilevato nei soggetti con obesità<sup>31</sup>. Resta comunque necessario un ampliamento dello studio di questo aspetto, anche in relazione al fatto che a oggi sono presenti una quantità di dati troppo esigua per poter affermare con certezza il reale ruolo degli endocannabinoidi sul controllo della pressione arteriosa negli umani e più in generale sul cuore. In conclusione i risultati ottenuti nel nostro studio confermano le informazioni che già abbiamo sul sistema degli endocannabinoidi e sicuramente una migliore comprensione dei meccanismi di relazione con il sistema cardiovascolare potrà

condurre nel futuro a nuove applicazioni cliniche degli endocannabinoidi nel trattamento delle malattie cardiovascolari.

### Bibliografia

- 1) Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R: The Emerging Role of the Endocannabinoid System in Endocrine Regulation and Energy Balance. *Endocr Review* 2006; 27(1):73-100.
- 2) P. Cannon C: The Endocannabinoid System: A New Approach to Control Cardiovascular Disease. *Clin Cor* 2005; 7(2/3):17-26.
- 3) Woods C: Role of the Endocannabinoid System in Regulating Cardiovascular and Metabolic Risk Factors. *Am J Med* 2007; vol 120 (3A): S19-S25.
- 4) Bensaid M, Gary-Bobo M, Esclangon A: The Endocannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 increases Acip30 mRNA expression in adipose tissue of obese fa/fa rats and in cultured adipocyte cells. *Mol Pharmacol* 2003; 63:908-914.
- 5) Van Gaal L, Rissanen A, Scheen A, Ziegler O, Rossner S: Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from RIO-Europe study. *Lancet* 2005; vol. 365.
- 6) Xavier Pi-Sunyer F, Aronne L, Heshmati H, Devin J, Rosenstock J: Effect of Rimonabant, a Cannabinoid-1 Receptor Blocker, on Weight and Cardiometabolic Risk Factors in Overweight or Obese Patients. *Jama* 2006; 295:761-775.
- 7) Després J.P, Golay A, Sjosrom L: Effects of Rimonabant on Metabolic Risk Factors in Overweight Patients with Dyslipidemia. *New Engl J Med* 2005; 353:2121-34.
- 8) Hollander P: Endocannabinoid Blockade for Improving Glycemic Control and lipids in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Med* 2007; vol 120 (2A):S18-S28.
- 9) Duffy D, Rader D: Endocannabinoid Antagonism: Blocking the Excess in the Treatment of High-risk Abdominal Obesity. *Trends Cardiovasc Med* 2007; 17:35-43.
- 10) Reilly MP, Rader DJ: The metabolic Syndrome: more than the sum of its parts?. *Circulation* 2003; 108:1546-1551.
- 11) Bracey M.H, Hanson M.A, Masuda K.R, et all: Structural adaptations in a membrane enzyme that terminates endocannabinoid signaling. *Science* 2002; 298:1793-1796.
- 12) Sipe JC, Waalen J, Gerber A, Beutler E: Overweight and obesity associated with a missense polymorphism in fatty acid amide hydrolyase (FAAH). *Int J Ob* 2005; 29:755-759.
- 13) Azevedo A, Bettencourt P, Almeida P, et all: Increasing number of components of the metabolic syndrome and cardiac structural and functional abnormalities-cross-sectional study of the general population. *Cardiovasc Dis* 2007; 7:17
- 14) Schillaci G, Pirro M, Pucci G, Mannarino M, et all: Different Impact of the Metabolic Syndrome on left Ventricular structure and Function in Hypertensive Men and Women. *Hypertension* 2006; 47:881-886.
- 15) Lima L.M, carvalho M, Sousa M.O: Apo B/ApoA-I Ratio and Cardiovascular Risk Prediction. *Brasil Cardiology* 2007; 88(6): e140-e143.
- 16) Goldberg I: *J lip res* 1996; 37:693-707.
- 17) Tyndale R, Payne J, Gerber A, Sipe J: The fatty acid hydrolase C385A (P129T) missense variant in cannabis users: studies of drugs

- and dependence in caucasians. *Am J Med Gen Part B* 2007; 999:1-7.
- 18) Zechner R: *Current Opinion Lipidology* 1997; 8:77-88.
- 19) Cota D, Marsicano G, Tschop M et al: The endogenous endocannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest* 2003; 112:423-431.
- 20) Kobayashi J, Nakajima K, Nohara A, et al: The relationship of serum lipoprotein lipase mass with fasting serum apolipoprotein B-48 and remnant-like particle triglycerides in type 2 diabetic patients. *Horm Met Res* 2007; 39:612-616.
- 21) Hoffstedt J, Forster D, Lofgren P: Impaired subcutaneous adipocyte lipogenesis is associated with systemic insulin resistance and increased apolipoprotein B/AI ratio in men and women. *J Intern Med* 2007; 262:131-139.
- 22) Ford WR, Honan S, White R, Hiley R: Evidence of a novel site mediating anandamide-induced negative inotropic and coronary vasodilator responses in rat isolated hearts. *Brit J Pharmacol* 2002; 135:1191-1198.
- 23) Bätikai S, Pacher P, Kunos G: Endocannabinoid Acting at Cannabinoid-1 Receptors Regulate Cardiovascular Function in Hypertension. *Circulation* 2004; 110:1996-2002.
- 24) Pacher P, Bätikai S, Liu J, et al: Haemodynamic profile, responsiveness to anandamide, and baroreflex sensitivity of mice lacking fatty acid amide hydrolase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289:533-541.
- 25) Gorelik D, Heishman S, Preston K, et al: The cannabinoid CB1 receptor antagonist rimonabant attenuates the hypotensive effect of smoked marijuana in male smokers. *Am J Heart* 2006; 151:754.e1-754.e5.
- 26) Mendizàbal VE, Adler-Graschinsky E: Cannabinoids as therapeutic agents in cardiovascular disease: a tale of passions and illusions. *Brit J Pharmacol* 2007; 151:427-440.
- 27) Randall M, Kendall D, Sullivan S: The complexities of the cardiovascular actions of cannabinoids. *Brit J Pharmacol* 2004; 142:20-26.
- 28) Darker I.T, Millns P.J, Selbie L, et al: Cannabinoid receptor expression is associated with mesenteric resistance vessels but not thoracic aorta in the rat. *Brit J Pharmacol* 1998; 125:95P.
- 29) Holland M, Challis R.A, Standen N.B, et al: Cannabinoid CB1 receptors fail to cause relaxation, but couple via Gi/Go to inhibition of adenylyl cyclase in carotid artery smooth muscle. *Brit J Pharmacol* 1999; 58:322-328.
- 30) Correia MI, Haynes WG, Rahmouni K: The concept of selective leptine resistance:evidence from agouti yellow obese mice. *Diabetes* 2002; 51:439-42.
- 31) Correia MI, Haynes WG, Rahmouni K: Obesity- associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension* 2005; 45:9-14.



## Le emozioni nella pratica clinica IV parte - Emozioni e disturbi mentali

Le osservazioni etologiche del comportamento hanno dimostrato – come negli studi sui macachi condotti dal gruppo di Suomi (1984) – che esiste una predisposizione genetica a manifestare problematiche emozionali, ma che, d'altra parte, un buon accudimento è in grado di mitigare e, a volte, di superare queste condizioni di precarietà, di instabilità e di sofferenza che comportano un evidente rischio sul piano dell'adattamento. Prendendo in esame l'importanza delle emozioni nell'adattamento umano, nella formazione della organizzazione di significato personale e nell'orientarne i percorsi evolutivi, balza all'evidenza come solamente una delle emozioni fondamentali viene riconosciuta come "positiva" (gioia). Ma anche quelle negative (tristezza, paura, rabbia, disgusto) hanno un ruolo adattivo fondamentale. Anzi, se la maggioranza del repertorio emozionale di base ha un colorito "negativo", ciò avviene in quanto questi coloriti "negativi" forniscono un fondamentale vantaggio adattivo e costituiscono quindi le basi fondamentali per lo sviluppo. Solo quando sono quantitativamente "eccessivi", in relazione al contesto e al momento, diventano "patologici", rivestendo invece in condizioni fisiologiche un ruolo di "vincolo" per orientare il comportamento verso le modalità più vantaggiose di rispondere alle sollecitazioni fornite dall'esperienza, muovendo verso quei percorsi più adattivi che fanno progressivamente da trama alla costruzione delle caratteristiche di stile comportamentale che sostengono l'organizzazione del significato personale.

L'approccio esplicativo alla psicopatologia noto sotto il termine di *costruttivismo post-razionalista* consente invece di riferire il sintomo all'individuo che lo manifesta e di collocarlo all'interno della sua costruzione dell'identità, nella continuità della storia narrata: le variabili soggettive diventano una fonte primaria di informazioni sul modo attraverso il quale un individuo non riesce ad integrare nel senso di sé certe esperienze, che risultano conseguentemente perturbanti.

L'approccio esplicativo consente di evidenziare come la psicopatologia abbia origine quando non si riesce ad integrare un evento – percepito come emotivamente perturbante – nella storia narrata. Si incontra una difficoltà (più o meno marcata, parziale o totale) a gestire e a riconoscere come propria l'emozione perturbante sperimentata, che innesca quindi una crisi di identità, con conseguente cambiamento dell'immagine di sé.

La pratica clinica ha d'altra parte evidenziato che, nel continuum che intercorre tra normalità e patologia, a volte le emozioni si attivano apparentemente in modo non finalistico e sproporzionato, divengono ingestibili, travolgono come un mare in tempesta il filtro della logica e della razionalità, lo piegano e lo trascinano nel loro verso, si innalzano o si deflettono in polarità che possono rendere precario, irrealistico e perfino acritico lo stato psichico, fino a volte a tentare drammaticamente di sopprimere tutto ciò che fa parte del proprio mondo, vita inclusa.

Se le oscillazioni oltre un certo limite sono patologiche, d'altra parte esse esprimono normalmente competenze fisiologiche. Come si è detto, esiste non solo una "positività" delle emozioni di gioia, ma anche di quelle speculari di tristezza: nel percorso maturativo, questa sorta di fasi depressive fisiologiche orienta la scoperta del mondo, consente di percepire ciò che si

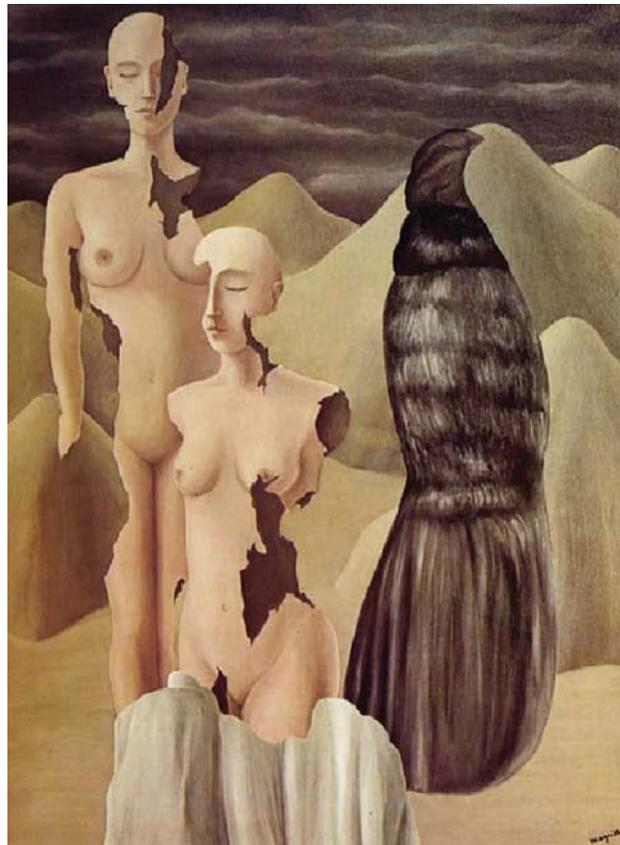


Fig. 1 - Magritte, *Luce Polare*, 1927.

può o non si può fare (con la possibilità di valutarle e metterle eventualmente in discussione procedendo nel ciclo di vita), dà il senso del limite e dei vincoli dell'esistere (facendo emergere i chiaroscuri dell'esperienza e aprendo comunque, proprio a partire dai bivi derivanti dai vincoli, tutta una serie di possibili percorsi), spingono al desiderio ed alla conquista di traguardi futuri, che non comportano quindi la soddisfazione immediata di un bisogno ma la differiscono verso conquiste più impegnative e difficili, attivando motivazioni e volontà.

Nel continuum tra normale e patologico, sono il quantum di sofferenza, di interferenza con investimenti e progettualità, la difficoltà a integrare nel senso di sé le esperienze perturbanti con sufficiente capacità di flessibilità e di astrazione che configurano la gravità di un'oscillazione dell'umore in senso più o meno patologico. Ma, normale o patologica, una variazione dell'umore può essere compresa nella sua profondità solo se si fa riferimento al modo di riferirsi l'esperienza, trasformandola in senso di sé, che è legata alle caratteristiche invariabili dell'organizzazione di significato personale, propria di ciascun soggetto. I sintomi diventano così dei punti di partenza dai quali muovere all'esplorazione del mondo interno, le trame narrative di un film da mettere in montaggio per cogliere le modalità immediate di percepire e di attivarsi emotivamente, prima ancora che nascano le spiegazioni attraverso le quali il soggetto cerca di adattare e di rendere consistente l'esperienza con l'immagine cosciente di sé e, quindi, assimilabile quanto ha appena percepito.

Facendo riferimento alla depressione, la metà buia del cielo dei disturbi bipolari, essa può nascere, a livello inconsapevole, da un angosciante vissuto di non controllo, di non protezione o di costrizione, in un soggetto

con personalità inward controllante. A volte il passaggio, da una percezione di efficienza fisica e di controllo, ad una di inabilità e di impossibilità a gestire è brusco, tipo top/down ("posso fare tutto/non posso fare niente").

*"Da quando sto male sono cambiata, mi sono accorta che siamo qua sulla terra come dei poveri disperati, che prima o poi moriranno. Non capisco come fa la gente a sopportare questa cosa. Gli antidepressivi mi fanno riallineare con gli altri, ma se ci penso mi sembrano tutti alienati. Sento che quando ho i pensieri sono sana, ma non reggendo la verità, non ho alternativa, mi devo riallineare anch'io con le medicine, così posso occuparmi dei vestiti, posso litigare col mio ragazzo, in mezzo a queste persone di un mondo falso, come se non ne fossero consapevoli. Ho cambiato vita tante volte, come un film, ma in passato ero piena di entusiasmo, sentivo che facevo qualcosa per me, mi faceva stare bene, mi davano ogni volta un'altra possibilità. Ora mi sembra che ero come una bambina che viveva ancora nel mondo dei sogni. Quando mi tornano i pensieri non sono più al centro del mondo. Non mi sento più bambina, né un adulto che accetta il non senso. Mi sento una adolescente che non riesce a darsi un senso. Riesco ad accettare la vita solo se la posso staccare da questo non senso globale, facendo finta di vivere nel mondo delle favole che è eterno".*

La depressione può accendersi, con disperazione e rabbia, a seguito di una esperienza percepita come perdita insopportabile, che rimanda ad un destino di solitudine e di separazione dagli altri, in un soggetto con un'organizzazione inward distaccata.

*"Sono abituata alla solitudine, ma ho il terrore dell'abbandono. Mi hanno sempre lasciato tutti, a cominciare da mia madre. Lei era cattiva con me, si*



Fig. 2 - Magritte, *L'Art de Vivre*, 1967



Fig. 3 - Munch, Separazione, 1896.



Fig. 4 - Fussli, Le tre Streghe, 1782.

alzava all'improvviso e mi picchiava, tanto che ancora oggi, quando si avvicina all'improvviso, alzo le braccia per proteggermi, anche se non ho fatto nulla di male. Io non posso permettermi amore, posso solo provare passioni che finiscono male, ma che non mi costringono a lasciare quello che ho costruito con fatica. Eppure, dopo, mi sento uno straccio, mi dispero, sento che la solitudine è la mia unica compagna. Per questo ho insegnato ai miei figli a imparare subito a cavarsela da soli, a fuggire prima che un predatore se li mangi. Li ho educati alla mia assenza, li tengo a distanza, non sopporterei di scoprire che non mi vogliono bene. Meglio la loro indifferenza che il rifiuto. Avrei bisogno di provare un turbine di emozioni, di essere amata, felice, ma la vita mi ha insegnato che è già tanto riuscire a non sentire niente".

La depressione può attivarsi o riacutizzarsi per esperienze di insopportabile disconferma in settori critici della propria esperienza, in un soggetto outward con una organizzazione contestualizzata.

"Ho tanta insoddisfazione. Non so bene cos'è, la mattina non glie la faccio ad affrontare la giornata, che è qualcosa di terribile. Forse è paura di non farcela, non lo so. Soprattutto la mattina ho tanto sonno, non glie la faccio ad alzarmi dal letto. Ho difficoltà a fare le cose e fatico solo a pensare di farle. Ho una famiglia, la devo mandare avanti, se non faccio le cose loro chiacchierano, dicono che non mi impegno e io non me la sento. Mi pare che ho una responsabilità che mi casca sopra. Mi sento a terra. Mi fa sentire in colpa: dovrei fare tante cose e invece non ci riesco. Penso, penso, penso. Non

capisco com'è che io mi trascino, che faccio il minimo indispensabile. Com'è che gli altri fanno, sono allegri e io non ci riesco. Anzi, se gli altri ridono, parlano, mi dà fastidio. Perché io non posso essere spensierata, sono chiusa, non mi sento in vena di farlo. Nel fondo c'è insoddisfazione, paura, malessere, che non mi fa parlare, reagire, fare. Quel po' che faccio è tutto uno sforzo al di sopra delle forze, anche se i miei familiari mi dicono che non mi sforzo. È una vita che non è vita, sono insoddisfatta di tutto, niente di niente mi dà piacere".

La depressione può infine muovere da un intollerabile senso di colpa per non essere certo, perfetto, eticamente a posto come dovrebbe, in un soggetto con una organizzazione normativa.

"È che la sofferenza ha poca presa su di me, ce l'ha solo quando non ce la faccio più, ma è un momento, poi riprendo il mio fardellino di rituali e ricomincio da capo. È come un'onda che mi passa sopra la testa quando c'è il mare grosso, non mi accorgo che arriva e mi butta sotto, bevo. Mi colpevolizzo, penso che con tutte le cose che devo fare sto lì a poltrire, mi dico: vergognati!. Non tollero di essere inadeguata, mi fa sentire in colpa, non posso dire che me ne frego, devo controllare tutto. Prima mi colpevolizzavo di tutto. Ora ho il dubbio: sarà vero che mi devo giustificare se non faccio i rituali? Nel dubbio, mi castigo un po'. Per un po' funziona, mi lenisce la sofferenza, mi lecco le ferite. Di fronte alla tristezza e all'angoscia che può accedere qualcosa di irreparabile, dovevo arrivare a una sintesi, a qualcosa che apre la mente, aiuta a vedere gli schemi, dei percorsi per uscire da situazioni difficili, ma non vedo soluzioni". In

definitiva, considerando le deflessioni patologiche del tono dell'umore, curare la depressione diviene, in una prospettiva costruttivista, prendersi cura non solo di un insieme di parametri biologici e di formulazioni astrattamente oggettive di natura diagnostica, ma della persona nelle sue modalità irriducibilmente soggettive di costruzione della vita psichica e di organizzazione dei propri significati; vuol dire aiutarla a cogliere, nella visione più o meno serena o cupa, la reciprocità della relazione con l'altro (il me e il tu che sono entrambi, anzitutto, rappresentazioni interne dialettiche); vuol dire, in definitiva, considerare le oscillazioni e persino le crisi dell'umore come risorsa da attingere, per aiutare un soggetto che è malato e soffre ad esprimere più compiutamente le sue potenzialità al momento non esprimibili e a sviluppare, quindi, un suo più adattivo progetto di vita.

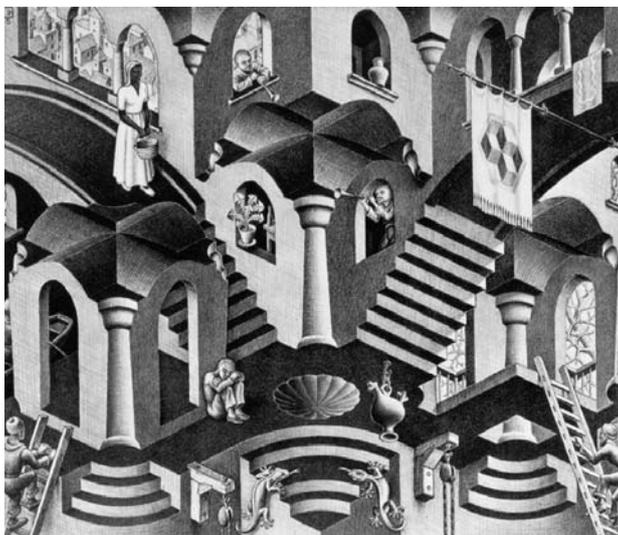


Fig. 5 - Escher, *Concavo e Convesso*, 1955

#### Riferimenti bibliografici

- 1) Abelson R.P., Psychological status of the script concept. *Am Psychol*, 36, 715-729, 1981.
- 2) Arciero G., *Studi e Dialoghi sull'Identità Personale: Riflessioni sull'Esperienza Umana*. Bollati Boringhieri, Torino, 2003.
- 3) Arciero G., *Sulle Tracce di Sé*. Bollati Boringhieri, Torino, 2006.
- 4) Ekman P., *Emotions Revealed*. Times Books, New York; Weidenfeld & Nicolson, London, 2003.
- 5) Guidano V.F., *Complexity of the Self*. Guilford, New York, 1987. [Ed. it.: *La Complessità del Sé*. Bollati Boringhieri, Torino, 1988].
- 6) Guidano V.F., *The Self in Progress*. Guilford, New York, 1991b. [Ed. it.: *Il Sé nel suo Divenire*. Bollati Boringhieri, Torino, 1992].
- 7) Guidano V.F., *Psicoterapia Cognitiva Post-Razionalista. Una Ricognizione dalla Teoria alla Clinica*. Note e commento al testo di Álvaro T. Quiñones Bergeret; prologo di Furio Lambruschi. Franco Angeli, Milano, 2007.
- 8) Izard C., *Human Emotions*. Plenum Press, New York, 1977.
- 9) Lewis M., The emergence of human emotions. In: Lewis M., Haviland J.M.H. (Eds.), *Handbook of Emotion*. Guilford, New York, 1993.
- 10) Lewis M., Myself and me. In: Taylor Parker S., Mitchell R.W., Boccia M.L. (Eds.), *Self-Awareness in Animals and Humans*. Cambridge University Press, Cambridge, Mass., 1994.
- 11) Malebranche N. (de), *De la Recherche de la Verité*. Pralard, Paris, 1678-1679.
- 12) Mandler G., *Mind and Emotion*. Wiley, New York, 1975.
- 13) Nardi B., *Processi Psicici e Psicopatologia nell'Approccio Cognitivo. Nuove Prospettive in Psicologia e in Psichiatria Clinica*. Franco Angeli, Milano, 2001.
- 14) Nardi B., *CostruirSi. Sviluppo e Adattamento del Sé nella Normalità e nella Patologia*. Franco Angeli, Milano, 2007.
- 15) Ortony A., Turner T.J., What's basic about emotions?. *Psychol Rev*, 97, 315-331, 1990.
- 16) Plutchik R.: A general psychoevolutionary theory of emotions. In: Plutchik R., Kellerman H. (Eds.), *Emotion: Theory, Research, and Experience*, 1. Academic Press, New York, 1980.
- 17) Rezzonico G., Dal disordine all'ordine: colloquio con lo psicoterapeuta. In: *Psicologia Cognitiva e Comportamentale*, 1(1)55-59, 1995.
- 18) Rezzonico G., Ruberti S. (a cura di), *L'Attaccamento nel Lavoro Clinico e Sociale*. Franco Angeli, Milano, 1996b.
- 19) Rezzonico G., Strepparava M.G., Ansia e psicopatologia. Alcuni aspetti. In: Nardi B., Brandoni M. (a cura di), *Psicopatologia dell'Ansia ed Epistemologia Cognitiva. Atti del IV Convegno di Psicopatologia Post-Razionalista*. Accademia dei Cognitivi della Marca, Ancona, 2002.
- 20) Tomkins S.S., Script theory: Differential magnification of affects. In: Howe H.E., Page M.M. (Eds.), *Nebraska Symposium on Motivation*. University of Nebraska Press, Lincoln, 1978.

## L'Odontoiatria: un'evoluzione continua

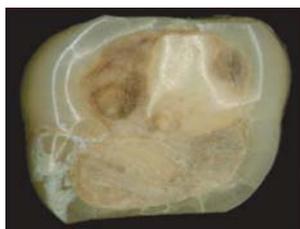
Studi epidemiologici hanno evidenziato che più del 95% della popolazione risulta affetto da patologia cariosa, responsabile della demineralizzazione acida dei tessuti duri del dente (smalto, dentina e cemento). Naturalmente sono numerosissime le patologie dell'apparato stomatognatico e tra queste si possono ad esempio annoverare malattie quali parodontopatie, disfunzioni dell'articolazione temporo-mandibolare, problematiche ortodontiche, etc.. I costi sociali di tali patologie sono immensi, e pertanto numerosi studiosi sono interessati allo sviluppo di tecniche di prevenzione più efficaci e alla ricerca di nuovi materiali che siano più longevi e biocompatibili. In particolare, in questa breve trattazione, ci occuperemo del campo dell'odontoiatria restaurativa e soprattutto dell'estetica dentale, dando spazio anche ad un excursus sull'evoluzione della ricerca nel campo dell'implantologia osteointegrata ed illustrando brevemente le potenzialità future nel campo della rigenerazione ossea e delle tecniche di bioingegneria con l'impiego di cellule staminali.

Prima di analizzare le moderne tecniche di riabilitazione protesica e restaurativi, è interessante fare un breve cenno alla storia dell'odontoiatria e all'importanza che questa disciplina ha acquisito nel corso degli anni.

Un esempio della rilevanza che in passato si dava alla cura della cavità orale è rappresentato dal libro ebraico di Tobias Kohn, pubblicato a Venezia nel 1717, che paragonava il corpo umano ad una casa, il cui portone d'ingresso era la bocca, che doveva essere tenuta scrupolosamente pulita per proteggere le persone che entravano da un'eventuale contaminazione.



In realtà, l'esigenza di trattamenti dentali risale a tempi antichissimi. Uno studio recente pubblicato su Nature (Coppa et al. 2006) descrive 11 corone dentarie di molari che presentano cavità create con strumenti rotanti in nove adulti dell'epoca Neolitica, rinvenuti in Pakistan, risalenti a 7,500-9,000 anni fa.



Nel libro *Storia illustrata della Odontoiatria* di Malvin E. Ring si trova un'accurata descrizione dei primi trattamenti

ANGELO PUTIGNANO

Clinica Odontoiatrica  
Università Politecnica delle Marche

odontoiatrici. Nell'America Pre-Colombiana la popolazione Maya (2500 a.C. - 900 d.C.) praticava cure dentarie posizionando intarsi di giada e turchesi, le cui cavità venivano preparate con un trapano ad arco.

La prima protesi fissa mandibolare si fa risalire all'epoca fenicia, nel IV-V secolo a.C.



Anche nell'Antico Regno Egizio si usava sostituire gli elementi

dentari mancanti con rudimentali ponti fissi, costituiti da denti legati insieme da un filo d'oro (3000-2500 anni a.C.). Come gli animali scoprivano i loro denti per impaurire i nemici e gli uomini delle tribù primitive aguzzavano i loro denti ad imitazione degli animali da preda, così nell'antica Grecia venne coniato una moneta della mitica Gorgonie con denti appuntiti e grotteschi, simbolo importante del suo potere di scacciare le influenze maligne (V sec. a.C.).



A quei tempi si fa inoltre risalire la pinza greca per estrazioni dentarie che si chiamava odontagra.



Altre pinze da estrazione sono state usate durante lo sviluppo della civiltà etrusca e di quella romana. Nell'epoca etrusca si cominciarono a realizzare protesi dentarie un pò più raffinate, costituite dagli elementi mancanti che venivano solidarizzati a quelli esistenti mediante una banda d'oro.



La conoscenza dell'anatomia dentale e i primi tentativi di capire ed, eventualmente, guidare l'eruzione dentaria risalgono ai tempi dell'Antica Roma. Aulo Cornelio Celso nel I secolo d.C. scriveva: "Quando in un bambino il dente permanente spunta prima che il dente da latte cada è necessario disseccare la gengiva tutt'intorno a quest'ultimo ed estrarlo; l'altro dente deve essere spinto con le dita, giorno dopo giorno, verso il posto precedentemente occupato dal deciduo; ciò deve essere continuato finché non ha raggiunto la corretta posizione", ed inoltre: "la radice di un dente caduco produce un nuovo dente nei bambini, e di solito il secondo spinge fuori il primo".

La documentazione di un intervento sulla polpa dentaria proviene da un manoscritto persiano del dodicesimo secolo, in cui si descrive un dentista arabo che cauterizzava la polpa dentaria con un acido, usando una cannula protettiva. Un

testo tratto dal Corano, inoltre, sottolineava la necessità di trattare il paziente con gentilezza.



In generale, i primi dentisti erano medici, ma nel Medio Evo ci furono in Europa chirurghi-barbieri che si specializzarono nella cura dei denti.

La nascita dell'odontoiatria moderna si può imputare a Pierre Fauchard (1678-1761) con il suo trattato *Le chirurgien dentiste* che diede inizio all'odontoiatria come disciplina scientifica indipendente. Nel 1699 il Parlamento francese creò una commissione di chirurghi per avere il permesso di esercitare come dentisti. Negli anni 1839-1840 negli Stati Uniti l'odontoiatria fu innalzata ad un livello di eccellenza grazie a Hayden e Harris (che fondò l'*American Journal of Dental Science*).

Per quanto riguarda la nascita dell'implantologia osteointegrata, il sogno di sostituire con radici e corone artificiali i denti persi è vecchio quanto l'uomo ed infatti il primo reperto di impianto dentario risale addirittura al periodo neolitico. Gli impianti in soggetti viventi erano una pratica delle popolazioni pre-colombiane, così come dimostrato da un reperto trovato a Copan, in Honduras e risalente al 650 d.C. Se non di impianto dentario, nella medicina araba ed in quella greca si parlava di reimpianto dentario, cioè il reinserimento di un dente dentro il suo alveolo. Nel XVIII sec. Hunter comprese i vantaggi del trapianto dei denti di un essere umano vivo direttamente nel mascellare di un altro.

La prima pubblicazione che parla di impianti dentari risale al '500, quando Herman di Francoforte fece una delle prime comunicazioni sulle tecniche implantari. L'implantologia vera e propria ebbe inizio nei primi del '900 ad opera di alcuni geniali precursori che svilupparono sistemi diversi ed originali nel tentativo di risolvere quei casi di edentulia parziale o totale con metodi innovativi. I medici italiani furono dei pionieri nel campo implantologico, e personaggi come Formiggini ('47), Muratori ('50) e Pasqualini (fine anni '50) posero le basi per lo sviluppo della moderna implantologia.

Sempre negli anni '50 muoveva i primi passi in Svezia un altro grande della ricerca, il dr. Per-Ingvar Branemark, pro-

fessore svedese di biotecnologia applicata. Questi studiò un nuovo materiale: il *titanio*. Nel corso dei suoi esperimenti, vide che l'osso dell'organismo ospite andava ad abbracciare i manufatti costruiti con questo materiale, integrandolo perfettamente. Il grande merito di Branemark fu quello di analizzare con rigore i meccanismi più intimi della guarigione ossea, studiandone l'istologia e le reazioni alla presenza di materiali estranei all'organismo, e questo gli permise di mettere a punto un sistema o protocollo operativo che è ha poi segnato la strada per il successo implantologico. Da queste osservazioni partì lo sviluppo, con metodi scientificamente rigorosissimi, di quello che è tutt'ora il fondamento teorico dell'implantologia moderna, e cioè: l'*osteointegrazione*.

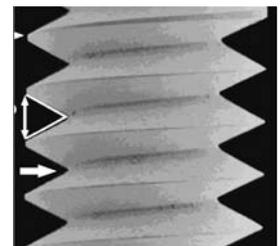


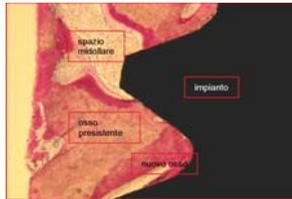
Il termine *Osteointegrazione*, coniato alla fine degli anni '60 da Branemark, è usato in odontoiatria per definire l'unione tra un osso e un impianto artificiale senza interposizione di tessuto connettivo. A partire da quegli anni i materiali, le tecniche ed i protocolli hanno subito una notevole evoluzione e il successo clinico degli impianti dentari ha raggiunto percentuali elevatissime (oltre il 98% per impianti posizionati nell'arcata inferiore, più del 95% nell'arcata superiore, e circa il 92% in siti del mascellare superiore sottoposti a rigenerazione ossea).

Oggi, per ottenere il successo clinico è fondamentale rispettare i seguenti principi:

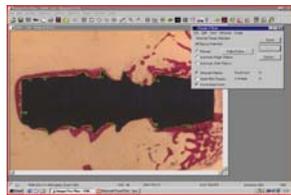
- piano di trattamento corretto con l'ausilio di esami strumentali specifici;
- forma idonea e superfici implantari in titanio rugose, altamente biocompatibili ed osteoconduttive;
- conoscenza accurata della risposta biologica e tecniche di rigenerazione;
- riabilitazione implanto-protetica, nel rispetto dei principi e tempi di osteointegrazione e di carico occlusale.

Nel campo della ricerca, uno degli strumenti fondamentali che permettono di controllare l'avvenuta osteointegrazione degli impianti dentali è costituito dall'analisi istologica. In particolare, quest'ultima se associata all'analisi istomorfometrica permette non solo di valutare qualitativamente il tessuto osseo neformato che circonda l'impianto dentale, ma anche di determinare quantitativamente la percentuale del contatto osso-impianto (Orsini et al., 2007).





Valutazione del contatto osso-implanto.



Da ciò la possibilità di sviluppare superfici implantari che diano una migliore e sempre più adeguata risposta biologica.

Inoltre, grandi miglioramenti nella precisione della componentista meccanica sono stati possibili grazie all'analisi mediante microscopia elettronica a scansione, che permette di valutare tridimensionalmente eventuali imperfezioni e/o difetti dell'accoppiamento impianto-protetico.

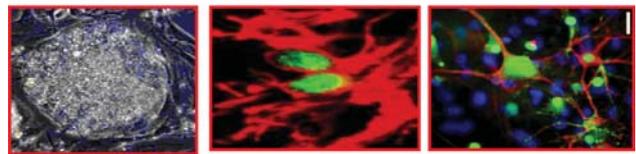
Al fine di garantire il successo dell'osteointegrazione e di consentire il ripristino dell'attività masticatoria in tempi più brevi, anche in situazioni di carenza ossea, determinate dall'anatomia dei mascellari e/o in presenza di malattie croniche/acute, l'attenzione è oggi focalizzata sull'identificazione di tecniche di rigenerazione guidata dei tessuti molli e di quelli calcificati. Il concetto di rigenerazione ossea guidata (GBR: *Guided Bone Regeneration*) fu introdotto per la prima volta da Hurley e coll. nel 1959, per il trattamento della fusione spinale sperimentale. Per l'impiego clinico e sperimentale delle membrane dobbiamo però aspettare l'inizio degli anni '80, quando il gruppo di ricerca di Nyman e coll. cominciò a studiare, in maniera sistematica, l'uso di membrane nella rigenerazione parodontale. Grazie a questi primi promettenti risultati, alla fine degli anni '80, iniziò un'intensa sperimentazione clinica sulla rigenerazione ossea.

Le procedure GBR si sono rivelate utili non solo per rigenerare osso nei difetti parodontali infraossei, ma anche per formare nuovo tessuto osseo in siti anatomici che ne sono completamente privi. In questo caso è stata determinante l'introduzione dei biomateriali nelle diverse tecniche accrescitive dei mascellari. Il biomateriale ideale da innesto dovrebbe essere perfettamente biocompatibile ed osteoconduttivo. Alcuni tra i biomateriali maggiormente utilizzati sono l'osso autologo, l'osso di banca demineralizzato o mineralizzato, l'osso bovino inorganico, l'idrossiapatite, i biovetri, il solfato di calcio, etc..

Per promuovere le tecniche di rigenerazione del tessuto osseo e parodontale, ed accelerare il processo di guarigione al fine di ottenere un'adeguata riabilitazione estetica e funzionale di soggetti edentuli parziali/totali con condizioni

ossee scadenti, è stata recentemente introdotta l'ingegneria tissutale (anche detta bioingegneria), che prevede l'impiego di cellule staminali mesenchimali (*Mesenchymal Stem Cells*, MSCs).

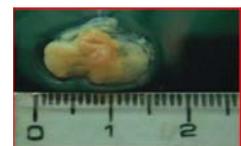
SONO CELLULE NON SPECIALIZZATE CON UNA POTENZIALITÀ ILLIMITATA DI DIFFERENZIAMENTO VERSO MOLTEPLICI LINEE CELLULARI



Thomson JA et al. *Science* 1998.

Si tratta di cellule non specializzate in grado di dividersi con una potenzialità illimitata, dando origine ad un clone e ad una cellula che intraprende il percorso differenziativo. A questo proposito, la letteratura scientifica più aggiornata ha focalizzato la sua attenzione nella ricerca di biomateriali tridimensionali che ospitino MSCs le quali, potenzialmente, guidino la risposta biologica verso dei processi di guarigione più vantaggiosi e notevolmente più rapidi. Studi recenti hanno dimostrato che MSCs, isolate dal legamento parodontale e dalla polpa dentale sono cellule multipotenti, con caratteristiche simili a quelle del midollo osseo, che hanno la capacità di proliferare e di produrre diversi tessuti (Gronthos et al., 2000, 2006; Seo et al., 2004; Trubiani et al., 2006). Queste cellule, appropriatamente indotte possono formare, ad esempio, noduli di matrice calcificata.

Nodulo di tessuto osseo di circa 12 mm  
Laino et al. *J Bone Miner Res* 2005; Pierdomenico et al. *Transplantation* 2005



Le MSCs possono infatti differenziarsi verso numerose linee cellulari quali: osteoblasti, odontoblasti, cementoblasti...e generare sia un complesso simile a quello pulpo-dentinale, sia produrre tessuto osso e strutture paragonabili a quelle del cemento e del legamento parodontale (Gronthos et al, 2000; 2006; Trubiani et al, 2008). In definitiva, le future applicazioni clinico-terapeutiche, in quella che si può definire come "odontoiatria rigenerativa", saranno volte a riparare le strutture dentarie danneggiate da carie e da lesioni fisico/chimiche; trattare le sequele della malattia parodontale; rigenerare siti poveri d'osso, per permettere il posizionamento degli impianti dentali; aumentare il tessuto osseo nei casi di grossi traumi e/o tumori del distretto maxillo-facciale; trattare le disfunzioni dell'articolazione temporo-mandibolare.

Per quanto riguarda la riabilitazione del paziente nel campo dell'odontoiatria restaurativa, attualmente sono stati introdotti numerosissimi materiali estetici ("invisibili"), a base resino-

sa, in sostituzione della amalgama dentaria, per la ricostruzione dei tessuti duri del dente compromessi dalla patologia cariosa, o per la ricostruzione di monconi protesici (Perdigão et al., 1999). La maggior parte di tali materiali necessita di specifici sistemi adesivi per assicurare una ritenzione del materiale da restauro alla superficie del dente. Tali sistemi permettono l'adesione allo smalto ed alla dentina mediante una preliminare demineralizzazione dello strato superficiale e successiva infiltrazione dello stesso. L'evoluzione delle tecniche adesive odontoiatriche ha comportato la possibilità di ottenere un eccellente legame a lungo termine sullo smalto, mentre più difficile risulta la definizione di una tecnica standardizzata per la dentina (Asmussen et al. 1991).

I passi da gigante che si sono fatti in questo campo hanno permesso di promuovere un tipo di riabilitazione protesico-restaurativa dei pazienti che non fosse solamente funzionale, ma anche esteticamente soddisfacente.

Sin dagli antichi greci a Platone, fino ai filosofi come Kant, l'*estetica* ha sempre rivestito un ruolo predominante nel pensiero umano. Pilkington nel 1936 definì l'estetica dentale come *la scienza del copiare, armonizzando il nostro lavoro con quello della natura, cercando di mimetizzarlo il più possibile*.

Il compito diventa tanto più arduo quando il dente da trattare riguarda il settore anteriore della bocca e richiede una grossa ricostruzione. Per ottenere una buona estetica associata ad una buona funzione è bene tenere presente alcuni punti fondamentali che sono le caratteristiche del dente, dei materiali a nostra disposizione e delle tecniche operative, anche se le variabili più difficili da controllare rimangono l'abilità e la manualità dell'operatore.

Sarebbe un errore pensare che il successo sia legato al particolare senso estetico di ciascun operatore che alla poltrona improvvisi una ricostruzione simile al dente naturale. Analizziamo quindi i fattori che entrano in gioco nell'estetica dentale. In primis riconosciamo l'anatomia macroscopica ed ultrastrutturale del dente. Per quanto riguarda l'aspetto macroscopico è importante sottolineare che la dimensione del dente deve essere rapportata non solo a quella dei denti contigui ed omologhi, ma anche a quella della faccia. Esiste un rapporto stretto tra margine incisale e labbro superiore: durante la giovinezza il margine incisale degli incisivi superiori è approssimativamente 23 mm più lungo della linea del labbro superiore. Con l'avanzare dell'età il margine incisale risulta consumato. Trasferito questo concetto sul piano clinico significa che un allungamento del fronte superiore crea un sorriso giovane.

Un altro elemento da tenere in considerazione è la visibilità del dente quando le labbra e la mandibola sono a riposo, cioè in posizione statica. Per quanto riguarda gli incisivi centrali superiori questa è maggiore nei soggetti di sesso femminile (3,40 mm. contro 1,91 mm. nei soggetti di sesso maschile) e

di giovane età (con il passare del tempo si accorcia questo rapporto ed aumenta quello degli incisivi centrali inferiori).

In posizione dinamica, invece, l'esposizione dei denti durante il sorriso varia a seconda del grado di contrazione dei muscoli periorali, della forma e spessore delle labbra, della struttura scheletrica, della forma e dimensione dei denti.

Altri fattori rilevanti sono la linea del sorriso e la linea delle labbra. Per linea del sorriso si intende quella linea immaginaria che si estende dai margini incisali degli incisivi superiori ed è parallela alla curvatura del labbro inferiore. In protesi, se durante il sorriso i margini del restauro sono visibili bisognerà posizionarli sottogengiva, se invece i margini cervicali non sono visibili si potranno posizionare sopragengiva. Inoltre se la linea del sorriso è bassa tale da coprire il margine cervicale, passerà in secondo piano l'importanza dell'altezza dei due incisivi centrali superiori. Questa infatti deve essere uguale per i due denti in questione e uguale a quella dei canini per ottenere un buon senso estetico, perché se variamo il parametro altezza, lasciando costante la larghezza, l'effetto finale sarà quello di osservare differenti ampiezze.

Un sorriso viene definito perfetto quando la dentizione anteriore superiore è in linea con la curvatura del labbro inferiore, gli angoli delle labbra sono elevati alla stessa altezza e gli spazi laterali negativi separano i denti dagli angoli delle labbra.

È bene quindi studiare le linee del sorriso e delle labbra prima di iniziare un restauro di un dente anteriore. Per una buona analisi preoperatoria dobbiamo tenere in considerazione il rapporto esistente tra dente e gengiva, quindi studiare il livello gengivale ed il disegno gengivale. Il livello gengivale segue l'architettura del sottostante osso, per cui contorni festonati sono espressione di radici dentali vicine che lasciano poco spazio all'osso, mentre contorni più ampi sono espressione di radici divergenti e/o diastemi. Livelli anomali ci devono far sospettare problemi parodontali. Per disegno gengivale intendiamo invece l'andamento della festonatura che non è mai simmetrico. Riconosciamo infatti uno zenit, cioè l'aspetto più apicale del margine gengivale libero, che per l'incisivo centrale superiore è distalizzato, per l'incisivo laterale ed il canino sono in linea diretta all'asse lungo del dente. Unendo la tangente dello zenit gengivale dell'incisivo centrale e del canino, si ottiene una linea estetica chiamata linea gengivale estetica.

Passando ora ad analizzare la forma del dente distinguiamo principalmente tre categorie: quadrato, triangolare, ovoidale. Queste stesse hanno una relazione con la forma della faccia; in base a studi antropologici si è visto che la forma di un incisivo centrale rovesciato assomiglia alla forma del viso, che il profilo del dente ricalca in qualche modo il profilo del viso (diritto, convesso) e che la superficie del dente segue l'andamento mesio distale del volto (più o meno piatta). L'operatore potrà quindi ricavare ulteriori informazioni osservando le

caratteristiche generali del volto del paziente.

Fisiologicamente, i denti naturali vanno incontro a modifiche principalmente per erosione dello smalto cosicché nei soggetti giovani si avranno più caratterizzazioni superficiali. Clinicamente è evidente la differenza tra denti di soggetti giovani e denti di soggetti anziani: i primi sono caratterizzati in genere da uno spazio incisale ampio e da uno spazio cervicale occupato dai tessuti molli, mentre i secondi sono caratterizzati da una riduzione dello spazio incisale dovuto all'usura dei margini incisali che associata ad una retrazione gengivale, magari dovuta ad una patologia parodontale, porta ad un ampliamento dello spazio cervicale. Con l'età e quindi con l'usura varia anche la disposizione dei punti di contatto.

Nei denti giovani, e nei sorrisi esteticamente piacevoli, il punto di contatto assume una posizione tale da spostarsi verso l'alto man mano che si procede verso distale, (tipico disegno a "v"), mentre nei denti anziani e quindi piatti, il punto di contatto tende a disporsi in maniera più lineare.

Inoltre così come in natura e in arte sono state utilizzate delle formule geometriche per stabilire i rapporti proporzionali, ispirandosi ai principi aurei elaborati da Euclide, anche in campo odontoiatrico questi principi hanno trovato la loro applicazione ai fini di armonizzare le forme dei denti. Applicando questa formula, il sorriso, visto da una prospettiva frontale, è considerato esteticamente più piacevole quando ogni dente ha approssimativamente il 60% della dimensione del suo vicino immediatamente anteriore. E ancora gli incisivi centrali superiori dovrebbero avere un rapporto lunghezza/ampiezza 10:8.

L'incisivo centrale superiore è considerato l'elemento dominante della composizione dentale anteriore: dà stabilità ed armonia. All'incisivo laterale è invece affidato il senso di *charme*, l'aspetto femminile; mentre al canino l'aspetto maschile ed il senso di forza. Tutte queste regole sono un ausilio per l'operatore ma non bisogna enfatizzare troppo il concetto estrapolandolo dalla realtà, infatti esistono sorrisi in cui i denti non rispettano le proporzioni auree, ma sono esteticamente piacevoli.

Lo stesso vale per il concetto di simmetria. Alcuni autori infatti sostengono che un bel sorriso richieda necessariamente la simmetria dei denti. Enfatizzano l'importanza della simmetria delle linee verticali angolari degli incisivi centrali superiori, ma in natura è difficile trovare due oggetti identici tra loro; così anche i denti omologhi potranno assomigliarsi molto, ma sarà difficile trovarli e ricostruirli perfettamente uguali. Più che di simmetria, sarebbe corretto parlare di armonia. Sono infatti le piccole differenze tra i denti controlaterali a conferire naturalezza al sorriso.

Invece, da un punto di vista ultrastrutturale, l'attenzione sarà posta sul concetto di *colore*. Il colore viene definito come un aspetto integrale dell'esperienza visiva e come uno dei più complessi processi cerebrali; si tratta dell'interazione della luce

con la materia e può essere descritto con tre parametri: tinta, croma e valore, che corrispondono alle tre dimensioni di ampiezza, profondità e lunghezza.

La tinta è l'impressione che la luce, variamente riflessa dalla superficie dei corpi, produce sull'occhio e dipende dalla lunghezza d'onda delle radiazioni elettromagnetiche emesse dal corpo colorato e ricevute dall'occhio. Questa corrisponde al colore base dell'oggetto e, nello specifico, in odontoiatria è rappresentata dai colori della Scala Vita (Vitalumin, Vita Zahnfabrik). Così i colori A sono rossomarroni, i B sono gialli, i C sono grigi e i D sono rossogrigi. La tinta dei denti è rappresentata da radiazioni di lunghezze d'onda comprese tra 570 e 580 nm. Il croma è il grado di saturazione della tinta, o l'intensità di un colore e viene indicato con i numeri arabi 1, 2, 3, 4... Nei compositi è determinato dalla concentrazione di pigmenti presenti. Il valore esprime la luminosità di un colore e, seguendo la Scala Vita, e procedendo dai valori più alti fino a quelli più bassi troveremo: B<sub>1</sub>, A<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, D<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>... Per capire bene: il nero ha luminosità zero e il bianco ha luminosità massima. Rapportato al dente, il valore, cioè la quantità di bianco, è legato allo smalto. Tinta, croma e valore sono strettamente legati, infatti si può dire che il croma è un mezzo usato solo per comparare i colori di uguale tinta ed è inversamente proporzionale al valore. In realtà il parametro più significativo è il valore, cioè la luminosità. Infatti l'occhio umano è molto più sensibile alle differenze di valore che non di croma o di tinta. Se sbagliamo la scelta del valore di un elemento dentale da ricostruire e questo alla fine apparirà con una luminosità diversa dai denti adiacenti, l'errore sarà subito evidente. Dovendo quindi ordinare i parametri del colore, per una scelta più corretta e razionale dovremmo valutare prima il valore, poi il croma e la tinta.

Oggi giorno, lo standard dell'odontoiatria ha fatto notevoli progressi, grazie al progresso delle tecniche e dei materiali, ma anche grazie alla sempre più elevata comprensione e motivazione dei pazienti. Dovere di ogni professionista è quello di ascoltare ed educare il paziente, venendo incontro alle sue esigenze e aspettative estetiche, senza mai contravvenire a quelle che sono regole basilari dell'etica medica: curare la patologia innanzitutto, quindi rendere il trattamento il più estetico possibile. Naturalmente, la pianificazione delle varie procedure deve essere spiegata, discussa e accettata dal paziente, tenendo sempre conto della loro personalità e del grado di motivazione estetica. Una bella apparenza, insieme ad un buono stato di salute, con adeguato ripristino della funzionalità, ed un sorriso attraente rivestono un ruolo importante nella società moderna.

Le procedure estetiche sono quindi rivolte soprattutto ai denti anteriori, visi-



bili durante un sorriso, e vanno da quelle di tipo non restaurativo, a quelle di tipo ricostruttivo-protetico, fino ad arrivare a quelle ortodontiche, chirurgiche, parodontali ed implantari.

Prima



*Monoimpianto in sostituzione di un incisivo centrale superiore e protesizzazione finale:*

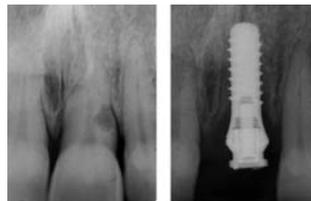
In quest'ultima parte esamineremo brevemente alcuni aspetti dei trattamenti estetici nel campo restaurativo-protetico. In generale, un



sorriso risulta bello quando i denti sono ben caratterizzati da forma, contorno, colore, superficie di tessitura e dettaglio, profilo d'emergenza, angolo e posizione, abbraccio incisale. Lo scopo di ogni ricostruzione estetica è quella di essere credibile e naturale, nel rispetto della funzione e della conservazione massima dei tessuti dentali e parodontali. Quando siamo di fronte a pazienti che si lamentano solo di piccole irregolarità di colore e forma dei propri denti, è a volte sufficiente eseguire trattamenti sbiancanti (*bleaching*) nel primo caso, e plastiche dello smalto (*esthetic contouring*) nel secondo. Si tratta di procedure rivolte esclusivamente allo strato superficiale dello smalto dentale, che non devono intaccarne l'intero spessore.

C'è poi il grande capitolo dell'estetica in conservativa e protesi, che comprende: restauri diretti in composito; restauri indiretti, quali intarsi e faccette in materiali compositi, ed intarsi, faccette e corone in ceramica. Tra i vari materiali cosiddetti estetici, un accenno particolare deve essere fatto non solo alle ceramiche dentali rinforzate, che stanno riscuotendo un forte consenso grazie ad una resa estetica eccellente, ad un' aumentata resistenza alla frattura, ad un elevato grado di precisione marginale e alle migliorate tecniche di adesione e cementazione. Il recente avvento di un nuovo materiale estetico, lo *Zirconio*, seppure più opaco, ha contribuito ad incrementare il consenso

*E dopo il nuovo il nuovo restauro "estetico" in materiale composito*



nell'uso delle ceramiche in protesi fissa, grazie alla sua elevatissima resistenza che ne permette l'impiego sia per la realizzazione di ponti anche estesi, che per l'implanto-protesi.



Gli intarsi in materiale

composito e in ceramica, senza e con ricopertura cuspidale (*inlays e onlays*) possono attualmente essere considerati valide alternative ai trattamenti conservativi convenzionali dei settori posteriori, perchè sono estetici, precisi e presuppongono una preparazione delle pareti dentali lievemente divergenti, con linee dolci e angoli interni arrotondati, che ben salvaguarda i tessuti dentali duri. Dati della letteratura recente riportano risultati confortanti dei restauri diretti e di quelli indiretti (in ceramica o composito), sia riguardo la resistenza alla frattura, sia riguardo l'integrità marginale a medio e lungo termine (revisione in Putignano et al., 2008).

Quando uno o più denti anteriori presentano otturazioni multiple, forti discolorazioni, difetti dello smalto, lievi malposizionamenti, diastemi, etc., una soluzione estetica indicata può essere costituita dalle faccette estetiche che si possono realizzare in composito o in ceramica (*Veneers*). Le faccette ricoprono la superficie vestibolare di uno o più denti anteriori, con o senza coinvolgimento dei margini incisali, necessitano di preparazioni dentali di meno di un millimetro e, per una durata a lungo termine, presuppongono margini sopra-gengivali e possibilmente in smalto.



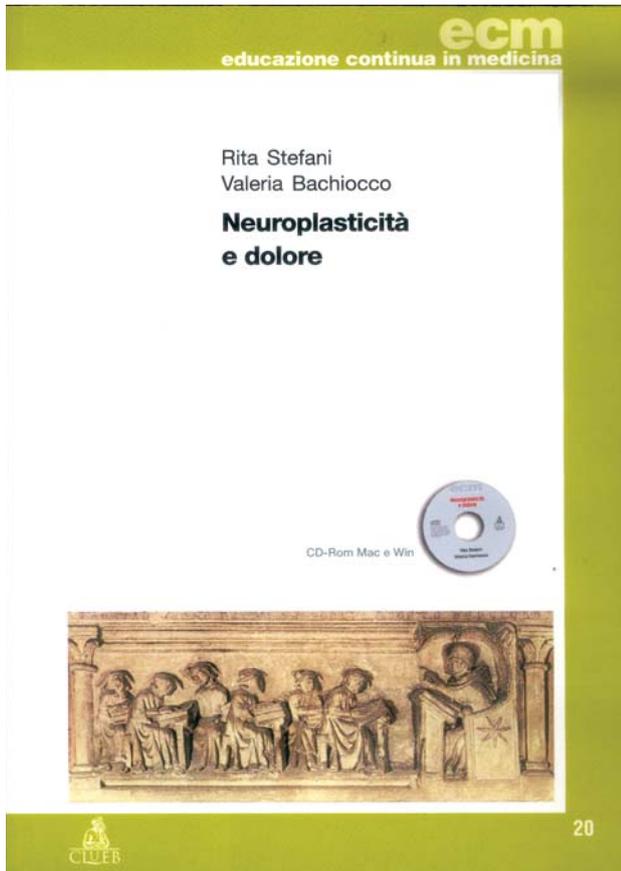
Qualora il dente da restaurare sia fortemente compromesso e necessiti una ricopertura totale, oppure qualora si renda necessario sostituire corone oro-ceramica nei settori anteriori incongrue e poco estetiche, possono essere indicate le corone in ceramica integrale. Per un corretto piano di trattamento è determinante l'analisi del sorriso e, soprattutto nei casi in cui il paziente scopre i margini gengivali, le corone in ceramica, senza metallo (*metal free*) offrono il grande vantaggio di avere un aspetto simile a quello del dente naturale, mantenendo la trasparenza della gengiva marginale, e consentendo di creare tutti i dettagli di tessitura e la traslucenza incisale propria dei denti frontali.

Non bisogna dimenticare che, perchè una ricostruzione e una protesi risultino estetiche, devono sempre salvaguardare la biologia e i tessuti parodontali, di qui l'esigenza di stabilire un rapporto di consulenza con il parodontologo, per esempio, o con altri specialisti. Sempre, in qualsiasi campo dell'odontoiatria si operi, occorre pensare di lavorare in squadra, creando

una collaborazione continua e interattiva tra le varie specializzazioni, con il fine comune di soddisfare le aspettative estetiche del paziente, offrendo il miglior trattamento possibile che il caso richiede, nel rispetto assoluto della scienza e dell'etica professionale.

### Bibliografia

- 1) Ahmad I. Geometric considerations in anterior dental aesthetics: Restorative principles. *Practical Periodontics and Aesthetic Dentistry* 1998;10: 813822.
- 2) Ahmad I. Three dimensional shade analysis: perspectives of color. Part B. *Pract Periodont Aesthet Dent* 1999;11: 789796.
- 3) Artzi Z, Nemcovsky CE, Dayan D. Bovine-HA spongiosa blocks and immediate implant placement in sinus augmentation procedures. Histopathological and histomorphometric observations on different histologic stainings in 10 consecutive patients. *Clin Oral Implants Res* 2002;13:420-427.
- 4) Asmussen E, Hansen EK, Peutzfeldt A. Influence of the solubility parameter of intermediary resin on the effectiveness of the Gluma bonding system. *J Dent Res* 1991;70:1290-293.
- 5) Bianco P, Robey PG. Stem cells in tissue engineering. *Nature* 2001;414:118-121.
- 6) Brunski JB, Puleo DA, Nanci A. Biomaterials and biomechanics of oral and maxillofacial implants: current status and future developments. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000;15:15-41.
- 7) Castellani D. et al. *Quaderni di protesì*, a cura di Collesano V. Masson S.p.A. Milano, 1994.
- 8) Cerutti A, Flocchini P, Madini L, et al. Effects of bonded composites vs. amalgam on resistance to cuspal deflection for endodontically-treated premolar teeth. *Am J Dent* 2004;17:295-300.
- 9) Cerutti A, Mangani F, Putignano A. *Odontoiatria Estetica Adesiva: didattica multimediale*. Quintessenza Edizioni Srl, Rho (Milano) 2007.
- 10) Coppa A, Bondioli L, Cucina A, et al. Palaeontology: early Neolithic tradition of dentistry. *Nature*. 2006 6;440:755-6.
- 11) Dahlin C, Linde A, Gottlow J, Nyman S Healing of bone defects by guided bone regeneration Plastic Reconstructive Surgery 1988;81:672-676.
- 12) Dahlin C. Scientific background of guided bone regeneration in: Buser D, Dahlin C, Schenk RK (Eds.) *Guided Bone Regeneration* Quintessence Publishing Co, Inc. Chicago 1994:31-48.
- 13) Dietschi D. Layering Concepts in anterior composite restorations. *J Adhesive Dentistry* 2001;3:71-80.
- 14) Gronthos S, Mankani M, Brahmi J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:13625-630.
- 15) Gronthos S, Mrozik K, Shi S, Bartold PM. Ovine periodontal ligament stem cells: isolation, characterization, and differentiation potential. *Calcif Tissue Int* 2006;5:310-317.
- 16) Hallman M, Sennerby L, Lundgren S. A clinical and histologic evaluation of implant integration in the posterior maxilla after sinus floor augmentation with autogenous bone, bovine hydroxyapatite, or a 20:80 mixture. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002;17:635-643.
- 17) Imbrunato AV, Scarano A, Orsini G, Piattelli A, Arana-Chavez VE. Ultrastructure of bone healing in defects grafted with a copolymer of poly(lactid)/polyglycolide acids. *J Biomed Mater Res Part A* 2005; 74:215-221.
- 18) Jensen OT, Shulman LB, Block MS, Iacono VJ. Report of the Sinus Consensus Conference of 1996. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1998;13 Suppl:11-45.
- 19) Kato G, Nakabayashi N. The durability of adhesion to phosphoric acid etched, wet dentin substrates. *Dent Mater* 1998;14:347-352.
- 20) Laino G, d'Aquino R, Graziano A, et al. A new population of human adult dental pulp stem cells: a useful source of living autologous fibrous bone tissue (LAB). *J Bone Miner Res* 2005; 20:1394-402.
- 21) Liebler M, Devigus A, Randall RC, et al. Ethics of esthetic dentistry. *Quintessence Int* 2004;35:456-465.
- 22) Nakabayashi N, Kojima K, Masuhara E. The promotion of adhesion by the infiltration of monomers into tooth substrates. *J Biomed Mater Res* 1982;16:265-273.
- 23) Nyman S, Lindhe J, Karring T Reattachment-New Attachment In: Lindhe J (Ed.), *Textbook of Clinical Periodontology* Copenhagen: Munksgaard 1988:409-429.
- 24) Orsini G, Scarano A, Piattelli M, Piccirilli M, Caputi S, Piattelli A. Histologic and ultrastructural analysis of regenerated bone in maxillary sinus augmentation using a porcine bone-derived biomaterial. *J Periodontol* 2006;77:1984-990.
- 25) Orsini G, Scarano A, Degidi M, Caputi S, Iezzi G, Piattelli A. Histological and ultrastructural evaluation of bone around Bio-Oss® particles in sinus augmentation. *Oral Dis* 2007;13:586-93.
- 26) Orsini G, Piattelli M, Scarano A, et al. Randomized-controlled histologic and histomorphometric evaluation of implants with nanometer-scale calcium phosphate added to the dual acid-etched surface in the human posterior maxilla. *J Periodontol* 2007;78:209-218.
- 27) Perdigão J, Lopes M. Dentin Bonding - Questions for the new millennium. *J Adhesive Dent* 1999;1:191-209.
- 28) Pierdomenico L, Bonsi L, Calvitti M, Rondelli D. Multipotent mesenchymal stem cells with immunosuppressive activity can be easily isolated from dental pulp. *Transplantation* 2005;80:836-842.
- 29) Putignano A, Poderi G, Cerutti A, et al. An in vitro study on the adhesion of quartz fiber posts to radicular dentin. *J Adhes Dent*. 2007;9:463-467.
- 30) Putignano A, Mangani F, Cerutti A. A proposito dei restauri in composito. *Cosmetic Dentistry* 2008;1:12-25.
- 31) Rappelli G, Coccia E, Putignano A. Composite partial crowns for injured anterior teeth. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2006;26:279-285.
- 32) Rappelli G, Coccia E, Putignano A. Restoration of anterior teeth with indirect composite partial coverage crowns: a clinical report. *J Prosthet Dent* 2004;92:519-522.
- 33) Seo BM, Miura M, Gronthos S et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet* 2004;364:149-155.
- 34) Sproull RC. Color matching in dentistry. Part B: The 3 dimensional nature of color. *J Prosthet Dent* 1973; 29: 416423.
- 35) Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998;282:1145-1147
- 36) Trubiani O, Orsini G, Caputi S, Piattelli A. Adult mesenchymal stem cells in dental research: a new approach for tissue engineering. *Int J Immunopath Pharmacol* 2006;19:451-460.
- 37) Trubiani O, Orsini G, Di Iorio D, Piccirilli M, Piattelli A, Caputi S. Regenerative potential of human periodontal ligament derived stem cells on three-dimensional biomaterials: a morphological report. *J Biomed Mater Res Part A* 2008 Feb 6 [Epub ahead of print].
- 38) Valentini P, Abensur D, Densari D, Graziani JN, Hämmerle CHF. Histologic evaluation of Bio-Oss® in a 2-stage sinus floor elevation and implantation procedure. A human case report. *Clin Oral Implants Res* 1998;9:59-64.
- 39) van den Bergh JP, ten Bruggenkate CM, Krekeler G, Tuinzing DB. Sinus floor elevation and grafting with autogenous iliac crest bone. *Clin Oral Implants Res* 1998;9:429-435.
- 40) Vanini L, Tasca G. Dalla forma al colore, tecnica standardizzata per restauri in composito nei settori anteriori. *Odontoiatria-Rivista degli Amici di Brugg n. 2*, maggio 1999.
- 41) Wallace SS, Froum SJ. Effect of maxillary sinus augmentation on the survival of endosseous dental implants. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003;8:328-343.
- Wang M, Chen LJ, Ni J, Weng J, Yue CY. Manufacture and evaluation of bioactive and biodegradable materials and scaffolds for tissue engineering. *J Mater Sci Mater Med* 2001;12:855-860.



**NEUROPLASTICITÀ E DOLORE**  
**Rita Stefani e Valeria Bachiocco**  
**Cooperativa Libreria Universitaria Editrice**  
**Bologna 2005 - Pagine 1-256 - € 20.00**

*È riportata, in sintesi, la presentazione di questo volume tenuta a Castellino il 30 marzo 2008, promossa dalla Prof.ssa Laura Cavasassi, direttrice di Castellino Filosofia con la organizzazione del Comune della città e la presenza della coautrice Valeria Bachiocco, marchigiana.*

Il dolore è una sensazione spiacevole che tutti conosciamo: è finalizzata ad avvertirci che qualcosa di anormale avviene in una certa parte del nostro corpo. Tuttavia forse non tutti sanno che in oltre il 10% della popolazione generale il dolore è o diventa cronico senza che sia possibile dimostrare alterazioni in corrispondenza della regione dove viene avvertito. In questi casi viene definito *dolore patologico* per indicare che la sensazione dolorosa persistente si genera negli stessi meccanismi nervosi che sono deputati alla percezione del dolore. Viene così stabilita una distinzione tra *dolore malattia* e *dolore sintomo*. E' ampiamente

dimostrato che il dolore cronico determina invalidità, impegno economico familiare e sociale uguali o superiori a quelli determinati da malattie organiche gravi.

La originalità di questo volume, oltre alla completezza e l'aggiornamento dei dati, consiste nell'aver indicato, secondo le acquisizioni scientifiche più recenti, la neuroplasticità quale causa del dolore patologico. Neuroplasticità significa in definitiva plasticità delle sinapsi, cioè il meccanismo fondamentale con il quale il sistema nervoso raggiunge tutte le sue meravigliose prestazioni. A questo meccanismo si deve se il cervello è così grande da rappresentare l'intera volta celeste e persino di immaginare l'universo. Allora il rapporto tra questo meccanismo ed il dolore sta ad indicare che il dolore patologico è il prezzo che alcuni soggetti pagano per le stesse conquiste del cervello. Ciò non toglie che debba essere prevenuto, riconosciuto e curato secondo quanto si propone il presente volume.

Nel cap. 1 viene richiamata in modo esauriente l'organizzazione funzionale del sistema nervoso centrale con particolare riguardo alla trasmissione del segnale al suo interno, ai meccanismi dell'apprendimento e della plasticità sinaptica, alla esaltazione (sensibilizzazione) o depressione (abitudine) dell'efficacia sinaptica, al suo potenziamento e alla sua depressione a lungo termine. La *sinapsi* è il punto in cui avviene l'incontro tra la terminazione del *prolungamento neuritico* di una neurone (la cellula nervosa) e la membrana del neurone successivo. E' il mezzo di comunicazione tra una cellula e l'altra, tra un gruppo di neuroni e l'altro. E' una struttura ultramicroscopica nella quale si distinguono una membrana presinaptica, uno spazio sinaptico ed una membrana post-sinaptica. Un segnale elettrico proveniente dal primo neurone (*potenziale d'azione*) determina la liberazione da parte della membrana presinaptica di certe molecole (*neuromediatori*) che sono in grado di influenzare la membrana post-sinaptica attraverso la modificazione dei canali ionici, modificazioni che inducono una nuova condizione o verso la depolarizzazione (cioè verso la scarica di un potenziale d'azione da parte della seconda cellula) o al contrario verso la iperpolarizzazione (cioè verso la inibizione del potenziale d'azione del neurone che riceve l'impulso).

I recettori della membrana post-sinaptica condizionano la risposta al neurotrasmettitore non solo perché rispondono a specifiche molecole (glutammato, acetilcolina, Gaba ecc.) con effetto eccitatorio o inibitorio ma anche perché funzionano in modo diverso nella propria cellula. I *recettori ionotropi* hanno la capacità di modificare in modo quasi istantaneo i canali ionici della membrana post-sinaptica. Un effetto rapido (millisecondi) e circoscritto con rapido ritorno alla condizione iniziale. I *recettori metabotropi*, agiscono in via indiretta con liberazione di una seconda sostanza, la *proteina G*, che a sua volta è in grado di indurre nel

citoplasma una serie di "secondi messaggeri" capaci di provocare modificazioni (anche mediante attivazione di geni specifici del cromosoma contenuto nel nucleo) nello stato conformazionale dei canali e nel numero di sinapsi con effetto su larga parte della membrana cellulare e molto più duraturo. Su queste basi microbiologiche si basa la neuroplasticità che nel sistema nocicettivo diventa causa di dolore patologico.

Il sistema nocicettivo è (Cap. 2) è formato da aggregati neuronali situati a differenti livelli. Il primo livello è quello dei gangli spinali e dei gangli sensoriali dei nervi cranici. I neuroni nocicettivi di questo livello emettono un neurite a T che con un ramo va alla periferia cutanea per mezzo dei nervi spinali e cranici dove si sfocia in terminazioni recettoriali nocicettive (*fibre amieliniche di tipo C e fibre mieliniche sottili* Ativo del trigemino parte una fascio di neuriti che, attraversata la linea mediana, raggiunge il talamo da dove un terzo tipo di neuroni si proietta alla corteccia cerebrale dell'area somestesica nel lobo parietale (via *spino-talamo-corticale*). Altre fibre del secondo livello raggiungono la sostanza reticolare mesencefalo-ipotalamica ed il sistema limbico. Il contingente di fibre che raggiunge la corteccia somestesica è in grado di evocare la sensazione di dolore localizzato in una certa area e la qualità del dolore (urente, trafittivo, pressorio ecc.) mentre le fibre dirette al sistema limbico evocano le sensazioni spiacevoli che si accompagnano al dolore. Le connessioni tra il sistema limbico e la neocorteccia rendono unica la percezione del dolore e la sua componente emotivo-affettiva, mentre da queste stesse regioni partono informazioni verso le aree motorie sia per movimenti di difesa, sia come espressione di sofferenza.

Lungo le vie nocicettive che conducono al dolore esistono meccanismi di controllo del dolore a partire da quelli spinali di inibizione periferica (*disposizione spaziale dei campi recettivi dei neuroni di convergenza con effetto di modulazione del segnale, meccanismi inibitori spinali, teoria del cancello o gatecontrol theory*) sino a quelle discendenti centrali di controllo provenienti da aggregati neuronali del tronco dell'encefalo, dell'ipotalamo e dalla corteccia somato-sensoriale che liberano sostanze endogene oppioidi nei relativi recettori a livello delle corna posteriori del midollo. Esiste infine un controllo inibitorio diffuso indotto dalla nocicezione. Oltre al sistema oppioide (*encefaline, endorfina e dinorfina*) esiste un sistema cannabinoide a funzioni multiple come testimoniato dalla distribuzione del recettore CB1 in molte regioni midollari, del tronco dell'encefalo e dell'amigdala.

Contro la modulazione degli impulsi nocicettivi sostenuta dai sistemi di controllo, la plasticità degli aggregati neuronali del sistema nocicettivo (Cap.3) è in grado di

determinare un dolore patologico cioè non indotto da stimoli nocicettivi o indotto da stimoli tattili (*allodinia*). Stimolazione nocicettiva ripetuta determina un abbassamento della soglia al dolore, una diminuzione della latenza al potenziale di azione, un aumento di frequenza di questo ultimo e la persistenza di attività oltre alla cessazione dello stimolo. Questi fenomeni sono compresi nella *sensibilizzazione periferica* che con l'amplificazione della trasduzione finisce per generare un circolo vizioso locale che si perpetua e si esprime clinicamente anche quando lo stimolo nocicettivo è cessato. La sensibilizzazione periferica con facilità induce la *sensibilizzazione centrale* dal così detto *wind up*, alla sensibilizzazione reversibile sino alle modificazioni sinaptiche strutturali che condizionano il dolore patologico. Sembra che molte sindromi dolorose, da quelle neuropatiche alla cefalea, alla fibromialgia abbiano origine da questa modificazione funzionale del sistema nocicettivo. Anche i sistemi discendenti di modulazione del dolore vanno incontro a fenomeni di sensibilizzazione che si traducono con la mancanza di dipendenza alla morfina nel trattamento del dolore cronico.

Nella seconda parte del volume sono descritte in dettaglio le sindromi che si accompagnano a dolore cronico o che sono rappresentate unicamente da questo (Cap.4). Si tratta di una esposizione che aiuta il medico a diagnosticare correttamente ogni sindrome e quindi ad intervenire con la terapia più adatta (Cap. 5) da quella farmacologica, alla neuromodulazione, agli interventi di stimolazione midollare o intracerebrale o corticale, alla neurostimolazione extrasegmentaria (agopuntura), ai blocchi nervosi con anestetici locali, alle tecniche riabilitative, ai principi di fisioterapia, per finire alle tecniche psicologiche come la terapia cognitivo-comportamentale e l'ipnosi. Per ciascuno di questi interventi sono descritti i presupposti teorici le indicazioni e i risultati. In definitiva un'analisi completa delle risorse terapeutiche attualmente a disposizione. Tutte le indicazioni che seguono il trattamento farmacologico nascono dal fatto che al presente non disponiamo di un farmaco in grado di eliminare la sensibilizzazione centrale del sistema nocicettivo e che quindi vale la prevenzione della intensità e della durata del dolore acuto, condizione purtroppo raggiungibile soltanto per alcuni tipi di dolore, come ad esempio quello chirurgico.

Alle dottoresse *Rita Stefani e Valeria Bachiocco* vanno molte congratulazioni per questa opera attuale e originale fondamentale per molti medici, a partire da quelli di medicina generale, ma anche per molti specialisti che incontrano nella loro professione malati con dolore patologico, condizione che causa notevoli sofferenze fisiche e morali.

*Franco Angeleri*



**La poesia di Pina Violet**

**Già verso sera**

Vagavo,  
distratta e pigra,  
di quella pigrizia greve  
che frena anche le membra  
e offusca fin'oltre la mente.  
Dicevo di amare la vita,  
persino l'insetto molesto  
ne aveva diritto.....  
Vagavo  
al lato del corso,  
volevo annusare il profumo  
del giovane andare,  
come quel giorno, lontano,  
di una certa primavera.  
Ma lì, chissà.....  
Nessun profumo giungeva,

mute le bocche,  
volti giovani sbiaditi,  
imberbi guance, ma opache,  
nessuno zampillo d'acqua azzurra.  
Vagavo  
nel torpore di mezza sera,  
gente assurda, marea,  
speranza ed oblio,  
magari.....pazzia.  
Vagavo  
distratta e pigra,  
di quella pigrizia greve  
che pure rallenta il respiro.  
Non ho avuto scelta,dovevo rientrare,  
netta certezza ed angoscia,  
io stessa ero già.....verso sera.

**GIUGNO IN FACOLTÀ**

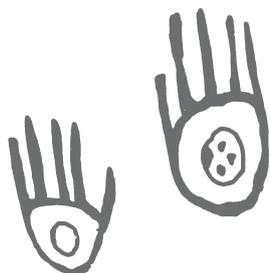
Data	Tipologia didattica	Titolo	Docenti	Sede e ora
3 Giugno	Corso Monografico	Malattie infiammatorie croniche intestinali	Prof.ssa C. Marmorale, Prof. G. Macarri Dott. W. Siquini	Aula A h. 14.30
3 Giugno	Corso Monografico	Tumori ereditari: aspetti genetici, clinici, psicologici	Prof. R. Cellerino	Aula Cl. Onc. h. 16.30
3 Giugno	Forum	Antropologia-Psicologia clinica	Dott. B. Nardi	Aula S h. 14.30
3 Giugno	Corso Monografico	Sistema neuroendocrino diffuso e neoplasie	Prof. I. Bearzi	Aula S h. 16.30
3 Giugno	Corso Monografico	Mesotelomi e mesodermomi: inquadramento generale	Dott. C. Ferrari	Aula C h. 14.30
3 Giugno	Corso Monografico	Metabolismo delle vitamine nell' alimentazione	Dott. G. Orsomando	Aula C h. 16.30
3 Giugno	Corso Monografico	Determinazione e prevenzione del rischio nell' utilizzo dei materiali dentari	Prof. F. Sampalmieri	Clinica odontostomatol. Aula 1 h. 14.30-16.30
4 Giugno	Corso Monografico	Gestione del paziente HIV-positivo	Prof. F. Barchiesi	Aula A h. 14.30
4 Giugno	Corso Monografico	Risposte cellulari agli insulti biologici derivati da radiazioni	Dott.ssa T. Armeni	Aula B h. 14.30
4 Giugno	Corso Monografico	Regolazione del metabolismo corporeo	Dott.ssa M. Fabri	Aula C h. 14.30
4 Giugno	Corso Monografico	"Radioterapia conformazionale della prostata: immobilizzazione del paziente e riposizionamento; definizione dei bersagli e simulazione virtuale; irradiazione in conformazione"	Dott. M. Cardinali Dott.ssa G. Mantello	Aula Ist. Radiol. h. 8.30-10.30
4 Giugno	Corso Monografico	Il codice deontologico del tecnico sanitario di radiologia medica	Prof. R. Giorgetti	Aula H h. 10.30-12.30
4 Giugno	Corso Monografico	Prospettive della tecnologia in medicina nucleare: PET	Dott. P. Cinti , Dott. G. Ascoli	c/o Dip.to Scienze radiologiche: Aula MN





## GIUGNO IN FACOLTÀ

Data	Tipologia didattica	Titolo	Docenti	Sede e ora
4-11 Giugno	Corso Monografico	La gestione del dolore nel paziente cronico	Dott.ssa I. Baglioni Dott.ssa S. Liberati	Polo didattico di Macerata h. 15.00-19.00
4-11 Giugno	Forum	Etica clinica	Prof. A. Gabrielli, Prof. G. Danieli	Aula S h. 14.30
4-11-18 Giugno	Corso Monografico	Riabilitazione cardiologica	Ftp. S. De Santis	Aula E h. 14.30-16.30
4-11-18 Giugno	Corso Monografico	Fitness: come acquisirla e mantenerla anche in presenza di disabilità fisica	Dr. F. Mari	Aula E h. 16.30-18.30"
5 Giugno	Corso Monografico	Il rumore industriale: effetto sulla salute e prevenzione	Prof. M. Valentino	Aula S h. 14.30
6 Giugno	Corso Monografico	Elementi di psicoterapia	Prof. G. Borsetti	Aula A h. 14.30
6 Giugno	Corso Monografico	Comunicazione in ostetricia	Prof. A. L. Tranquilli	Aula B h. 14.30
6 Giugno	Corso Monografico	Il parto e le sue emergenze	Dott. S. R. Giannubilo	Aula C h. 14.30
6 Giugno	Forum	Incontri di scienza e filosofia/ convegno annuale		Auditorium Montessori h. 16.30
9 Giugno	Corso Monografico	Le biotecnologie per lo studio dell'istologia umana normale	Dott.ssa A. Pugnali	Aula S h. 16.30
9 Giugno	Corso Monografico	Linee guida nella diagnosi e nella terapia della malattie immunomediate	Prof.ssa M. G. Danieli	Aula Sh. 14.30
9 Giugno	Corso Monografico	Malattie cutanee autoimmuni	Prof.ssa A. M. Offidani	Aula A h. 14.30
9 Giugno	Corso Monografico	Medicina tropicale: aspetti particolari	Dott. O. Cirioni	Aula A h. 16.30
9 Giugno	Corso Monografico	L'infertilità maschile	Prof. G. Muzzonigro	Aula C h. 14.30
10 Giugno	Corso Monografico	Tutela del lavoro e sicurezza sociale	Prof. A. Di Stasi	Polo didattico di Fermo h. 9.30-12.30
11-12-18-19/6	Corso Monografico	La gestione integrata della sicurezza nell'assistenza odontoiatrica	Prof. I. Annino	Clinica odontostomatol Aula 1 h. 15.00-17.30



**All'interno:**  
particolare di un graffito preistorico dove l'immagine della mano compare non più come impronta ma come disegno vero e proprio, definendo una nuova fase della scrittura e quindi della comunicazione

(da I. Schwarz-Winklhofer, H. Biedermann "Le livre de signes et des symboles." Parigi, 1992)

**LETTERE DALLA FACOLTÀ**  
Bollettino della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università Politecnica delle Marche  
Anno XI - n° 6  
Giugno 2008  
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**  
Tullio Manzoni

**Comitato Editoriale**  
Francesco Alò, Fiorenzo Conti, Giuseppe Farinelli, Stefania Fortuna, Loreta Gambini, Giovanni Muzzonigro, Ugo Salvolini

**Redazione**  
Antonella Ciarmatori, Francesca Gavetti, Maria Laura Fiorini, Giovanna Rossolini  
**Segretaria di redazione:** Daniela Pianosi  
Via Tronto 10 - 60020 Torrette di Ancona  
Telefono 0712206046 - Fax 0712206049

**Direttore Responsabile**  
Giovanni Danieli