



Bollettino della Facoltà di Medicina
e Chirurgia dell'Università di Ancona

LETTERE DALLA FACOLTÀ

S O M M A R I O

LETTERA DEL PRESIDE

Un mese, questo di gennaio, denso di avvenimenti per quel che concerne il rinnovamento didattico.

Il 18 gennaio il MURST distribuiva, per una prima consultazione, la bozza degli Ordinamenti didattici delle classi di Lauree triennali dell'area sanitaria; nello stesso tempo, la Conferenza Permanente dei Diplomi Universitari, presieduta da Luigi Frati, diffondeva una propria proposta, preparata dalle Commissioni ed armonizzata dalla Giunta nazionale.

Venerdì 2 febbraio, in un'audizione del CUN, le due proposte si confrontarono, alla ricerca di una soluzione bilateralmente condivisa; l'iter comunque non potrà considerarsi concluso, in quanto la definizione degli Ordinamenti didattici relativi all'area sanitaria richiede necessariamente la "concertazione" con il Ministero della Sanità e si sa già che sarà un'impresa ardua "accordare" i diversi strumenti; insomma un concerto difficile. Pertanto, malgrado l'impegno profuso nell'impresa dal Sottosegretario Luciano Guerzoni, dal CUN e dai Funzionari del MURST, molto difficilmente si potrà partire con le lauree triennali dal prossimo ottobre.

Migliori prospettive per quel che concerne il Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia: è stato definito dal MURST l'Ordinamento didattico relativo a questa classe e si è in attesa della sua pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale; d'altra parte la Conferenza permanente dei Presidenti di Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia ha tempestivamente preparato una proposta di Regolamento didattico del corso di laurea, che è stato approvato proprio oggi 30 gennaio nel corso di una riuscita audioconferenza; sono stati contemporaneamente dalla stessa Conferenza preparati gli obiettivi, lo schema delle attività formative e le norme generali che, seguendo le raccomandazioni contenute in un documento congiunto CRUI/CUN del 14 dicembre scorso, le singole strutture didattiche proporranno per l'inserimento nei Regolamenti didattici d'Ateneo.

Ora le Facoltà sono chiamate a due grandi impegni, la preparazione del Regolamento didattico del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia sulla base della ponderata proposta dei Presidenti, visibile nel sito della Conferenza e la nuova Programmazione didattica che dovrà definire il Manifesto degli Studi e la pianificazione dell'insegnamento/apprendimento per il prossimo anno accademico.

È probabile che vi saranno, nella formulazione del nuovo Ordinamento, due correnti di pensiero, l'una tendente al mantenimento dello *status quo ante*, l'altra portata ad "approfittare" del passaggio dal vecchio al nuovo ordinamento per migliorare sulla base dell'esperienza il passato ed adeguare l'ordinamento alla domanda di una nuova cultura medica.

Casualmente, ma felicemente, questo numero delle *Lettere* dedica molto spazio all'Istituto di Biochimica della nostra Facoltà, data la presenza di due suoi brillanti contributi; è, tutto sommato, un omaggio a Riccardo Muzzarelli, il più "antico" dei nostri docenti, essendo titolare di Chimica dalla fondazione della Facoltà (1971) e a Gian Paolo Littarru la cui ricerca sul coenzima Q10 ha avuto assoluto rilievo internazionale; celebriamo così il trentennale del primo e il successo scientifico del secondo.

Prof. Tullio Manzoni
Presidente di Facoltà

EDITORIALE

La formazione specialistica 2

MEMORIA ED ATTUALITÀ DELLA MEDICINA

L'aria che respiriamo 4

VITA DELLA FACOLTÀ

- I nuovi Docenti 9

- Corsi Monografici 11

- I Forum di Storia della Medicina 12

IL POLO UNIVERSITARIO OSPEDALIERO

Clinica Urologica 13

RIUNIONI E CONGRESSI 15

LA RICERCA

Il Coenzima Q10, dalla biochimica
alla medicina clinica 16

IL LIBRO 31

AGENDA DELLO SPECIALIZZANDO 32



GIUSEPPE FARINELLI

Servizio Sanità
Facoltà di Medicina e Chirurgia

1. Nei giorni scorsi, il Rettore dell'Università di Ancona ed il Presidente della Giunta della Regione Marche hanno sottoscritto il protocollo di intesa per l'attività formativa *post-lauream*.

Con tale accordo si dà attuazione alla vigente normativa sulla formazione specialistica¹, recentemente innovata, nonché alle disposizioni di legge che disciplinano, in materia, i rapporti tra Università e Servizio Sanitario, così come definiti nella riforma Amato - De Lorenzo del 1992².

Gli elementi essenziali di tale accordo si riferiscono infatti alla rete formativa, all'apporto del personale del Servizio Sanitario nel percorso formativo, alle linee guida che disciplinano la formazione stessa e, infine, al nuovo rapporto, sotto il profilo economico, che si instaura tra parte pubblica e studente.

Esaminiamoli brevemente cercando di cogliere, in particolare, gli elementi di novità.

La formazione specialistica

2. La rete integrata su cui si svolge il percorso formativo degli specializzandi è costituita dalle strutture della Facoltà medica

e da quelle delle Aziende sanitarie della Regione.

Ciò di per sé non costituisce una novità giacché anche precedentemente lo studente acquisiva pratica presso strutture a guida ospedaliera; ora, rispetto al passato, sono modificate le modalità per la individuazione di tale rete.

Fino ad oggi infatti le strutture ospedaliere utilizzate per il percorso formativo erano individuate dalle Scuole di Specializzazione che, nella loro responsabile scelta, tenevano conto, in particolare, della esperienza nella didattica e della vocazione e capacità all'insegnamento da parte dei titolari delle strutture medesime.

Nel protocollo di intesa appena sottoscritto, invece, la rete formativa ivi indicata per ciascuna scuola è il risultato di un percorso più complesso, determinato, in questa fase, dalla capacità operativa delle singole sedi. Ciò è avvenuto attraverso gli indicatori adottati dal Servizio Sanitario per valutare l'efficienza delle strutture sul piano assistenziale e sulla base di dati certificati dalla Agenzia Regionale per la Sanità. Si è cioè ritenuto che uno studente possa acquisire esperienza e possa applicare la formazione teorica solo in strutture che offrono una casistica adeguata ed una organizzazione assistenziale giudicata di qualità "medio alta" dal Servizio Sanitario regionale.

Tale criterio non si discosta dalla direttiva CEE³ che prescrive di acquisire come elementi per verificare l'adeguatezza

delle strutture, il numero e la varietà delle procedure mediche praticate ed ivi eseguite, nonché la presenza di servizi generali e diagnostici ad esse collegati.

La rete formativa così individuata può costituire perciò un arricchimento ed una potenzialità maggiore, rispetto al passato, per le singole scuole; compete poi ai Consigli delle stesse determinare tempi e modi per il suo utilizzo nel percorso formativo, indirizzando gli studenti e prescrivendo le esperienze che devono essere praticate presso ciascuna sede.

Altro elemento di novità è dato dalla docenza.

La normativa precedente⁴ prevedeva che gli insegnamenti presso le Scuole di Specializzazione, considerati corsi di insegnamento ufficiali, fossero affidati esclusivamente a docenti universitari. Il personale del Servizio Sanitario poteva partecipare e partecipava, anche numeroso, alla funzione didattica, ricevendo l'incarico di corsi integrativi o insegnamenti a prevalente contenuto pratico.

Sulla base della attuale disciplina⁵ gli insegnamenti presso le varie Scuole di Specializzazione sono affidati ai dirigenti medici, così come ai professori universitari.

Ciò avviene, su proposta del Consiglio della Scuola, da parte del Consiglio della Facoltà di Medicina che annualmente, approvato il piano degli studi, pubblica i bandi di concorso riservati ai dirigenti medici appartenenti alle strutture ospedaliere inserite nella rete formativa di ciascuna scuola. Tali dirigenti, una volta nominati docenti, partecipano a pieno titolo, in qualità di componenti, al Consiglio della Scuola.

Inoltre, il Consiglio della Scuola attribuisce le funzioni di *tutor* per gli specializzandi ai medici del servizio sanitario inseriti nelle strutture indicate nel percorso formativo, così come ai professori e ricercatori universitari.

Il protocollo di intesa, inoltre, cerca di tradurre in pratica il principio normativo secondo il quale la formazione *post-lauream* deve avvenire a tempo pieno e partecipando, gradualmente, alla totalità delle pratiche mediche sotto la guida dei docenti e medici strutturati. Infatti lo studente, per essere ammesso a sostenere gli esami di diploma, deve aver eseguito una serie di atti medici indicati nell'ordinamento didattico⁶.

Il protocollo di intesa individua le modalità per il rilascio della certificazione attestante tali attività coinvolgendo il responsabile delle Unità operative in cui tali attività vengono eseguite, sia esso universitario che ospedaliero.

Ovviamente il predetto processo formativo deve essere definito e programmato dal Consiglio della Scuola che rimane il responsabile della formazione nella sua complessità.





Infine, altro elemento di novità è dato dalla disciplina che trasforma la borsa di studio in "contratto formazione-lavoro". Tale aspetto viene affrontato dal protocollo, seppure la normativa rimane sospesa, così come lo sono, a livello nazionale, le disposizioni relative alla medesima materia.

3. Permettete allora alcune considerazioni finali.

Il protocollo, così come previsto dalla normativa, ha tenuto conto di due direttrici: un maggiore coinvolgimento, rispetto al passato, del Servizio Sanitario regionale e una maggiore trasparenza formale.

L'attuale classe medica è il risultato delle Scuole di Specializzazione così come hanno funzionato fino ad ora e il confronto a livello internazionale, è più che lusinghiero, avendo l'Italia, in tale settore, raggiunto livelli di qualità ampiamente riconosciuti.

Perché allora cambiare?

Accettare un maggiore coinvolgimento delle strutture del Servizio Sanitario può favorire la formazione dello specializzando che può così usufruire di maggiori spazi per la sua formazione pratica acquisendo maggiore esperienza.

Così come una maggiore trasparenza formale è oggi richiesta dalla opinione pubblica nei confronti di tutta la Pubblica Amministrazione anche perché non sempre le scelte operate nel passato, anche in questo settore, sono state esplicitate e quindi rese comprensibili all'esterno.

L'Università non poteva perciò opporsi ad entrambe le richieste che pervenivano dalla Regione, richieste che, per loro natura, non possono nuocere alla qualità della formazione, la quale rimane in ogni caso l'obiettivo primario.

L'Università dovrà ora verificare i risultati di tale impostazione anche attraverso la costituzione dell'Osservatorio Regionale, organismo tecnico previsto dal protocollo e che, per la sua composizione (direttori delle scuole, studenti e medici del Servizio Sanitario), potrà favorire tale verifica.

L'Università quindi ha dato dimostrazione di grande disponibilità alla apertura verso il Servizio Sanitario, accettando anche vincoli esterni al proprio ordinamento; ora però è nelle condizioni di attendere analoga apertura da parte della Sanità regionale nei confronti delle proprie esigenze funzionali.

Come noto, il decreto legislativo n. 517 del dicembre 1999 prevede l'istituzione di Aziende integrate ospedaliero - universitarie. Facciamo sì che in questo anno di vigenza sperimentale del protocollo di intesa per la formazione "post-lauream" appena stipulato e che coincide anche con l'ultimo anno di vigenza del protocollo riferito ai diplomi universitari di area sanitaria, per il quale ugualmente la Facoltà ha dato segni di buona volontà ed apertura verso

la componente ospedaliera, siano create le condizioni ed adottati gli atti perché si possa istituire ed attivare la nuova Azienda ospedaliera integrata.



Bibliografia

- 1) Decreto leg.vo 8.8.1991 n. 257 "attuazione della direttiva 82/76/CEE del Consiglio del 26 gennaio 1982, recante modifica di precedenti direttive in tema di formazione dei medici specialisti, a norma dell'art.6 della legge 29 dicembre 1990, n. 428 (legge comunitaria 1990)"; Decreto leg.vo 30.12.1992 n. 502 "Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'art.1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421"; DD.MM. 11.5.1995; 3.7.1996; 5.5.1997 con i quali si modificano gli ordinamenti didattici universitari relativamente alle Scuole di Specializzazione nel settore medico; D.I. MURST e SANITÀ 17.12.1997 con il quale si individuano i requisiti di idoneità delle strutture per partecipare alla rete formativa per le Scuole di Specializzazione dell'area medica; Decreto leg.vo 17.8.1999 n. 368 "attuazione della direttiva 93/16/CEE in materia di libera circolazione dei medici e di reciproco riconoscimento dei loro diplomi, certificati ed altri titoli".
- 2) Decreto leg.vo 30.12.1992 n. 502 - art. 6.2.
- 3) Decreto leg.vo 17.8.1999 n. 368 art. 43.
- 4) DPR n. 162/1982.
- 5) D.D.M.M. 11.5.1995, 3.7.1996, 5.5.1997 Tabelle B





RICCARDO MUZZARELLI

Istituto di Biochimica
Università degli Studi di Ancona

Lezione tenuta il 16 ottobre 2000, per il ciclo di conferenze Memoria ed attualità della Medicina, introduttive alle professioni sanitarie, agli studenti del primo anno dei Corsi di Laurea e dei Corsi di Diploma della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Ancona.

La composizione dell'aria al centro del pensiero scientifico di Robert Boyle, tra iatrochimici, chimici pneumatici, macchine mirabili, inquisitori e inquinatori

Due libri, noti *lippiis et tonsoribus* possono ben rappresentarci l'ambiente del 1600 e anni successivi: *I promessi sposi* di A. Manzoni e *Les misérables* di V. Hugo. Le condizioni igieniche, i pregiudizi, le sopraffazioni sono ben documentate.

La guerra dei 30 anni fu la più lunga guerra di religione in

L'aria che respiriamo

Europa, frutto avvelenato dei disordini morali e sociali (eserciti di ventura, libertinaggio, inquisizione), coltivati dal papato cinquecentesco, in particolare da

Alessandro VI (Borgia): suo figlio Valentino a Senigallia nei primi anni del 1500 compì le atrocità celebrate da N. Machiavelli. M. Luther che aveva affisso a martellate la sua "protesta" al portone della chiesa, bruciava pubblicamente la bolla con cui, di conseguenza, era stato scomunicato. L'universo governato da discrezionalità divina, la terra al centro dell'Universo, l'uomo re del creato, la verità come rivelazione, erano diventati dogmi cristiani che riproponevano l'insegnamento aristotelico, dal quale tantissime generazioni non erano mai riuscite a liberarsi. Di conseguenza ogni affermazione contraria veniva considerata eresia.

Nuovi prodotti (tabacco, caffè, zucchero) e nuove piante (legumi, patate) arrivavano in Europa da luoghi lontani, accolti pure con diffidenza, come la patata ritenuta frutto diabolico perché cresce nella terra anziché sugli alberi (la *pomme-de-terre*, in francese). Nell'Europa seicentesca le nuove piante avrebbero comunque prodotto alimenti nuovi, che avrebbero alleviato le affezioni dovute a carestie e miseria. Questo non avrebbe impedito di dare inizio alla devastazione ecologica dell'America e dell'Africa (sulla falsariga di quanto già fatto in Europa, con la cancellazione delle foreste, vuoi per costruire le flotte navali, vuoi per fornire le palafitte di quercia su cui è costruita Venezia).

Ma soprattutto oro e argento portati in abbondanza in Europa avrebbero arricchito i nuovi potenti, nel momento

in cui il feudalesimo stava scomparendo. Si sentiva la necessità di disporre di nuove forme di energia.

Le radici della rivoluzione scientifica

All'inizio, la rivoluzione scientifica fu di indole fisica e astronomica. Descartes, soldato di fortuna francese poi filosofo, Bacon, filosofo inglese, Leibniz, matematico tedesco, Spinoza, fabbricante di lenti olandese, e Hobbes, educatore inglese, ne furono tra i promotori.

Essi sostenevano che nulla deve essere accettato per vero se non provato. Bacon diceva: "Non dobbiamo immaginare o supporre, bensì dobbiamo scoprire che cosa fa la Natura, o che cosa possiamo indurla a fare". Queste affermazioni sono alla base dell'attuale metodo sperimentale e agli studenti di oggi possono sembrare ovvie; erano tuttavia grandi novità a quel tempo, nel contesto che abbiamo visto.

G. Galilei (1564-1642), N. Copernicus (1473-1543) I. Newton (1643-1727) e J. Kepler (1571-1630) vedevano l'Universo governato da leggi fisse e immutabili esprimibili in termini razionali. Galilei scrutava i cieli con il telescopio appena inventato e confermava sperimentalmente le teorie di Copernicus e Kepler, che avevano previsto un sistema planetario centrato sul Sole.

Galilei, sotto le minacce degli inquisitori ritrattò le proprie affermazioni scientifiche, ma sapeva che non per questa ritrattazione le orbite dei pianeti sarebbero cambiate nei secoli a venire. Difatti il Vaticano avrebbe poi chiesto scusa nel 1990 e ancora nell'anno giubilare 2000.

Le leggi newtoniane del moto e della gravità si applicano facilmente a palle di cannone e a pianeti, ma non altrettanto bene alle particelle della materia. I "chimici" di allora non possedevano il concetto di atomo, ma ancora cercavano di trasformare il mercurio in oro e si avvelenavano, inconsapevoli, inalando venefici vapori di mercurio: una vittima fu Carlo II d'Inghilterra che prese parte a tali attività alchemiche. Persino Newton cercò di decifrare (oggi diremmo decodificare) i libri degli alchimisti. Tuttavia, dato che era ormai più facile far arrivare l'oro dall'America piuttosto che trasformare il mercurio in oro, i nuovi alchimisti-chimici e alchimisti pneumatici (la parola *chemistry* compare all'inizio del 1600) si diedero a elaborare medicinali iatrochimici.

Insomma il chimico del 1600 era un tale che preparava medicine, estratti, sali, secondo l'accezione anglossassone corrente di *chemist*, più farmacista che chimico. J. van Helmont (1577-1644), medico belga famoso per le sue prescrizioni per curare la peste, e diventato ricco di conse-





guenza, riconoscendo la limitatezza delle nozioni mediche, decise di dedicarsi alla chimica e, mancandogli una definizione che oggi sarebbe "chimico-ricercatore", si qualificò come *philosophus per ignem*. Tuttavia battezzò suo figlio col nome di Mercurius: evidentemente le radici dell'alchimia erano difficili da tagliare.

Il significato di questo *per ignem* derivava dal fatto che la chimica veniva praticata con il fuoco (e che Helmont era un grande esperto di pirotecnia). Helmont, anche lui perseguitato dal Santo Uffizio a causa dei suoi studi sul magnetismo animale, condusse molte prove sperimentali: bruciò lo zolfo ottenendo un gas oggi chiamato anidride solforica; bruciò il carbone ottenendo un altro gas oggi chiamato anidride carbonica; distillò materiale organico ottenendo un altro gas ancora, il metano di oggi. Inoltre mise in relazione le proprietà dei nitrati di esplodere, di fertilizzare e di liberare aer-nitro (oggi ossigeno) tanto che C. Drebbel (1572-1634) tentò di usarlo per rendere respirabile l'aria del battello sottomarino di sua invenzione.

Egli inventò la parola "gas" per queste sostanze che ritene impossibile conservare in recipienti sigillati; infatti ogni volta che scaldava recipienti pieni di gas provocava esplosioni e sconquassi (con questo dando origine allo stereotipo del chimico secondo la cinematografia hollywoodiana). Lo emulava il celebre matematico Bernoulli, che metteva polvere da sparo in fondo a una bottiglia che egli aveva il buon senso di non sigillare, ma di collegare con un tubo a una vasca d'acqua sottostante: faceva poi esplodere la polvere dirigendovi i raggi solari con una lente e osservava che l'acqua schizzava via a seguito della generazione di gas.

Un monaco benedettino, Dom Perignon, che aveva messo a punto il suo metodo di fermentazione per produrre lo champagne, usò tappi di sughero per l'imbottigliamento. Questo progresso tecnologico mostrò (grazie alle bollicine dello champagne) che i gas possono essere contenuti nel recipiente in cui si generano, e che possono essere liberati senza rischiare di fracassare la chincaglieria. Inoltre, egli dimostrò che alla base della fermentazione c'è la generazione di un gas. Mentre Dom Perignon rendeva felici sia i gaudenti, sia gli alchimisti pneumatici, la rivoluzione scientifica stava per avere attuazione grazie a Robert Boyle (1627-1691).

L'aria necessaria per la vita

Anche Robert Boyle fu un *philosophus per ignem*. Di ricca famiglia, educato a Eton, ammiratore di Galilei, venne in Italia per studiarne le opere. Si stabilì a Oxford e poi a Londra per fare ricerche. Rimase celibe e fu di salute pre-

caria, anche a causa delle sostanze che ingeriva per definire il "sapore" a quel tempo ritenuto una proprietà anziché una caratteristica organolettica. Egli scoprì che l'aria è necessaria per il fuoco e per la vita umana. Egli scrisse la legge $PV = K$, (con cui sarebbero stati afflitti i liceali dei secoli a venire), riscoperta da Mariotte alcuni anni più tardi, e campanilisticamente detta in Francia legge di Boyle e Mariotte. Oggi un divario di qualche giorno nella pubblicazione dei risultati delle ricerche stabilisce chiare priorità, ma allora le comunicazioni andavano talmente a rilento che la simultaneità si estendeva su un arco di qualche anno.

E' significativa l'insistenza con cui filosofi, scienziati e artigiani si pongono nel 1600 il problema di andare al di là delle energie tradizionali (idraulica, eolica, animale) utilizzando per le loro macchine mirabili gli effetti della rarefazione e condensazione del vapore, della compressione e decompressione dell'aria e dell'esplosione di vari composti chimici. La grande fiducia nella forza delle macchine per instaurare il "regno dell'uomo" sulla natura è esemplarmente fissata nella *Nuova Atlantide* di F. Bacon.

Boyle descrisse inoltre i fondamenti della calcinazione, osservando che un metallo scaldato all'aria aumenta di peso. Isolò l'idrogeno mettendo trucioli di ferro nell'acido e osservando che s'infiamma se diretto verso una candela. Un suo discepolo pensò che questo gas avrebbe reso più spettacolari le performances dei mangiatori di fuoco nel circo, e per prova, inalò idrogeno. Sfortunatamente, egli non sapeva che in certe proporzioni coll'aria, l'idrogeno diventa esplosivo; la fiamma produsse un'esplosione così terrificante che il malcapitato corse verso uno specchio per vedere se mai gli restasse ancora qualche dente.

All'epoca, nessuno aveva idea di che cosa fosse l'aria, e si continuava a pensare come Aristotele (384-322 a.C.) che l'aria fosse uno dei quattro elementi costitutivi di tutta la materia. Insoddisfatto di questa situazione, ma nell'impossibilità di fornire un quadro migliore, Boyle scrisse *The sceptical chymist* (nella dizione moderna *The skeptical chemist*, ossia il chimico scettico).

In quest'opera, Boyle rifiutò di credere che gli elementi fossero solo quattro, riconoscendo tuttavia di non avere prove sperimentali per proporre un elenco. In questa sua capacità di limitarsi sta la sua grandezza. Oggi sappiamo che gli elementi sono più di 105. Quando morì, lasciò a Newton una polvere magica capace di trasformare il mercurio in oro, estrema sua espressione di alchimista. Tuttavia la Royal Society, di cui faceva parte, il cui giornale *Philosophical Transactions* è oggi quello di più antica data (1665), fu fondata per diffondere in Inghilterra e in tutta



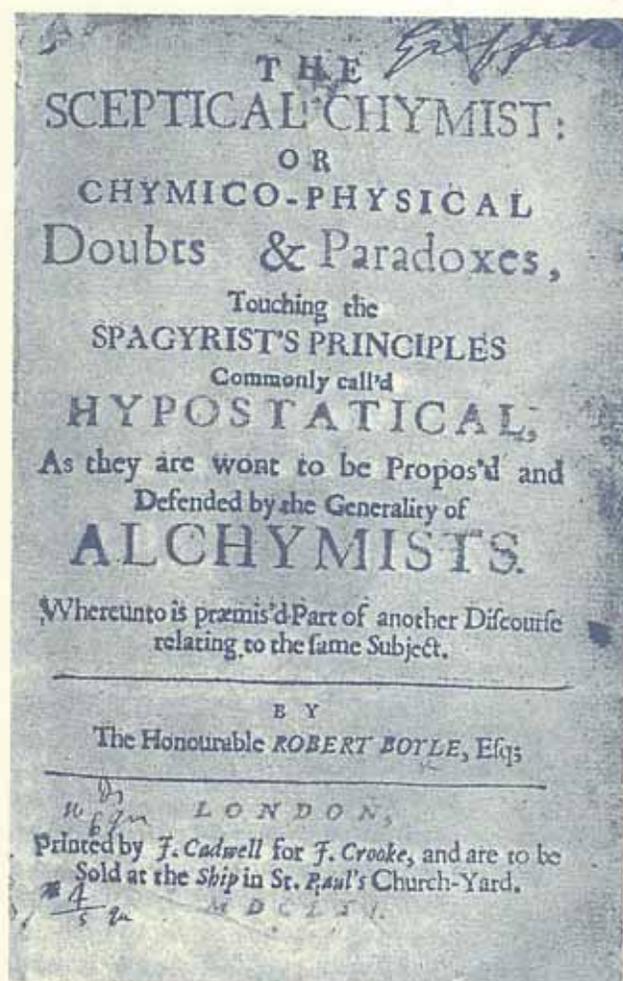


Fig. 1 - *The Sceptical Chymist*, di Robert Boyle

Europa le scoperte e le idee nuove come le sue. Boyle lasciava ai posteri il compito di capire che cosa fosse l'aria giacché era convinto che non era un elemento. Lasciava anche la sua legge, ma non avrebbe mai sospettato che, due secoli più tardi, qualcuno avrebbe anche spiegato il vero significato di $PV = K$.

L'onore di respirare ossigeno puro

Doveva passare ben più di un secolo, prima che J. Priestley (1733-1804) nel 1774 preparasse ossigeno puro riscaldando ossido mercurico, e capisse immediatamente che quello era il gas capace di sostenere la combustione. Anche lui aveva una candela accesa sul banco e osservò che essa dava una luce brillante col nuovo gas. Partì per la Francia dove incontrò Lavoisier allo scopo di parlare dell'aria e gli capitò di dire alludendo all'ossigeno: "Finora solo io e due

topi abbiamo avuto l'onore di respirarlo".

A Leeds, Priestley abitava vicino a una birreria dove le fermentazioni generavano grandi quantità di anidride carbonica. Egli cominciò a studiare questo gas e notò che si scioglieva nell'acqua, la quale diventava più gradevole da bere, e così inventò la soda water e fu premiato con una medaglia della Royal Society. Questa sua invenzione fu per lui fonte di reddito, e è tuttora alla base delle attività industriali che producono bevande gassate. Un'altra sua invenzione che dura tuttora è la gomma per cancellare. Una sua scoperta più sofisticata fu l'ossido nitrico, formula NO, che da pochissimi anni sappiamo essere di enorme importanza in biochimica, tanto da essere titolo di una rivista scientifica recente. Lo studio della respirazione fu da lui costantemente curato.

Fondò la Società della Luna (si riuniva durante le notti di luna piena, unica illuminazione notturna) frequentata anche da Erasmus Darwin dotto zoologo, nonno di Charles Darwin, e da James Watt, colui che fece diventare economicamente valida la macchina a vapore appena costruita da Savery e Newcomen.

Perseguitato anche lui per motivi politici e religiosi al punto che gli venne distrutto il laboratorio, Priestley si trasferì negli Stati Uniti, dove ricostruì privatamente il suo laboratorio e scoprì il monossido di carbonio (gas letale che brucia generando una fiamma blu).

Nel 1874, un secolo dopo l'isolamento dell'ossigeno, i suoi ammiratori riuniti presso la sua tomba in Pennsylvania, per onorarne la memoria decisero di fondare l'American Chemical Society, oggi la più prestigiosa società chimica, che possiede e elabora il più grande archivio di dati chimici, noto come *Chemical Abstracts*.

I dogmi aristotelici finalmente smentiti

Anche Antoine Lavoisier (1743-1794) finanziò personalmente le proprie ricerche. A Parigi, sposò la tredicenne M.A. Paulze che lo assistette in laboratorio negli studi sul metabolismo e sulla respirazione, con dedizione e passione, tanto che non fece storie quando egli bruciò dei diamanti focalizzandovi la luce solare negli esperimenti sulla combustione. Non tutte le mogli chiuderebbero un occhio su cose del genere.

Giunte notizie circa la sintesi dell'acqua da idrogeno e ossigeno, egli la confermò sperimentalmente, facendo passare vapore attraverso una canna di fucile rovente e raccogliendo idrogeno e ossido di ferro. L'acqua era stata decomposta in un gas elementare (idrogeno) e in ossigeno (fissato dal ferro come ossido, ossia ruggine).



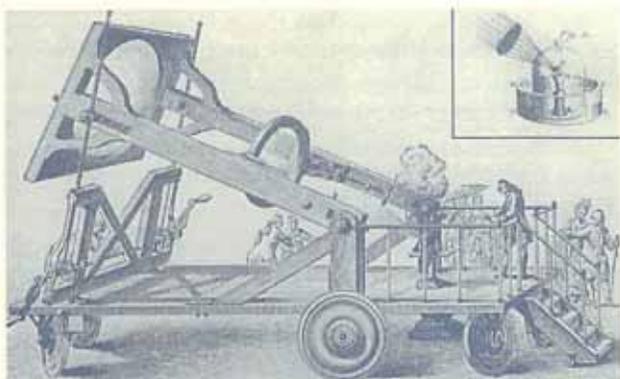


Fig. 2 - La grande lente e la campana di vetro con le quali Lavoisier condusse le esperienze sulla natura dei prodotti di combustione del diamante. Il gas prodotto si rivelò identico a quello derivante dalla combustione del carbone: esso era l'aria fissata, cioè anidride carbonica.

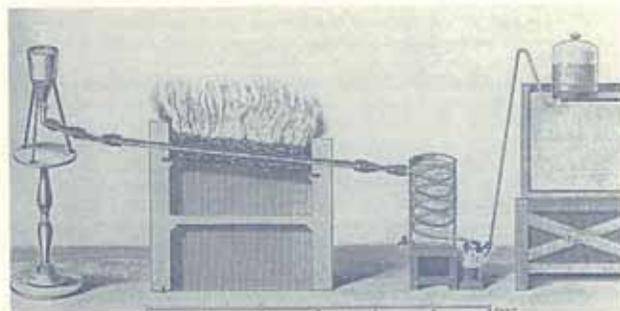


Fig. 3 - Apparato di Lavoisier per decomporre l'acqua in una canna di fusile, riscaldata al calor rosso. L'ossigeno si combina col ferro della canna, rendendola fragile e l'idrogeno viene misurato nella campana di raccolta.

Finalmente la prova sperimentale richiesta da Boyle era raggiunta e i dogmi aristotelici erano smentiti: l'acqua non era un elemento. Sfortunatamente nell'ambito scientifico Lavoisier si scontrò con J. P. Marat (1743-1793) un medico che si era messo in polemica con A. Volta, si era contrapposto a I. Newton, e pretendeva di sostenere dottrine opposte a quelle di A. Lavoisier; Marat esordì poi nella sociologia proponendo che "gli ottocento alberi dei giardini delle Tuileries dovevano essere trasformati in forche", per arrivare poi a programmare l'uccisione di 270.000 nemici dell'*égalité*.

Marat raccomandò a Robespierre di fare ghigliottinare Lavoisier malgrado i suoi meriti palesi nel miglioramento della polvere da sparo, e nell'adozione del sistema metrico: due argomenti cari alla rivoluzione francese. La moglie di Lavoisier, messa di fronte a ricatti sessuali, attaccò spavalidamente i persecutori. Ormai nessuno avrebbe più fer-

mato l'iter verso la ghigliottina, nemmeno Carlotta Corday che uccise Marat definendolo un mostro. L'assassinio legalizzato di Lavoisier avvenne nel 1794; movente gelosia scientifica. Il *Traité de Chimie* di Lavoisier, pubblicato nel 1789, elencava 32 elementi.

I chimici italiani completarono l'opera di Boyle

Amedeo Avogadro (1776-1856), avvocato torinese, affascinato dagli studi di Alessandro Volta (1745-1827), annunciò una legge che rimase in penombra per un po' di tempo; essa, stampata anche su un francobollo commemorativo italiano del 1956, dice che "Volumi uguali di gas, nelle stesse condizioni di temperatura e pressione contengono uguale numero di atomi."

La legge di Boyle divenne $PV = nRT$, dove n è il numero di moli, R è la costante dei gas, T è la temperatura. Quindi la K di Boyle era funzione di n .

La mole (espressione collettiva come paio o dozzina) era il nuovo concetto presentato da Avogadro e sarebbe poi servita come base del calcolo stechiometrico chimico. Il numero di Avogadro, 6×10^{23} , è il numero di atomi presenti in una mole. Per avere una vaga idea di quanto sia grande, è stato calcolato che i granelli di riso del raccolto mondiale di questo mezzo secolo sono appunto circa 6×10^{23} . Lo stesso numero di atomi si chiama mole e è presente in 1 grammo di idrogeno, come pure in 35 grammi di cloro.

L'importanza della legge e del numero di Avogadro fu perorata con poco successo da Stanislao Cannizzaro (1828-1910) al Congresso di chimica di Karlsruhe nel 1860. Tuttavia egli distribuì un documento durante la chiusura del Congresso.

Uno di coloro che lo lessero durante il viaggio di ritorno in Russia era Mendeleev (1834-1907). La lezione di Boyle riformulata da Cannizzaro come *Ommia in mensura et numero et pondere* (tutto va espresso in unità di misura, numeri e pesi) stava facendosi strada. Grazie alle sue misure ponderali, Mendeleev stava scrivendo la tavola periodica degli elementi. Anche lui sarebbe poi stato perseguitato con la perdita della cattedra universitaria.

I gas inerti presenti nell'aria

Alla fine del 1898 Pierre Curie (1859-1906) e sua moglie Marie Skłodowska (1867-1904) scoprirono il polonio e il radio. L'attività di Marie Skłodowska è formidabile non soltanto per essere lei una delle rare donne scienziate del tempo, per essere stata insignita del premio Nobel, e per aver sacrificato la salute per la scienza, ma perché ella immaginò e riuscì a far attraversare l'Europa a un vagone



carico di sassi a scopo di ricerca scientifica.

Colpisce il parallelo con le esplorazioni lunari: negli anni 1970 molti detrattori denigrarono lo sbarco sulla Luna e la raccolta delle pietre lunari, senza prevedere che da quelle attività sarebbero venuti i telefonini, i computer e internet. Così, dalle attività di Marie Skłodowska vennero le unità radiologiche mobili che ella organizzò durante la 1ª guerra mondiale, e si sviluppò la radiologia medica.

Dai minerali fatti arrivare dalla Boemia Marie Skłodowska riuscì a isolare elementi sconosciuti, e fece l'estrazione chimica dei vari metalli, principalmente uranio. Nel 1903 vari laboratori europei dimostravano che la radioattività è dovuta a disintegrazione dell'atomo, e a emissione di particelle e energia. La più grossa di tali particelle, detta alfa, risultò essere nientemeno che un nuovo gas, l'elio, che Mendeleev aveva indicato con un punto interrogativo nella sua Tavola: esso, con gli altri gas inerti, completava la composizione dell'aria.

A. D. 2000, fine del millennio

La maggioranza delle persone non sa che cosa sia l'aria e quanto sia importante la respirazione. Per tutti i secoli dai tempi di Boyle, ci si è avvelenati con l'uso del tabacco da fumo, e si continua, nonostante tutto. Gli industriali hanno scaricato e continuano a scaricare nell'aria ogni genere di rifiuto gassoso. I motori consumano enormi quantità di ossigeno e scaricano anidride carbonica, generando l'effetto serra (surriscaldamento atmosferico). La deforestazione e la desertificazione sottraggono territorio ai boschi e alle foreste, produttori di ossigeno. L'uso insensato di composti volatili di sintesi ha impoverito la riserva di ozono, dando via libera alla penetrazione di micidiali radiazioni solari ultraviolette. Il fallimento della recente conferenza internazionale sull'atmosfera e sul clima dimostra che poco possono gli scienziati quando i politici sono contrari.

Il neo-vandalismo comprende l'incendio dei boschi e delle foreste; il più miserabile dei criminali, disponendo di un solo fiammifero, oggi si diverte distruggendo patrimoni comuni e risorse biologiche. Il corpo umano ha bisogno dell'ossigeno atmosferico, ma ben pochi si rendono conto che esso non può sopravvivere in buona salute in un'atmosfera inquinata.

Un ammiratore di Robert Boyle

Nell'Agosto del 1967, all'aeroporto di Malpensa (Varese) ritornava dagli Stati Uniti un giovane professore con la sua giovanissima moglie e primogenita, dopo cinque anni di ininterrotta attività di ricerca e insegnamento presso pre-

stigiosi Laboratori come l'Oak Ridge National Laboratory, la Sherbrooke University e la Cornell University. L'Università di Bologna gli offrì il corso di *Storia della Dottrina Chimica Inorganica*, dalle cui dispense deriva idealmente questo articolo. Egli si espresse per i dipartimenti piuttosto che gli Istituti monocattedra, per il libero accesso degli studenti alle biblioteche, per l'iscrizione alle Facoltà indipendentemente dalla maturità conseguita, per la verifica scritta del rendimento degli studenti, per la pubblicità dei verbali e dei bilanci, e anche contro il fumo in aula. Tutte idee anticipatrici, che avrebbero trovato realizzazione in leggi e decreti negli anni successivi.

Nel 1969 egli divenne Libero Docente in Radiochimica Applicata, titolare di Chimica Analitica Quantitativa nella Facoltà di Scienze e incaricato di Chimica nella Facoltà di Medicina. Nel 1970 riceveva un ulteriore incarico all'Università di Ancona, primo professore, cronologicamente, a portare a Ancona la ricerca biochimica, con inedite prospettive orientate verso i biopolimeri e i biomateriali. Di Robert Boyle ha sempre ammirato e condiviso lo scetticismo. La sua firma è qui sotto.

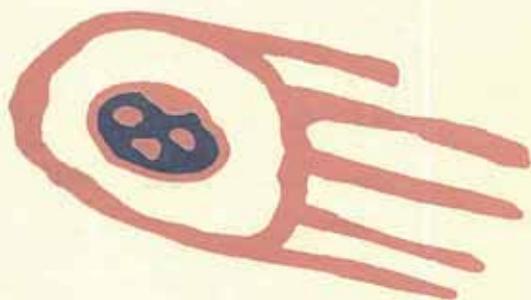
Riccardo Muzzarelli

Ringraziamenti

Ringrazio i colleghi Prof. E. Bertoli e Prof. G. Littarru per l'incoraggiamento dato nella preparazione della lezione e dell'articolo.

Bibliografia

- C. Cobb and H. Goldwhite, *Creations of fire*. Plenum, New York, 1995.
- R. Taton, *Histoire Générale des Sciences*, Vols. 1-4, Presses Universitaires de France, Paris, 1967.
- R. Fulop-Miller, *Capitani, fanatici e ribelli*, Mondadori, Milano, 1936.
- A. Spinosa, *La saga dei Borgia*, Mondadori, Milano 1999.
- J. I. Solov'ov, *L'evoluzione del pensiero chimico dal 1600*, Mondadori, Milano, 1976.
- R. Jungk, *Gli apprendisti stregoni*, Einaudi, Torino 1958.
- R. Muzzarelli, *Chimica generale moderna*, Piccin, Padova, 1984.





I NUOVI DOCENTI

**Prof. Rocco ROMANO**, *Anestesia e Rianimazione*

Nato a Vibo Valentia l'11 marzo 1949. Nel 1973, ha conseguito la Laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi "La Sapienza" di Roma. Si è quindi specializzato in Anestesia e Rianimazione (Università "La Sapienza", Roma, 1976) e, successivamente, in Cardiologia (Università "Gabriele D'Annunzio", Chieti, 1984).

Nel 1975 gli è stato conferito un Assegno di formazione scientifica e didattica nel raggruppamento disciplinare di Anestesia e Rianimazione, previsto da regolare concorso, bandito nell'Anno Accademico 1973/74 dal Ministero della Pubblica Istruzione, conferimento che gli ha garantito la nomina a Ricercatore Universitario Confermato, attribuitagli il primo agosto 1980.

Il Prof. Romano, che nel 1984 conseguiva la idoneità nazionale a Primario ospedaliero di Anestesia e Rianimazione, è stato allievo dei Professori Alessandro Gasparetto e Paolo Pietropaoli, dai quali ha ricevuto incarichi di via via maggiori responsabilità organizzative e di coordinamento nei campi disciplinari di competenza presso diversi Istituti di Chirurgia generale e specialistica dell'Università "La Sapienza", nel locale Pronto Soccorso e presso il Centro di Rianimazione, oltre che nell'annesso Centro di Elettrostimolazione Cardiaca. Dal 1990 al 31 ottobre 2000, è stato responsabilizzato, tra l'altro, del gruppo operatorio della Clinica Otorinolaringoiatria.

In questi anni, il Prof. Romano ha maturato una insostituibile esperienza clinica sia nel quotidiano lavoro di sala operatoria, sia nella preparazione degli operandi e nel loro trattamento post-operatorio, sia nelle corsie di degenza dei vari Istituti chirurgici e medici frequentati, sia infine accudendo i pazienti ricoverati nei reparti di Rianimazione e Terapia Intensiva Cardiologia.

Contestualmente alla formazione clinica, il Prof. ROMANO ha completato la sua preparazione didattica, insegnando Anestesia e Rianimazione presso Scuole dirette a fini speciali, Scuole di Specializzazione, Corsi di Diploma Universitario e il Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia dell'Università "La Sapienza". Anche in questo campo, il Prof. Romano ha affermato le sue capacità, che, peraltro, si sono sempre più affinate e perfezionate grazie a frequenti partecipazioni in veste di relatore a riunioni, seminari, simposi, congressi nazionali e internazionali.

La sua produzione scientifica è vasta (oltre 140 pubblicazioni) ed eclettica e comprende lavori a stampa, capitoli di libri, monografie, etc., ma meritano soprattutto di essere segnalate le sue indagini sui trapianti sperimentali d'organo, sugli effetti cardiocircolatori di diversi farmaci e tecniche di anestesia, sulla anestesia in otorinolaringoiatria e in chirurgia maxillo-facciale, sul coma e sulla sofferenza cerebrale post-anossica, nonché sui metodi più sofisticati di valutazione del grado di compromissione neurologica, presente in simili casi, e sulle più aggiornate misure di rianimazione. I suoi studi, pertanto, testimoniano un deciso orientamento nel campo della anestesia clinica in chirurgia generale e specialistica e spaziano fino alla terapia intensiva e all'emergenza rianimativa.

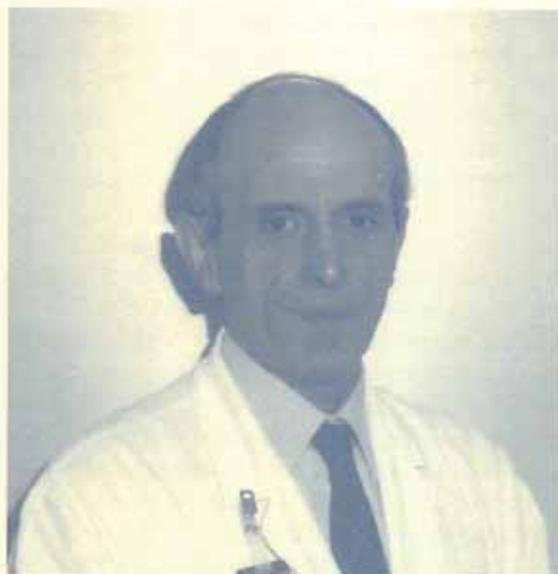
La completa maturazione clinica, scientifica e didattica del Prof. Romano si è concretizzata, infine, con il successo nel concorso a posti di Professore Universitario di prima fascia di Anestesia e Rianimazione che, bandito nel 1992, è giunto a conclusione nel settembre 2000. Dall'1-1-2000, il Prof. Romano, è stato chiamato a far parte dei Professori dell'Università di Ancona, dove attualmente gli è affidata la Cattedra di Anestesia e Rianimazione nel Corso di Laurea in Odontoiatria e Protesi Dentaria.

Invito

Con l'obiettivo di costituire per tutti un punto d'incontro e un'occasione di dialogo, Lettere dalla Facoltà è aperto alla collaborazione di tutti i Docenti e Discenti della Facoltà e di tutti coloro interessati ai problemi della formazione e della ricerca nell'ambito delle Professioni sanitarie.

La Redazione è pertanto lieta di ricevere e pubblicare Lettere al Preside, notizie di eventi culturali, risultati di ricerche, proposte e tutto quanto sia pertinente alla vita di Facoltà





Prof. Gian Marco GIUSEPPETTI, Radiologia

Nato a Camerino (MC) il 21.04.1950.

Laureato a Perugia nel 1974; Specializzato in Radiologia alla Scuola modenese del prof. M. Lenzi (1978) ed in Anatomia Patologica con il Prof. G.M. Mariuzzi (1988).

Assistente Radiologo presso l'Ospedale Regionale di Ancona dal 1976 quindi Aiuto del Servizio di Radiologia convenzionato con l'Università degli Studi di Ancona dal 1986.

Laureato addetto alle esercitazioni presso la Cattedra di Radiologia dal 1979; professore a contratto con insegnamento di Radiologia nel Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia e nelle Scuole di Specializzazione in Ostetricia e Ginecologia, Ematologia ed Oncologia dal 1984-1985.

Consigliere della Sezione di Studio della Senologia nel quadriennio 1983-87 e successivamente rieletto nel quadriennio 1991-1995.

I principali campi di interesse, assistenziale e scientifico, sono l'ecografia e la senologia; su tali argomenti, e più in generale sulla radiologia gastro intestinale e genito urinaria, è autore di più di 260 pubblicazioni scientifiche su riviste nazionali ed estere, di 14 monografie edite da case editrici italiane ed americane ed inoltre di circa 90 riassunti o *abstract* inerenti le sue partecipazioni a manifestazioni scientifiche.

E' docente ufficiale della Scuola Italiana di Senologia diretta dal prof. U. Veronesi nell'ambito della quale è stato ripetutamente direttore dei corsi di diagnostica senologica.

E' direttore permanente dei Seminari di Ecografia della mammella organizzati dalla Scuola Italiana di Senologia in collaborazione con la SIRM.

Fa parte del Consiglio Scientifico della Scuola Italiana di Senologia.

Fa parte del Comitato Scientifico della rivista di *Ecografia Ultrasuono diagnostica* Ed. Ghedini, Milano.

Fa parte del Comitato Scientifico della rivista internazionale *EIDO Eleota* Ed. Idelson, Napoli.

E' membro del Comitato di Redazione della rivista *Attualità in Senologia* Scientific Press, Firenze e ne cura il settore di Radiologia.

E' revisore della rivista sociale della SIRM: *La Radiologia Medica*

E' membro del Comitato di Redazione di *La Radiologia Medica*.

E' membro del Gruppo di Studio dell'Istituto Superiore di Sanità nei *Controlli di qualità in Mammografia*.

Ha coordinato molteplici studi multicentrici di rilevanza nazionale sull'*Applicazione della RM in Senologia* e sull'*Ecografia nella diagnosi delle neoplasie mammarie non palpabili*.

E' stato responsabile nazionale del Programma Dose-Qualità promossa dal Ministero della Sanità nel 1986-1989.

Ha eseguito *stages* formativi presso istituti italiani e stranieri, in particolare a Parigi (Hopital Cochin e Hopital Broussais), all'Ospedale di Besancon (Prof. F. Weill) e a Monaco (Dipartimento MR del Klinikum Grosshadern der Universitat, Prof. J Lissner).

Ha svolto relazioni su invito in più di 250 manifestazioni scientifiche in Italia e all'estero fra cui Londra Imperial College; Parigi XVII Congresso Internazionale di Radiologia; Chicago RSNA; Vienna ECR 91 ed ECR 2000.

E' stato Docente ai Corsi Internazionali di RM progetto ERASMUS.

E' stato coordinatore regionale del programma *Dose e qualità in senologia* (DQM); ha organizzato 3 Congressi, 2 Seminari e 2 Corsi Avanzati sul Color Doppler.

E' stato Segretario generale del 37° Congresso Nazionale SIRM e Consigliere Nazionale della Società Italiana di Radiologia.

E' presidente della Sezione di Ecografia della Società Italiana di Radiologia.

E' professore associato di Radiologia dell'Università degli Studi di Ancona.

E' direttore della Unità Operativa di Radiologia Clinica dell'Azienda mista Ospedaliera Universitaria "Umberto I" di Ancona.



CORSI MONOGRAFICI
MARZO 2001

CORSO	DOCENTE	DATA	AULA
I ANNO			
BIOLOGIA, GENETICA E BIOMETRIA			
CM3 Probabilità e malattia: l'analisi della sopravvivenza	Prof.ssa F. Carle	9-16-23 Mar. / ore 8,30	A
CM5 Biologia e genetica delle malattie mitocondriali e lisosomiali	Prof. G. Principato	9-16-23 Mar. / ore 10,30	A
III ANNO			
PATOLOGIA E FISIOPATOLOGIA GENERALE			
CM17 Le patologie da amianto	Prof. A. Procopio	9-16-23 Mar. / ore 8,30	B
CM18 L'angiogenesi nei tumori e in altri processi patologici	Prof.ssa L. Possati	9-16-23 Mar. / ore 10,30	B
IV ANNO			
CHIRURGIA GENERALE E GASTROENTEROLOGIA			
CM29 Colestasi ed Itteri	Dott. G. Maccari	9-16-23 Mar. / ore 8,30	C
CM30 Chirurgia laparoscopica	Dott. A.M. Paganini	30 Mar.-27 Apr.-11 Mag. / ore 8,30	C
PATOLOGIA SISTEMATICA III			
CM31 Elettrocardiografia clinica	Prof. P. Russo	9-16-23 Mar. / ore 10,30	C
CM32 La malattia tromboembolica venosa	Prof. F. Alò	30 Mar. / 27 Apr. / 11 Mag. / ore 10,30	C
V ANNO			
ANATOMIA PATOLOGICA			
CM43 I tumori dell'età pediatrica	Prof.ssa M. Scarpelli	9-16-23 Mar. / ore 8,30	E
CM44 Linfomi dell'apparato gastro-enterico	Prof. I. Bearzi	30 Mar. / 27 Apr. / 11 Mag. / ore 8,30	E
CM47 Nevi cutanei	Prof. G. Bossi	9-16-23 Mar. / ore 10,30	E
MALATTIE DELL'APPARATO LOCOMOTORE			
CM48 Chirurgia vertebrale	Prof. F. Greco	30 Mar. / 27 Apr. / 11 Mag. / ore 10,30	E
PSICHIATRIA			
CM50 Elementi di psicoterapia	Prof. G. Borsetti	9-16-23 Mar. / ore 14,30	E
CM51 Indagini psico-biologiche	Dott. B. Nardi	30 Mar. / 27 Apr. / 11 Mag. / ore 14,30	E
VI ANNO			
CLINICA MEDICA			
M64 La decisione clinica basata sulle evidenze	Prof. G. Danieli	9-16-23 Mar. / ore 8,30	F
EMERGENZE MEDICO-CHIRURGICHE			
CM65 Anestesia	Dott.ssa E. Adrario	30 Mar. / 27 Apr. / 11 Mag. / ore 8,30	F
CM67 Laparoscopia d'urgenza	Prof. F. Felciotti	9-16-23 Mar. / ore 10,30	F
CM68 Coma metabolici	Dott. I. Testa	9-16-23 Mar. / ore 16,30	F
IGIENE E SANITÀ PUBBLICA			
CM69 Rischi igienico-sanitari in ospedale: aspetti epidemiologici e preventivi	Prof. M. M. D'Errico	30 Mar. / 27 Apr. / 11 Mag. / ore 10,30	F
MEDICINA DEL LAVORO			
CM72 Materiali sostitutivi dell'amianto	Prof. M. Governa	9-16-23 Mar. / ore 14,30	F
MEDICINA LEGALE			
CM73 Introduzione alla deontologia medica (riservato agli iscritti ai primi 5 anni)	Prof. D. Rodriguez	23-30 Mar. / 27 Apr. / ore 16,30	E
CM74 I fondamenti della psicopatologia forense e della criminologia clinica	Dott. M. Cingolani	30 Mar. / 27 Apr. / 11 Mag. / ore 14,30	F





Storia della Medicina

L'insegnamento di Storia della Medicina è parte integrante della formazione degli Studenti del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia ed è inserito nel programma quale Corso monografico del terzo anno; è inoltre Corso ufficiale per gli studenti del Diploma Universitario di Infermiere (3° anno) e del Diploma Universitario Ostetrica/o (3° anno). Per queste categorie di Studenti la frequenza sarà verificata e certificata.

L'insegnamento tuttavia è stato collocato nell'ambito della didattica interprofessionale perchè aperto a tutti, Studenti dei Diplomi, dei Corsi di Laurea, delle Scuole di Specializzazione, che ritroveranno nella storia del pensiero scientifico le radici da cui derivare il pensiero medico moderno.

Il programma, curato dal Preside e dal Prof. Italo D'Angelo, è qui di seguito riportato.

Storia della Medicina

Venerdì ore 12,45 - Aula D

Coordinatori

Prof. Tullio Manzoni, Prof. Italo D'Angelo

1° Forum - 9 Marzo 2001

Principi generali di Storia della Medicina, Storia del pensiero scientifico medico

Dalla medicina delle prime civiltà (Medicina dell'antico Egitto, Medicina in Mesopotamia, Medicina indiana, Medicina cinese) fino al 1600

- Concetto teurgico di medicina
- Concetto empirico di medicina
- Concetto di medicina umoralistica
- Concetto di generazione spontanea

2° Forum - 16 Marzo 2001

La medicina greca e romana
Ippocrate e Galeno
La Medicina araba

3° Forum - 23 Marzo 2001

La Medicina monastica
La Scuola Salernitana e quella di Montpellier
Le Università

4° Forum - 30 Marzo 2001

Il secolo d'oro delle Scienze Mediche: il 1600
Nascita della medicina moderna: la medicina scientifica

5° Forum - 6 Aprile 2001

La medicina nel '700-'800 e '900, fino alla medicina molecolare dei giorni nostri





GIOVANNI MUZZONIGRO

Istituto di Patologia
dell'Apparato Urinario
Università degli Studi di Ancona

Il Prof. Giovanni Muzzonigro dirige dal 1° Novembre 1998 come Direttore la Clinica Urologica dell'Università e come Responsabile la Divisione di Urologia dell'Azienda Ospedaliera Umberto 1° di Ancona, inizialmente con il titolo accademico di Professore Associato e dal 1° Ottobre 2000 come Professore Ordinario.

La Clinica Urologica, alla quale si associa la Divisione di Urologia, ha un *Curricula didattico, scientifico e assistenziale* allineato agli standards universitari europei ed alle linee di eccellenza assistenziale internazionali.

La Clinica Urologica è sede di riferimento della *didattica formale e integrativa*: nell'insegnamento di Urologia del Corso Integrato "Patologia Sistemica I" del IV anno dell'attuale Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia, nel Diploma Universitario per Fisioterapisti nel quale viene insegnata la patologia delle disfunzioni minzionali, nella formazione chirurgica degli Allievi della Scuola di Specializzazione in Urologia di 5 anni, nel Dottorato di Ricerca in Oncologia Urologica, nel Corso di Perfezionamento sulla "Biologia e Terapia Medica e Chirurgica delle Neoplasie Vescicali", è sede inoltre del Centro Interdipartimentale di Ricerca "Incontinenza Urinaria e Pavimento Pelvico" al quale afferiscono altri prestigiosi Istituti della Facoltà di Medicina e Chirurgia di Ancona.

La Didattica Urologica è inoltre presente in numerose Scuole di Specializzazione e viene praticata con uno stage in Clinica Urologica comprendente la didattica teorica, teorico-pratica ed interattiva.

La Clinica Urologica inoltre, usufruisce di mezzi *multimediali* per una didattica a distanza con *Teleconferenze* consentendo un aggiornamento in *real time* con Colleghi italiani e stranieri. E' sede dei Programmi Socrates con l'Università di Bonn e di Atene con scambi culturali di Docenti e di Allievi del Corso di Medicina e Chirurgia e della Scuola di Specializzazione. Gli scambi di didattica e ricerca sono programmati per le neoplasie vescicali con la Clinica Urologica di Bonn, per le disfunzioni minzionali con la Clinica Urologica di Atene.

La *Ricerca Scientifica* viene considerata in Clinica Urologica l'asse portante della didattica e dell'assistenza tanto da ispirare un logo con tre anelli olimpici. La Ricerca è ben radicata nelle tradizioni della Clinica Urologica ed ispirata dal Prof. Mario Polito che è il fondatore dell'Urologia Universitaria di Ancona.

Le Linee di Ricerca in Oncologia Urologica sono nate alcu-

ni decenni fa' ed oggi si sono modernizzate ed aggiornate con il progredire delle conoscenze e delle tecniche laboratoristiche in biologia molecolare per lo studio delle neoplasie della prostata, della vescica, del rene e del testicolo, che richiedono anche il ricorso a tecniche di colture cellulari e di tipizzazione cellulare. Il marker che viene studiato nei laboratori di biologia molecolare è l'Urokinasi per le neoplasie della vescica; esso viene anche correlato con le caratteristiche cliniche e patologiche delle neoplasie.

Di particolare interesse sono le ricerche sulle neoplasie della prostata che sono rivolte alle metodologie di screening della popolazione maschile (le più efficaci e le meno costose) ed alle tecniche di biopsia a mapping della prostata che devono essere tali da consentire la maggiore probabilità di rilevare la presenza della neoplasia. Vengono inoltre studiate le implicazioni

cliniche della Prostatectomia Radicale e della terapia neoadiuvante sulla qualità della vita e sulla sopravvivenza. Gli interessi scientifici sono rivolti allo studio delle neoplasie del rene in termini di diagnosi precoce e di correlazione con la tipizzazione patologica della neoplasia.

In particolare vengono studiate ed analizzate le procedure di rimozione chirurgica della neoplasia con eventuale conservazione del rene residuo oltre alle nuove tecniche mininvasive per neoplasie di piccole dimensioni.

La Ricerca in Clinica Urologica presenta altre sfaccettature anch'esse di particolare interesse prospettico, vale a dire le metodologie di prevenzione e terapia delle patologie urologiche responsabili di infertilità, la fisiopatologia e la terapia delle Disfunzioni Erettile, nonché lo studio delle Disfunzioni Minzionali e dell'Incontinenza Urinaria sulle

Clinica Urologica

Istituto di Patologia dell'Apparato Urinario

Clinica Urologica

Farmacologia

- Divisione di Urologia
- Scuola di Specializzazione in Urologia
- Dottorato di Ricerca *Oncologia Urologica*
- Centro Interdipartimentale di Ricerca *Incontinenza Urinaria e Pavimento Pelvico*
- Corso di Perfezionamento *Biologia e Terapia Medica e Chirurgica delle Neoplasie Vescicali*

Tab. 1 - Configurazione della Clinica Urologica e dell'Istituto di Patologia dell'Apparato Urinario





quali vengono profuse numerose energie di ricerca e di investimenti, potendo comunque ricavarne vantaggi in termini di ricerca e di terapia, come per la Neuromodulazione delle Radici Sacrali.

Considerata l'elevata incidenza dell'Incontinenza Urinaria, che è dovuta a cause differenti ed è presente in tutte le fasce di età ed in entrambi i sessi, e considerato che frequentemente l'incontinenza urinaria è il sintomo di una patologia più complessa legata alla fisiopatologia del Pavimento Pelvico, la Clinica Urologica è stata promotrice della costituzione, con il contributo di più Istituti della nostra Facoltà Medica e con decreto del Magnifico Rettore, del Centro Interdipartimentale di Ricerca "Incontinenza Urinaria e Pavimento Pelvico" di cui è Direttore Scientifico il Prof. Giovanni Muzzonigro. La Ricerca si avvale in Clinica Urologica di procedure di diagnostica clinica strumentale endoscopica come la cistoscopia con 5-ALA che consente il rilievo ed il prelievo biotipico di aree vescicali a maggiore rischio di neoplasia; si arricchisce inoltre della Ricerca prodotta dal Dottorato in Oncologia Urologica, coordinato dal Prof. Mario Polito, avvalendosi del lavoro di una Dottoranda che esegue ricerche nell'Istituto di Anatomia Patologica di Ancona afferente al Dottorato.

I risultati della Ricerca vengono accettati in prestigiosi Congressi Internazionali; i più meritevoli vengono pubblicati sulle più importanti Riviste Scientifiche Internazionali. La Clinica Urologica afferisce all'Istituto di Patologia dell'Apparato Urinario (Direttore Prof. Giovanni Muzzonigro) di cui fanno parte la Scuola di Specializzazione in Urologia, il Dottorato di Ricerca in "Oncologia Urologica", il Centro di Ricerca "Incontinenza Urinaria e Pavimento Pelvico", il Corso di Perfezionamento "Biologia e Terapia Medica e Chirurgica delle Neoplasie Vescicali".

La Clinica Urologica è coinvolta, a vario titolo, in numerose Società Scientifiche Nazionali ed Internazionali come la Società Italiana di Urologia, la Società Italiana di Andrologia e la sua Sezione Marche - Emilia Romagna - San Marino, la Società Italiana di Urologia Oncologica, la Società Europea di Urologia, l'Associazione Americana di Urologia e di Endo-Urologia; come Referee a Riviste Scientifiche Nazionali ed Internazionali, come Urologia Internationalis, Archivio Italiano di Urologia e Andrologia, Urodinamica, Giornale Italiano di Andrologia.

La Clinica Urologica si considera molto attiva negli scambi di esperienze cliniche e di ricerca con Cliniche Universitarie Europee ed Americane, promuovendo stages all'estero dei suoi Ricercatori e Specializzandi. Molto utili si sono rivela-

ti gli scambi con le Cliniche di Urologia di Londra, Innsbruck, St. Louis, Boston, New York, Bonn, Köln, Monaco, Wuppertal e Stoccolma.

La tipologia dell'Attività chirurgica della Clinica Urologica è impostata sull'*Eccellenza*.

Vengono eseguiti abitualmente interventi di Prostatectomia Radicale, Cistectomia Totale, Confezionamento di Neo-vescica Ileale Ortotopica Continente, Nefrectomia allargata per via addominale, Enucleo-resezione in ischemia fredda di neoplasie piccole del rene, Linfadenectomie di stadiazione e terapeutiche, Chirurgia in ischemia fredda della calcolosi complessa del rene, Crioablazione transperineale ecoguidata di neoplasie della prostata, Uretroplastiche, Impianto di Protesi Peniene Idrauliche, Chirurgia mini invasiva dell'Ipertrofia Prostatica Benigna e dell'Incontinenza Urinaria, Prelievo di reni da cadavere per trapianto, Laparoscopia e Lomboscopia, Chirurgia endoscopica e mini invasiva della calcolosi uri-

Tecniche Diagnostiche

- Biopsia della prostata con mapping ecoguidato
- Markers sierici e urinari delle neoplasie urinarie
- Stadiazione loco-regionale delle neoplasie con eco-color-power doppler
- Cistoscopia e biopsia con 5-ALA
- P.N.E. (neuromodulazione provvisoria delle radici sacrali)
- Diagnostica flussimetrica delle disfunzioni erettili

Tecniche Chirurgiche di Eccellenza

- Prostatectomia Radicale
- Crioablazione transperineale ecoguidata delle neoplasie della prostata
- Cistectomia totale
- Neo vescica ileale ortotopica continente
- Nefrectomia allargata con accesso transperitoneale
- Enucleoresezione delle neoplasie piccole del rene
- Chirurgia in ischemia fredda della calcolosi complessa del rene
- Linfadenectomia
- Laparo - Lomboscopia
- Chirurgia mini-invasiva della prostata e dell'incontinenza urinaria
- Impianto di Protesi Peniene Idrauliche
- Uretroplastiche
- Neuromodulazione delle Radici Sacrali
- Video-endoscopia diagnostica e chirurgica

Tab. 2 - Tecniche Diagnostiche e Chirurgiche di Eccellenza





CLINICA UROLOGICA

RIUNIONI E CONGRESSI

na, Neuromodulazione delle Radici Sacrali. Ogni anno vengono eseguiti mediamente 1300 ricoveri e 900 interventi chirurgici. Nell'A.A. 1999-2000, la Clinica Urologica è stata contattata da 28.860 soggetti.

La Clinica Urologica ha impostato la sua attività assistenziale su 4 tematiche: l'Umanità, l'Evidenza, la Competenza, l'Aggiornamento ed afferisce con la Divisione di Urologia al Dipartimento assistenziale "Malattie dell'Apparato Genito-Urinario" dell'Azienda Ospedaliera "Umberto 1°" di Ancona.

Gli *Obiettivi* della Clinica Urologica per il 2001 sono: l'utilizzo di attrezzature multimediali per la didattica interattiva con altre Università e Scuole di Specializzazione Nazionali ed Internazionali, l'approfondimento delle Ricerche molecolari e cliniche sulle neoplasie, l'Ingegneria di tessuti in vitro, nuove tecniche e tecnologie per la diagnostica ed il trattamento delle patologie urologiche, scambi di esperienze con stages all'Estero e di Colleghi stranieri ad Ancona.

La Clinica Urologica si è fatta promotrice del "Focus on European Urology - 2° International Meeting in Urology" che si terrà ad Ancona dal 2 al 6 Luglio 2001 presso l'Aula di Ateneo dell'Università degli Studi di Ancona ed è onorata di aver consentito al Prof. Giovanni Muzzonigro di ricevere l'Onoreficenza del titolo di "Commendatore" della Repubblica Italiana.

Il Prof. Giovanni Muzzonigro desidera ringraziare a nome della Clinica Urologica il Prof. Mario Polito, il Magnifico Rettore dell'Università di Ancona Prof. Ing. Marco Pacetti, il Preside della Facoltà di Medicina e Chirurgia Prof. Tullio Manzoni, Il Direttore Generale dell'Azienda Ospedaliera "Umberto 1°" di Ancona Dott. Alfeo Montesi, per la fiducia accordatagli ed infine il Prof. Francesco Orlandi che su "Lettere dalla Facoltà" (Anno II n. 2 Febbraio 1999) espresse parole lusinghiere per la Scuola urologica anconitana e sentimenti di buon auspicio per il suo attuale rappresentante.
Sito Web: www.csi.unian.it/urology

Clinica di Endocrinologia

**Disturbi del comportamento alimentare
(Anoressia, bulimia ed obesità)**

mercoledì 14 / venerdì 16 febbraio 2001

Polo Didattico Torrette - Aula F
Ore 15.00/17.00

Clinica di Reumatologia

**Corso Nazionale di Formazione in Reumatologia
Qualità, efficacia e costi in Reumatologia**

Coordinamento Scientifico:

Prof. Walter Grassi - Dott. Fausto Salaffi

I modulo 8/10 febbraio 2001

Il modulo 22/24 marzo 2001

Centro Congressi Hotel Federico II
Via Ancona - 60035 Jesi (AN)

Informazioni più dettagliate sono disponibili
all'indirizzo: www.progressireumatologia.com

Segreteria Organizzativa:

Dott.ssa Maria Celeste Pennoni

Ufficio Formazione e risorse umane - ASL n. 5
Regione Marche - Via Gallodoro, 68 - 60035 Jesi (An)
Tel. 0731 534807 - Fax 0731 534833

Dott. Andrea Stancati

Clinica Reumatologica - Università di Ancona
Ospedale "A. Murri" - Via dei Colli, 52 - 60035 Jesi (An)
Tel. 0731 534132/28 - Fax 0731 534124

E-mail: stancati@freemail.it dre74@netscape.net

**International Consultation on the
Diagnosis of Noninvasive Urothelial Neoplasms**

May 11-12, 2001 in Ancona, Italy

Meeting venue

University of Ancona School of Medicine, New Premises,
Torrette, Ancona, Italy

Organized by

University of Ancona, Italy, and University of Virginia,
Charlottesville, Virginia

Topics to be discussed

- Urothelial papillary (exophytic) lesions
- Preneoplastic non-papillary lesions of the urothelium
- Molecular pathology and cytometry
- Detection methods other than morphology, molecular pathology, and cytometry

Satellite Workshop:

*Superficial bladder cancer: controversies on basic
and clinical research*

Organizing Committee and Information:

Rodolfo Montironi (Ancona, Italy)
r.montironi@popcsi.unian.it

David G. Bostwick (Richmond, VA, USA)
bostwick@bostwicklaboratories.com

PierFrancesco Bassi (Padua, Italy)
bassipf@ux1.unipd.it

Michael Droller (New York, NY, USA)
waters@vet.vet.purdue.edu





GIAN PAOLO LITTARRU

Istituto di Biochimica
Università degli Studi di Ancona

Il coenzima Q è una molecola di notevole, crescente interesse sia in biochimica che in medicina e viene logico spesso chiedersi come uno stesso composto possa ricoprire dei ruoli così apparentemente diversificati tra di loro. In questo mio breve editoriale cercherò di tracciare, almeno, a grosse linee, le sue caratteristiche e il suo significato nella biochimica cellulare ed extracellulare. Tali presupposti sono necessari per meglio inquadrare il suo ruolo più propriamente biomedico che tratterò nella seconda parte.

Nel 1957 Crane ed i suoi collaboratori⁽¹⁾, dell'Enzyme Institute di Madison, Wisconsin, isolarono un composto cristallino giallo, da mitocondri di cuore di bue. Tale composto, analizzato dal gruppo del Professor Folkers, risultò essere, da un punto di vista strutturale, 2,3-dimetossi-5-metil-6-decaprenil-1,4-benzochinone. Esso fu chiamato coenzima Q₁₀ (CoQ₁₀), poiché il suo ruolo biochimico è quello di un coenzima, di natura lipidica e collocato in una

Il Coenzima Q₁₀, dalla biochimica alla medicina clinica

posizione centrale nel metabolismo bioenergetico.

La lettera Q (chinone) sottolinea la sua natura chinonica e il numero 10 definisce il numero

di unità isoprenoidi nella catena laterale. Morton, che in quelli stessi anni pure isolò e studiò il coenzima Q presso l'Università di Liverpool, introdusse il nome di ubiquinone⁽²⁾, data la sua diffusione ubiquitaria nel regno animale. Coenzima Q₁₀ è il coenzima dell'uomo e di parecchi mammiferi; altre specie animali posseggono un coenzima Q con catena laterale più corta, a numero di unità isoprenoidi inferiore a 10. Parleremo quindi di ubiquinone, o coenzima Q, in termini generali e di CoQ₁₀ a voler indicare il coenzima Q presente nell'uomo. Come vedremo nel corso di questa trattazione il coenzima Q si trova nei sistemi biologici sia in forma ossidata, ubiquinone, che in forma ridotto, cioè ubiquinolo o idrochinone. Parlando per esempio del coenzima Q₁₀ ridotto potremmo usare la nomenclatura ubiquinolo-10. Gli studi condotti verso la fine degli anni 50 dal Dr. Crane e collaboratori presso l'Enzyme Institute della Università del Wisconsin, miravano a delucidare il meccanismo attraverso il quale i mitocondri sintetizzano l'ATP. Già da quelli anni si sospettava che tra la NADH deidrogenasi, il primo complesso della catena respiratoria mitocondriale, e i citocromi, come pure tra la succinatodeidrogenasi, il secondo complesso, ed i citocromi, che si trovano più

a valle nella catena respiratoria mitocondriale, esistesse una molecola essenziale per l'attività respiratoria cioè per il trasporto degli elettroni. Negli anni immediatamente seguenti alla scoperta del coenzima Q si fu in grado di dimostrare che il mitocondrio era in grado di catalizzare la riduzione del coenzima Q e la ossidazione del rispettivo idrochinone. Privando il mitocondrio del suo contenuto del coenzima Q, attraverso esperimenti di estrazione chimica, si riusciva ad abolire l'attività respiratoria del mitocondrio stesso. Tale attività poteva essere ripristinata allorché il coenzima Q veniva reincorporato nei mitocondri dai quali era stato estratto mediante solventi organici. Data l'essenzialità di questo coenzima ci si chiese naturalmente se esso avesse qualche caratteristica particolare, tale da farlo intervenire nel meccanismo che lega tra di loro il trasporto mitocondriale di elettroni e la formazione dell'ATP, il cui meccanismo di formazione costituiva in quel periodo un mistero. Negli anni successivi gli studi del Professor Peter Mitchell furono fondamentali nello stabilire il ruolo vitale del coenzima Q₁₀ nella catena respiratoria mitocondriale e nella fosforilazione ossidativa⁽³⁾. Tale ruolo è quello di un trasportatore mobile di atomi di idrogeno, che consistono in protoni più elettroni (H⁺ + e⁻). Si dice comunemente che agisca da "simporter" di protoni e di elettroni.

Il CoQ₁₀ è una molecola di dimensioni abbastanza grandi (è lungo circa 4 nm) con una forma allungata che lo fa assomigliare ad un serpente. Ad una estremità c'è un gruppo benzochinonico sostituito, che può esistere sia nella forma non idrogenata come chinone (rappresentato come Q), che nella forma idrogenata come chinolo (rappresentato come QH₂). Il CoQ₁₀ trasporta idrogeno (o protoni + elettroni), facendo la spola in un senso come Q e nell'altro come QH₂, tra i centri donatori di idrogeno e i centri accettori di idrogeno delle proteine che funzionano come

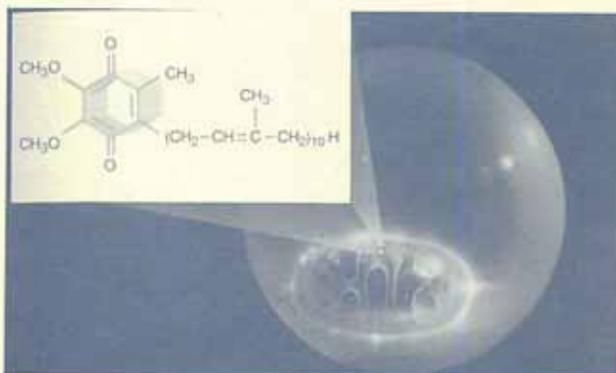


Fig. 1 - Formula di struttura del Coenzima Q₁₀ che è presente a livello di varie membrane endocellulari





enzimi nelle membrane delle creste mitocondriali della catena respiratoria. Queste membrane sono costituite da un doppio strato lipidico, con delle proteine enzimatiche che possiamo immaginare quasi conficcate in esso. La parte più interna di questo doppio strato è costituita dalle catene idrocarburiche, mobilissime. Dal momento che questa zona è altamente idrofobica essa costituisce un'efficace barriera che impedisce la libera diffusione di molecole idrosolubili, inclusi gli ioni H^+ , presenti da ambedue i lati della membrana. Le proteine enzimatiche restano inserite nella membrana perché la loro regione centrale, che è a contatto con la parte più interna, idrofobica, della membrana stessa, è formata da amminoacidi con catene laterali lipofile, mentre le due estremità che sporgono fuori dall'ambiente acquoso, da una parte e dall'altra della membrana, contengono numerosi amminoacidi idrofili. Il coenzima Q è quasi del tutto insolubile in acqua, ma è molto solubile nei lipidi, e per questo motivo sta nella parte più interna della membrana. Quindi, sebbene sia una molecola abbastanza grande, possiede un'alta mobilità in questo nucleo idrocarburico della membrana, e può diffondere facilmente sia da un versante all'altro sia lungo l'asse longitudinale della membrana stessa facendo la spola tra una proteina donatrice ed una proteina accettrice di idrogeni. Gli studi fondamentali, per i quali il Professor Mitchell è stato insignito del Premio Nobel, hanno consentito di accertare che il coenzima Q svolge una vitale funzione di accoppiamento tra il trasporto e la traslocazione di elettroni e il trasporto e la traslocazione di protoni attraverso la barriera osmotica costituita dalla doppia palizzata di idrocarburi delle creste mitocondriali. La fosforilazione dell'ADP ad ATP nei mitocondri è come un motore alimentato dal flusso di protoni attraverso la ATP sintetasi (ATPasi) della membrana delle creste mitocondriali, e questo flusso ha origine dal gradiente sostenuto dalla azione protomotrice, attraverso il cosiddetto ciclo Q, che il Prof. Mitchell illustrò inizialmente nel 1975⁽⁴⁾ e che recentemente è stato corroborato da ulteriori solide conferme sperimentali. Semplificando al massimo la nostra esposizione possiamo dire che esistono due centri (centro i e centro o), collocati verso l'interno e verso l'esterno della membrana, che permettono sostanzialmente la protonazione del Q da una parte e la deprotonazione dall'altra. Le caratteristiche di questa molecola che permettono di svolgere questa funzione risiedono nel fatto che quando, sul versante della citocromo c riduttasi, cede elettroni al citocromo c si deprotona "pompando" nello spazio intermembrane ioni H^+ . Questi protoni sono responsabili in buona parte del gradiente elettrochimico che fa funzionare la ATPasi.

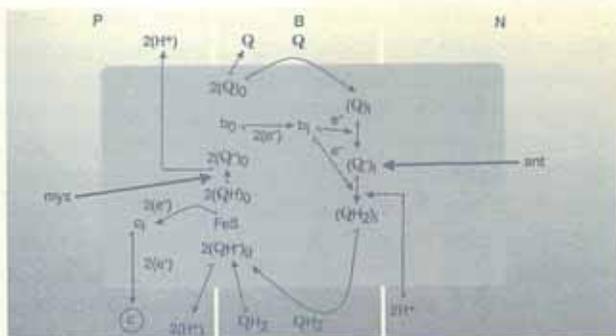


Fig. 2 - Schema del "Ciclo Q" secondo Mitchell. B è la barriera osmotica costituita dalla doppia palizzata di idrocarburi delle creste mitocondriali, nella quale il Coenzima Q10 diffonde facilmente nelle diverse direzioni

Contenuto del coenzima Q nei tessuti e nel plasma

Il Professor Karl Folkers dello Institute for Biomedical Research dell'Università di Texas, che alcuni anni prima aveva determinato la struttura chimica del coenzima Q10 isolato dal cuore bovino dimostrandone appunto l'identità col coenzima Q isolato del cuore umano, fu colpito dalla particolare abbondanza di questo coenzima al livello del miocardio e si chiese se potesse ricoprire un ruolo particolarmente importante in qualche patologia cardiaca. Esperimenti da noi condotti durante quegli anni avevano evidenziato che l'estrazione del coenzima Q dal mitocondrio mediante solventi chimici abolisce la respirazione, e che il trasporto elettronico può essere ripristinato reincorporando il coenzima Q nei mitocondri stessi. Ovviamente si trattava di esperimenti in vitro condotti su mitocondri isolati ma ci si chiedeva sin da allora se un deficit di coenzima Q potesse esistere al livello tissutale, anche se di entità magari non così drammatica come quella prodotta da estrazione chimica. Al fine di verificare queste ipotesi lavorai presso il laboratorio del Professor Folkers ad Austin per tre anni dal 69 al 1972, in stretto collegamento con alcuni centri clinici del Texas che ci fornivano biopsie di vari tessuti umani per saggiare lo "status" in coenzima Q. Così, in collaborazione con il Professor Denton Cooley del Saint Luke's Hospital in Houston, analizzammo circa 150 biopsie intraoperatorie di tessuto miocardico, isolando mitocondri da prelievi di atrio destro, e fummo in grado di dimostrare che esisteva un deficit di coenzima Q10 che mostrava una buona correlazione con l'entità di aumento della pressione atriale destra, che notoriamente è un indice di scompenso cardiaco. Il metodo da noi allora usato si basava sul dosaggio dell'attività enzimatica della succinatodeidrogenasi-coenzima Q riduttasi condotto sui mitocondri isolati





appunto da quelle biopsie intraoperatorie. In presenza di deficit mitocondriale di coenzima Q l'attività della succinato deidrogenasi era stimolabile dall'aggiunta di coenzima Q esogeno. I revisori di quei lavori accettarono come valido il metodo proposto; un analogo metodo era stato proposto, negli stessi anni, al fine di indagare un'eventuale deficit di vitamina B₆. In questo caso si esegue il dosaggio di un'attività enzimatica vitamina B₆ dipendente, quale l'attività transaminasica di un emolizzato eritrocitario, e si ripete il dosaggio dopo l'aggiunta della forma coenzimatica della vitamina B₆, cioè il piridossalfosfato. Nei soggetti che presentano un deficit di vit B₆ l'attività transaminasica è stimolabile dall'aggiunta di piridossalfosfato in vitro. Attraverso l'uso della stessa tecnica fummo in grado di ottenere risultati analoghi, che mostravano cioè un certo grado di deficit di coenzima Q10, nel miocardio di conigli in deficit di vit E¹¹ nel cuore di topi affetti da distrofia muscolare su base ereditaria¹⁰, nel quadricipite di pazienti affetti da distrofia muscolare¹⁰ e infine in mitocondri isolati dalla gengiva di soggetti periodontopatici¹⁰. Alcuni anni più tardi, nel 1984, mediante tecniche di analisi basate sull'uso del HPLC, fu possibile evidenziare su biopsie endomiocardiche che i pazienti in classe NYHA III e IV avevano un contenuto di coenzima Q più basso rispetto ai corrispondenti contenuti isolati da biopsie di pazienti in classe I e II^{11, 12}. Quindi un certo grado di deficit di coenzima Q è effettivamente presente, almeno in determinate patologie, e questo deficit potrebbe ragionevolmente costituire un razionale sulla base del quale tentare un approccio terapeutico con coenzima Q stesso. I motivi per questi diminuiti livelli di coenzima Q tessutali non sono del tutto spiegati, potrebbero avvenire sulla base di una rallentata biosintesi, o di un accelerato catabolismo del coenzima Q. Come vedremo in seguito, alcuni potenti farmaci ipocolesterolemizzanti, cioè le statine, agiscono su un'importante tappa della via biosintetica del colesterolo che, sino a quel punto, è ancora in comune con la biosintesi della catena isoprenoide del coenzima Q. Il coenzima Q ricopre anche un importante ruolo antiossidante e diminuiti livelli tessutali potrebbero dipendere da un'aumentato livello di stress ossidativo che conduce a un aumentato impegno del coenzima Q stesso sul versante antiossidante, con conseguente deficit. Occorre ora puntualizzare il perché un eventuale, seppur piccolo, deficit del coenzima Q possa avere drammatiche ripercussioni sull'efficienza della catena di trasporto mitocondriale dei elettroni. A tale livello il coenzima Q agisce come una molecola-substrato. La sua capacità di diffusione nella membrana fosfolipidica non appare essere un fattore limitante e la sua concentrazione è di solito

intorno alle 10 volte più alta rispetto a quella di altri componenti della catena respiratoria mitocondriale. Ciò nonostante tali concentrazioni non sono tali da saturare la catena respiratoria¹³, in altre parole, la concentrazione del coenzima Q nella catena respiratoria mitocondriale è intorno ai valori del Km del coenzima Q per quella attività enzimatiche. Siamo cioè in una zona nella quale un'eventuale piccola variazione di concentrazione del coenzima Q si ripercuote su una apprezzabile variazione di velocità della catena respiratoria. Essendo il coenzima Q in concentrazioni non saturanti per gli enzimi che interagiscono con il pool del coenzima Q stesso, la velocità enzimatica è complessivamente una funzione della velocità massima degli enzimi coenzima Q dipendenti ma anche della quantità totale di coenzima Q¹³. Quindi nonostante la concentrazione del coenzima Q a livello delle membrane sia piuttosto alta, la velocità della catena respiratoria dipenderà fortemente dalla concentrazione del coenzima Q e relativamente piccole variazioni nelle quantità di coenzima Q presenti nella membrana genereranno apprezzabili variazioni nella velocità della respirazione. Ne consegue che un'eventuale processo che conduca a un certo grado di deficit nella concentrazione mitocondriale del coenzima Q totale, o a una condizione nella quale il coenzima Q venga o eccessivamente ossidato, o eccessivamente ridotto, può condurre a una alterazione apprezzabile del rapporto QH₂/CoQ e questo può ragionevolmente inibire il movimento di protoni attraverso la membrana mitocondriale e la fosforilazione dell'ADP ad ATP. Tutto ciò può ovviamente avere serie conseguenze fisiologiche e cliniche. Questi che abbiamo esposto sono appunto i presupposti biochimici sulla base dei quali un ipotetico miglioramento dello status in coenzima Q mitocondriale, ottenibile attraverso somministrazione esogena, può condurre a un miglioramento della condizione stessa. Nel 1980 Nakamura dimostrò per primo, attraverso l'uso di coenzima Q10 marcato, che la somministrazione orale di ubiquinone nel ratto genera una incorporazione dello stesso a livello delle membrane mitocondriali cardiache¹³.

Proprietà antiossidanti del coenzima Q

Pochi anni dopo la scoperta del ruolo essenziale del coenzima Q nella fosforilazione ossidativa ci si rese conto che tale molecola era anche munita di proprietà antiossidanti. Una discussione dei meccanismi antiossidanti del coenzima Q presupporrebbe una breve introduzione sui concetti di meccanismi di produzione dei radicali, stress ossidativo e difese antiossidanti. Ci basta ricordare, in questa sede,





che gli stessi meccanismi bioenergetici che conducono alla trasduzione dell'energia a livello mitocondriale, pur avvenendo in modo estremamente controllato consentono per così dire, che una certa quota di ossigeno venga ridotta attraverso un meccanismo diverso da quello che classicamente porta alla formazione di acqua attraverso l'azione finale della citocromossidasi, consentendo la cosiddetta riduzione monovalente dell'ossigeno a O_2^- e la seguente formazione di specie reattive dell'ossigeno capaci di interferire con varie attività biologiche. La formazione di specie radicaliche e cioè insita nel cuore del metabolismo energetico stesso; questa comunque non è l'unica sorgente di radicali. Il metabolismo dei fagociti produce diverse specie radicaliche, importanti per la loro funzione battericida. Alcune importanti cause esterne come l'esposizione a raggi ultravioletti o a radiazioni ionizzanti costituiscono una rilevante sorgente di radicali. L'insulto ossidativo si attua classicamente in diversi momenti. Ci deve essere innanzitutto la formazione dei "primi" radicali, necessari perché si abbia l'insacco del processo che poi continua con la propagazione a catena. Le linee di difesa antiossidante si esplicano a diversi livelli, cioè prevenendo la formazione di radicali iniziatori e contrastando l'inizio e la propagazione a catena. Inoltre le nostre cellule possono intervenire anche con meccanismi che agiscono rimuovendo i prodotti del danno ossidativo riparando le molecole danneggiate. La dimostrazione che il coenzima Q è munito di proprietà antiossidanti è stata fornita tramite numerosi modelli sperimentali, in vitro e in vivo. Tali studi sono stati condotti su membrane artificiali, su organelli subcellulare isolati, su cellule in cultura, su organi isolati perfusi e su modelli clinici⁽¹⁴⁾. Ci si rese conto sin dagli anni in cui venivano iniziati tali esperimenti che è particolarmente la forma ridotta del coenzima Q, cioè l'ubichinolo, ad essere munito di proprietà antiossidanti, e tale azione si esplica attraverso un meccanismo di donazione di idrogeno. Da questo punto di vista l'ubichinolo agirebbe come un classico antiossidante fenolico, al pari della vit E. Gli antiossidanti biologici sono quindi composti che proteggono l'organismo contro i potenziali effetti dannosi di processi che causano un eccesso di ossidazione. Tali composti possono essere distinti in enzimatici e non enzimatici. Tra gli antiossidanti non enzimatici abbiamo essenzialmente due gruppi:

- 1) gli antiossidanti idrosolubili, come la vit C, i tioli, i flavonoidi e tipici composti fenolici;
- 2) gli antiossidanti liposolubili, come la vit E, i carotenoidi e il coenzima Q.

L'azione antiossidante del coenzima Q viene principalmente attribuita alla sua forma ridotta, cioè all'ubichinolo. È

stato dimostrato che il $CoQH_2$ è capace di ridurre la specie perferile che è una nota iniziatrice di insulto radicalico. Studi condotti in vitro mostrano chiaramente che l'ubichinolo possiede una reattività più alta di quella dell' α -tocoferolo verso i radicali qualora si operi in modelli di membrane fosfolipidiche. In solventi organici l'attività antiossidante dell' α -tocoferolo è invece in genere superiore a quella dell'ubichinolo. Tale reattività non dovrebbe in un certo senso sorprenderci, dal momento che l'ubichinolo possiede due "idrogeni reattivi" mentre l' α -tocoferolo possiede un solo idrogeno capace di reagire con i radicali dell'ossigeno⁽¹⁴⁾. Studi recenti hanno mostrato infine che il coenzima Q e la vit E, piuttosto che agire indipendentemente nel proteggere le membrane biologiche dall'attacco ossidativo, sono difatto integrati in un ciclo rigenerativo. Secondo questo schema, ormai provato, la vit E viene convertita in seguito all'attacco radicalico in tocoferoxil-radiale che è una forma inattiva di vit E; l'ubichinolo è capace a sua volta di reagire con il tocoferoxil-radiale rigenerando la forma attiva della vit E, e divenendo a sua volta Q ossidato. Tale meccanismo appare di particolare importanza perché anche a livello extramitocondriale sono stati identificati diversi meccanismi capaci a loro volta di ridurre nuovamente il Q ossidato alla sua forma ridotta. Studi del Professor Kishi e collaboratori hanno messo in evidenza il ruolo di una NADPH-coenzima Q reductasi citosolica, un'enzima responsabile per la riduzione non mitocondriale del coenzima Q. Tale enzima, come pure la DT-diaforasi e la NADH-CoQ reductasi dell'apparato del Golgi e delle membrane plasmatiche è responsabile per la riduzione citoplasmatica dell'ubichinone, cioè per la rigenerazione della forma attiva del coenzima Q⁽¹⁴⁾. Studi condotti recentemente nel nostro laboratorio hanno indicato che anche la forma ossidata del coenzima Q, cioè l'ubichinone, è munita di una certa attività antiossidante.

Coenzima Q, lipoproteine plasmatiche e aterosclerosi

L'arteriosclerosi rappresenta notoriamente una patologia di grande interesse, e i fenomeni biochimici che governano la genesi e la stabilità dell'ateroma vengono profondamente indagati; augurabilmente la migliore comprensione di certi meccanismi porterà pure a prevenire e contrastare meglio patologie di immenso rilievo sociale, come la ischemia coronarica e l'ictus cerebrale.

La ossidazione delle lipoproteine plasmatiche a bassa densità (LDL) rappresenta un'importante evento nel complesso fenomeno della aterogenesi. Infatti è stato dimostrato





che le LDL ossidate possiedono in vitro diverse attività potenzialmente pro-aterogeniche: tra queste includiamo un danneggiamento della funzione endoteliale, una attrazione dei monociti circolanti nello spazio subintimale e la promozione della formazione delle cellule schiumose, che rappresentano il nucleo costitutivo dell'ateroma stesso. Infatti, nel complesso scenario dello spazio sub-intimale le LDL che subiscono un danno ossidativo diventano riconoscibili dai cosiddetti "scavenger receptors" dei macrofagi, che fagocitano così grosse quantità di LDL ossidate diventando cellule schiumose. Una tale descrizione appare estremamente semplificata, ma ci consente di toccare l'importante tematica dei rapporti che intercorrono tra ossidabilità e ossidazione delle LDL e genesi dell'ateroma.

La vulnerabilità ossidativa delle LDL dipende essenzialmente dal grado di ossidabilità dei lipidi che le costituiscono e dalla dotazione in molecole antiossidanti. Per quanto riguarda l'importanza del tipo di acidi grassi presenti nelle LDL non possiamo non ricordare che alcuni dei benefici effetti dell'olio di oliva dipendono dal fatto che, essendo l'acido oleico un acido grasso monoinsaturo, rappresenta un substrato meno ossidabile rispetto ai poliinsaturi. Per quanto concerne la dotazione in antiossidanti oggi si delinea un quadro abbastanza chiaro, nel quale l'antiossidante notoriamente più abbondante a livello delle LDL è l' α -tocoferolo ma è altrettanto dimostrato che l'antiossidante munito di più alta reattività contro i radicali è l'ubichinolo. Nel nostro laboratorio, nella seconda metà degli anni '80, abbiamo iniziato a indagare la presenza di coenzima Q₁₀ a livello del sangue circolante e del plasma, dimostrando una correlazione inversa tra livelli plasmatici di CoQ₁₀ ed ormoni tiroidei, così come tra CoQ₁₀ plasmatico e capacità aerobiche dell'individuo. Ci si chiedeva comunque se il CoQ₁₀ plasmatico, oltre a riflettere qualcosa relativo allo "status energetico" dell'organismo, potesse rivestire anche un significato intrinseco.

All'inizio degli anni '90, studi di Stocker e collaboratori mettevano in evidenza che il CoQ₁₀ è l'antiossidante di primo intervento a livello delle LDL, con una reattività verso i radicali più grande di quella della vit E⁽¹⁷⁾. Tali studi sottolineano una importante realtà: il fatto che la concentrazione dell'ubichinolo a livello delle LDL sia di circa 10 volte inferiore rispetto a quelle della vit E, non deve mascherare il ruolo di protagonista che l'ubichinolo riveste nella complessa dinamica della "ossidazione/antiossidazione" a livello di queste lipoproteine. Infatti l'azione antiossidante della vit E a livello delle lipoproteine circolanti presuppone la presenza dell'ubichinolo. In tali condi-

zioni l' α -tocoferil radicale, che di per se stesso può avere un'effetto pro-ossidante, viene riconvertito a vit E dal coenzima Q ridotto⁽¹⁸⁾.

Studi condotti nel nostro laboratorio hanno dimostrato alcuni fatti che è bene puntualizzare:

1) circa il 60% del coenzima Q10 plasmatico è trasportato dalle LDL.

2) La somministrazione orale di CoQ10, nella sua forma ossidata, genera una elevazione del contenuto di ubichinolo sia nel plasma che nelle LDL: cioè la maggior parte del coenzima Q10 plasmatico esiste nella sua forma ridotta. Tale riduzione potrebbe avvenire durante l'assorbimento intestinale; dati di Stocker dimostrano inoltre che il sangue intero è munito di una capacità CoQ-riducente e che tale attività è presente anche nei globuli rossi (19).

I nostri risultati hanno confermato che i livelli di ubichinolo delle LDL sono di importanza cruciale nel determinare il grado di perossibilità delle LDL.

E' noto da tempo che differenze strutturali nell'ambito delle LDL conducono a diversi gradi di aterogenicità di queste lipoproteine. Esistono diverse sottofrazioni delle LDL, isolabili mediante ultracentrifugazione, ed è noto che le LDL "piccole" chiamate anche LDL₃ o LDL dense, sono quelle che in vitro si mostrano più suscettibili alla perossidazione. E' altresì noto, da studi epidemiologici, che i soggetti caratterizzati da un fenotipo con predominanza delle LDL piccole vanno incontro a un rischio cardiovascolare più elevato (20).

Le LDL piccole possiedono una "binding activity" più bassa per i recettori epatici rispetto alle LDL 1 e 2, e questo favorisce una permanenza più lunga di queste particelle nel plasma e quindi una più alta possibilità di essere ossidate e di favorire la formazione dell'ateroma. Nel 1995 noi abbiamo dimostrato che le LDL₃ sono anche quelle che possiedono i più alti livelli di idroperossidi e sono più povere in CoQ10, rispetto alle altre sottoclassi⁽²¹⁾. Se i soggetti dai quali erano state isolate le LDL venivano trattati per 2 settimane con una dose giornaliera di 100 mg di CoQ₁₀, le varie sottofrazioni delle LDL diminuivano i loro contenuti in idroperossidi e aumentavano i loro contenuti in CoQ10; in termini percentuali l'aumento in CoQ₁₀ era più alto per la sottoclasse LDL₃. La supplementazione in vivo con CoQ₁₀ rendeva le LDL₃ isolate da tali soggetti meno perossidate e meno suscettibili alla perossidazione in vitro ad opera di un ossidante.

L'effetto protettivo esercitato in vitro dagli antiossidanti sulla ossidabilità delle LDL e la nozione che le lipoproteine





ossidate promuovono l'aterogenesi hanno suggerito una serie di esperimenti tendenti ad accertare se la somministrazione in vivo di antiossidanti possiede effetti antiaterogenici, è cioè capace di prevenire o rallentare in vivo il complesso fenomeno dell'aterosclerosi. Studi condotti dal gruppo del Dr. Stocker a Sydney hanno saggiato l'azione antiossidante e antiaterogenica in vivo del coenzima Q, usando il ceppo di topi ApoE-knockout (ApoE^{-/-}). Tali studi hanno dimostrato che la supplementazione con coenzima Q₁₀ (presente nella dieta in quantità dello 0,5 o dell'1%) conduceva a una maggiore resistenza delle LDL, ex vivo, alla perossidazione indotta da perossi-radicali. Ancor più di rilievo, la supplementazione del coenzima Q₁₀ era in grado di ridurre significativamente l'entità del fenomeno aterosclerotico in tutti i siti aortici esaminati. La supplementazione di vit E non si dimostrava così efficace come quella con il coenzima Q₁₀, ma la supplementazione di vit E assieme al coenzima Q₁₀ era capace di potenziare l'effetto antiaterogenico di questo ultimo⁽²²⁾.

Pure recentissimi sono i risultati di un altro gruppo di ricerca che ha studiato l'effetto della somministrazione di CoQ₁₀ su un altro modello di arteriosclerosi sperimentale nel coniglio⁽²³⁾. In questo caso i conigli venivano nutriti con una dieta ricca in acidi grassi-trans. I componenti della dieta erano anche sottoposti ad un alto grado di perossidazione data la presenza del sistema acido ascorbico più ferro.

Questi animali sviluppavano nel corso dell'esperimento lesioni aterosclerotiche ben misurabili soprattutto a livello della aorta. A livello plasmatico si aveva un notevole aumento dei prodotti di perossidazione lipidica, come la malondialdeide e i dieni coniugati. Il gruppo di animali che, contemporaneamente a questa dieta, aveva anche ricevuto per 12 settimane una dose di coenzima Q₁₀ di 3 mg/kg/day sviluppava placche arteriosclerotiche significativamente più piccole rispetto al gruppo non trattato. Un'analisi chimica della placca mostrava, nel gruppo trattato con CoQ₁₀, minori contenuti di colesterolo, di trigliceridi, di prodotti delle perossidazione lipidica e più alti contenuti di vit E. Questo studio mostrava che la somministrazione di CoQ₁₀ influenza anche la qualità della placca aterosclerotica: infatti sia a livello delle placche aortiche che a livello delle placche coronariche poteva essere misurato un grado di ulcerazione significativamente inferiore rispetto agli animali non trattati. Tali dati sono di notevole interesse dal momento che oltre che l'estensione del fenomeno aterosclerotico la qualità della placca, e soprattutto la presenza di fissurazioni e di ulcerazioni, costituisce un notevole fattore di rischio.

Coenzima Q₁₀ e inibitori della HMG-CoA reduttasi

La relazione tra elevati livelli di colesterolo plasmatico, soprattutto LDL-colesterolo, e rischio cardiovascolare è ben nota. Le terapie ipocolesterolemizzanti giocano pertanto un ruolo fondamentale nella prevenzione della malattia coronarica; in tal senso importanti risultati sono stati conseguiti come noto soprattutto attraverso l'uso di molecole che inibiscono la sintesi endogena di colesterolo a livello della tappa chiave costituita dalla 3-idrossi 3-metil-glutaril

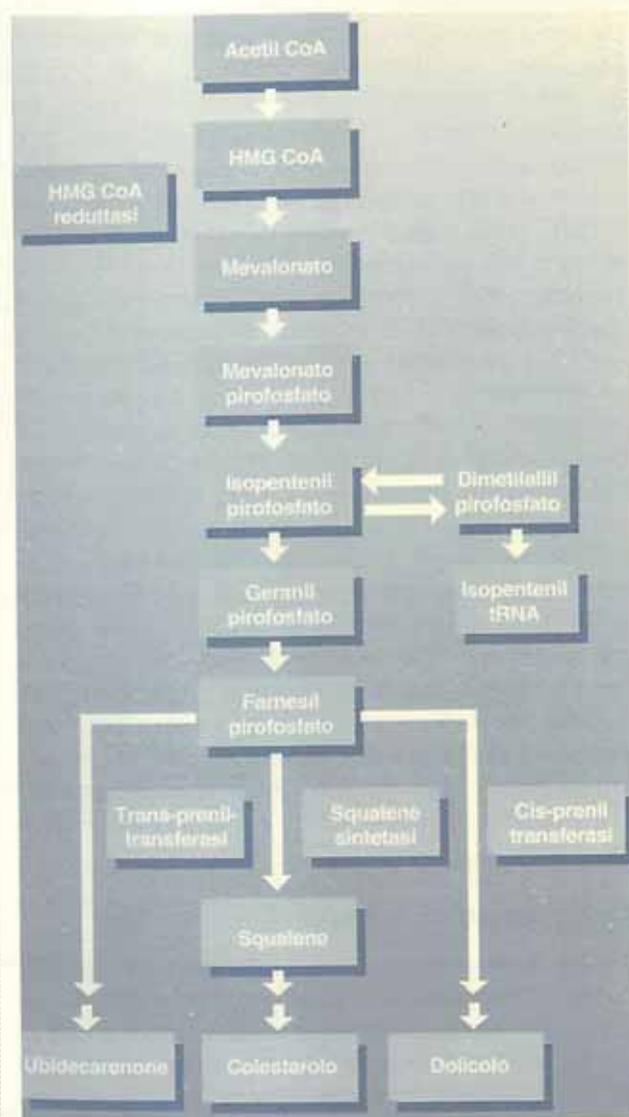


Fig. 3 - La via del mevalonato conduce non solo alla sintesi del CoQ₁₀ ma anche a quella del colesterolo e del dolicolo; pertanto interferenze nell'uno o nell'altro metabolismo si ripercuotono inevitabilmente anche sulle altre molecole.





coenzima A reduttasi (inibitori della HMG-CoA reduttasi o statine)⁽⁶³⁾. Quella a cui abbiamo accennato, cioè la cosiddetta via del mevalonato, oltre che alla sintesi del colesterolo conduce anche alla sintesi dell'ubichinone e del dolicolo. Nel 1993 dimostrammo, attraverso uno studio in doppio cieco, che la somministrazione di Simvastatina o di Pravastatina conduce a una diminuzione dei livelli plasmatici di CoQ₁₀⁽⁶⁴⁾. Successivamente sono stati condotti analoghi studi, tra i quali quello di Mortensen e coll.⁽⁶⁵⁾, che ha descritto una diminuzione del CoQ₁₀ dose dipendente durante il trattamento con statine. Quell'articolo costituisce anche un'eccellente rassegna degli studi condotti sull'argomento. Nel 1990 Folkers e coll.⁽⁶⁶⁾ avevano descritto dei casi clinici isolati di pazienti trattati con CoQ₁₀ per scompenso cardiaco, la cui funzionalità miocardica deteriorava improvvisamente quando iniziavano l'assunzione di statine. In tali pazienti l'aumento della dose giornaliera di CoQ₁₀ era in grado di correggere notevolmente lo scompenso. In uno studio condotto sulle lipoproteine isolate da pazienti trattati con Pravastatina⁽⁶⁸⁾ abbiamo mostrato che anche a livello delle LDL isolate la diminuzione di CoQ₁₀ in seguito a trattamento con statine era di solito parallela alla diminuzione di colesterolo, sicché il rapporto colesterolo/CoQ₁₀ di solito non variava, e la vulnerabilità alla perossidazione delle LDL isolate restava pure immutata. Nel caso in cui, per motivi non spiegati, la diminuzione del CoQ₁₀ nelle LDL era di entità superiore alla diminuzione del colesterolo, si aveva un rapporto CoQ₁₀/colesterolo diminuito e una maggiore perossidabilità delle lipoproteine stesse. Studi sull'argomento sono ancora in corso ma per ora potremmo ragionevolmente concludere che, senza voler mettere in dubbio gli indiscussi effetti clinici di tali farmaci, potrebbero forse essere ancora più efficaci se si riuscisse a identificare quei pazienti nei quali la somministrazione di statine conduce a un abbassamento del CoQ₁₀ particolarmente evidente e si operasse una correzione farmacologica.

CoQ₁₀: aspetti cardiologici

Il fatto che il coenzima Q sia stato scoperto nel muscolo cardiaco, la sua particolare abbondanza nel miocardio, e le prime osservazioni su un deficit intramiocardico di coenzima Q₁₀ sono stati elementi che hanno suggerito l'impiego di questa molecola nello scompenso cardiaco. Ho discusso nella parte introduttiva come la velocità della NADH deidrogenasi-coenzima Q reduttasi della catena respiratoria dei mitocondri, alle fisiologiche concentrazioni di CoQ₁₀, è abbastanza inferiore alla velocità massima. La normale

concentrazione di ubichinone cioè, determina un flusso di protoni e di elettroni che è CoQ₁₀-dipendente. In queste condizioni una diminuzione, anche di entità non drammatica, del CoQ₁₀, è capace di rallentare sensibilmente la respirazione mitocondriale e quindi la produzione di ATP. Tra le cause di un'eventuale depauperamento di CoQ₁₀ potrebbe esserci un maggiore consumo dovuta a stress ossidativo aumentato, che verosimilmente è presente nello scompenso, un aumentato catabolismo ossidativo di abnormi livelli di catecolamine e un'alterazione del rapporto QH₂/Q. I processi bioenergetici legati alla disponibilità di ATP hanno un ruolo chiave nell'assicurare la contrattilità cardiaca sia a riposo che durante sforzo. Numerosi farmaci inotropo-positivi basano il loro meccanismo di azione su un aumento del calcio intracellulare durante la sistole. La troponina-C, che è strettamente associata alla actina, ha dei siti specifici per il calcio. Quando questo si lega viene indotto un cambio conformazionale sulla tropomiosina, che permette la interazione della actina e della miosina e la formazione dei ponti crociati e della contrazione. Questo processo è notoriamente ATP dipendente. La dissociazione della actina dalla miosina, che permette il rilassamento e costituisce pertanto la base molecolare della diastole, pure necessita, e in modo particolare, di ATP. L'ATP inoltre, è notevolmente utilizzato per il funzionamento delle pompe di membrana ed intracellulari (pompa Na⁺-K⁺ ATP-asi dipendente, pompe del calcio presenti su sarcolemma, sul reticolo sarcoplasmatico e sulla membrana esterna mitocondriale) deputate al mantenimento della omeostasi ionica cellulare. Da questi brevi cenni di biochimica è facile comprendere come la formazione di ATP sia uno dei momenti essenziali del processo bioenergetico cardiaco. La formazione di ATP per il 99% deriva dalla fosforilazione ossidativa mitocondriale ed un alterato metabolismo ossidativo permette un abnorme accumulo nei mitocondri e nel citosol di acidi grassi liberi e dei loro metaboliti con la conseguente riduzione di molte attività enzimatiche e della contrattilità miocardica. In numerosi studi condotti su modelli sperimentali di insufficienza cardiaca anche in cuori umani scompensati è stata dimostrata una significativa correlazione tra gli indici di funzione sistolica e diastolica, valutati con metodi scintigrafici, ecocardiografici ed invasivi, ed il contenuto di ATP rilevato attraverso biopsie endomiocardiche⁽¹⁷⁾.

La correlazione tra contenuto di ATP e funzione diastolica conferma che soprattutto il rilasciamento cardiaco è un processo energia-dipendente. Infatti durante la diastole il trasporto di calcio dal citoplasma al reticolo sarcoplasmico





tico e dallo spazio extracellulare si realizza contro un elevato gradiente elettrochimico e quindi richiede un forte dispendio di energia.

Dopo i primi studi condotti in Giappone alla fine degli anni 60 ci sono stati almeno 15 studi controllati che coinvolgono quasi 1,400 pazienti affetti da insufficienza miocardica. I risultati del primo studio controllato sulla cardiomiopatia dilatativa idiopatica condotto negli Stati Uniti venivano pubblicati da Per Langsoen in 1985⁽²⁴⁾. Si trattava di 19 pazienti trattati con 100 mg di CoQ10 al giorno in un modello in doppio cieco con cross-over. Si notavano significativi miglioramenti nella frazione di eiezione come pure nello stato funzionale dei pazienti. Nel 1986 venivano pubblicati 3 studi da VanFraechem e coll., Judy e coll. e Schneeberger e coll.^(25, 26, 27). Nel 1990 Oda pubblicava i risultati di uno studio condotto su pazienti affetti da prolasso della mitrale sintomatica dove veniva dimostrato, in un modello in doppio cieco, una normalizzazione della classica disfunzione, indotta da carico, in 40 di questi pazienti⁽²⁸⁾. Nel 1990 i risultati di P.H. Langsoen venivano pubblicati sull'*American Journal of Cardiology*⁽²⁹⁾ e negli anni seguenti una serie di studi furono condotti pure in Italia. Nel 1993, Rengo e coll. documentavano un miglioramento clinico ed ecocardiografico in 60 pazienti trattati con 100 mg di CoQ₁₀ al giorno per 7 mesi⁽³⁰⁾. Nel 1994 Morisco e coll., in uno studio condotto su pochi pazienti ma in doppio cieco e attraverso una tecnica di valutazione scintigrafica della funzionalità miocardica dimostravano un significativo miglioramento della frazione di eiezione e della gittata cardiaca⁽³²⁾. Nel 1995, Svedberg e coll. pubblicavano uno studio controllato su 79 pazienti nei quali la frazione di eiezione a riposo mostrava un valore medio di $22 \pm 10\%$ ⁽³¹⁾. I risultati di questo studio mostravano un piccolo ma significativo miglioramento nella frazione di eiezione misurata col soggetto supino e a gambe rialzate, un modello cioè, capace di F.E. sotto carico di volume, nonché un miglioramento significativo della qualità della vita. Sono stati pubblicati anche i risultati di una meta analisi condotta da Soia e coll. sui diversi studi controllati pubblicati sin a quel momento sull'uso del coenzima Q10 in cardiologia⁽³⁴⁾. La meta analisi mostrava un significativo miglioramento della funzionalità cardiaca. Lo studio controllato di più grosse dimensioni è quello pubblicato nel 1993 da Morisco e coll.⁽³⁵⁾ nel quale 641 pazienti venivano randomizzati e ricevevano o il placebo o il coenzima Q10 a una dose di 2 mg per kg al giorno, per un periodo di trattamento di un anno. Durante quel periodo 118 pazienti nel gruppo controllo avevano bisogno di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, mentre nel gruppo trattato i pazienti ospedalizzati

erano 73 e questa differenza risultò altamente significativa. Tale studio, pur essendo di dimensioni abbastanza consistenti, non prevedeva purtroppo indagini strumentali sulla funzionalità cardiaca. Una rassegna dettagliata sugli studi cardiologici compiuti mediante l'uso del CoQ10 sino al 1999 è stata pubblicata da P. H. Langsoen⁽³⁶⁾.

Studi controllati sulla cardiopatia ischemica

I primi studi controllati condotti sull'effetto della somministrazione del CoQ₁₀ nell'angina risalgono alla metà degli anni 80 e sono quelli di Hiasa⁽³⁷⁾ e Kamikawa⁽³⁸⁾, quest'ultimo studio veniva condotta attraverso un protocollo in doppio cieco e con crossover. Venivano somministrati 150 mg di CoQ10 al giorno e il tempo di esercizio necessario a produrre uno slivellamento della depressione ST aumentava dal 196 a 284 secondi. Tale variazione era significativa. Nel 1991 Wilson e coll pubblicavano i risultati ottenuti su 58 pazienti trattati con 100 o 300 mg di CoQ10 al giorno⁽³⁹⁾. Tale studio era multicentrico e anch'esso mostrava un significativo aumento nella durata dell'esercizio e della quantità di esercizio necessaria a evocare l'angina. In un recente lavoro di Munkholm e coll⁽⁴⁰⁾ 22 pazienti in classe NYHA II-III, con una frazione di eiezione ventricolare sinistra del 26%, venivano trattati con 200 mg di CoQ₁₀ al giorno. La funzionalità cardiaca veniva valutata con un metodo invasivo mediante cateterismo del cuore destro. Questi pazienti trattati con CoQ₁₀ mostravano un miglioramento significativo dello stroke index, mentre la pressione arteriosa polmonare sia a riposo che dopo 3 minuti di esercizio diminuiva significativamente, così come pure la *pressione capillare wedge*.

Nel corso degli anni sono stati pubblicati anche tre studi, i risultati dei quali mostravano che la somministrazione del CoQ₁₀ a pazienti affetti da insufficienza cardiaca non conduceva a significativo miglioramento della funzionalità cardiaca. Il più noto è probabilmente quello di Watson e coll.⁽⁴¹⁾. In un recente editoriale sul *Journal of the American College of Cardiology* Langsoen⁽⁴²⁾ discute in modo critico i risultati di quel lavoro e il modesto valore statistico di quella casistica. Quindi complessivamente su 13 studi condotti durante questi ultimi 15 anni 10 mostravano risultati positivi.

Riassumendo, alcuni concetti ci possono aiutare a riassumere e inquadrare i risultati ottenuti mediante la somministrazione del CoQ₁₀ a pazienti affetti da insufficienza cardiaca o da cardiopatia ischemica.

Un certo grado di deficit in CoQ₁₀ è presente in numerosi





pazienti affetti da miocardiopatie e tale deficit è di entità superiore con l'aggravarsi della cardiopatia. Ovviamente non è dimostrato che il deficit del CoQ_{10} sia la causa dell'insufficienza cardiaca ma tale deficit avendo un profondo significato nelle importanti problematiche bioenergetiche del miocardio potrebbe giocare un certo ruolo nello stato di compromissione della funzionalità cardiaca. La diversa percentuale di risposte positive ottenute in diversi studi potrebbe essere in relazione alla relativa eterogeneità dei pazienti, alle dosi di CoQ_{10} usate, a fattori individuali di assorbimento del CoQ_{10} stesso. A tale riguardo sarebbe opportuno, negli studi futuri, monitorare i livelli ematici di CoQ_{10} raggiunti in terapia. Un importante componente potrebbe anche essere l'effetto del CoQ_{10} come antiossidante in situazioni dove verosimilmente esiste un certo grado di danno da ischemia-riperfusion. Un settore che invece è ancora totalmente da esplorare è quello che riguarda la possibile interazione del CoQ_{10} con la funzionalità dell'endotelio. Dati presentati a un recente congresso internazionale hanno mostrato un effetto positivo della somministrazione del CoQ_{10} nella cosiddetta "flow mediated dilation", che è notoriamente un fenomeno NO-dipendente⁽³¹⁾.

Una speciale attenzione merita la problematica del coenzima Q_{10} in relazione alla senescenza. Era noto da anni che nel ratto invecchiato di 25 mesi si ha una notevole diminuzione della concentrazione di coenzima Q in alcuni tessuti, come il cuore o il soleo⁽³²⁾. Nel cuore il fenomeno è particolarmente evidente, e si accompagna a una chiara diminuzione della velocità di ossidazione di alcuni substrati da parte dell'omogenato di miocardio. Su tale modello la somministrazione di CoQ_{10} ha un chiaro effetto stimolatorio: l'aumento più consistente si verifica nella velocità di ossidazione della palmitoilcarnitina, uno dei substrati più elettivo del miocardio. Un declino del CoQ_{10} con l'età è stato verificato anche nell'uomo. Kalen e coll., hanno riferito^(42, 43) i dati relativi alle concentrazioni del CoQ_{10} in vari organi per decenni di età. Queste osservazioni potrebbero inserirsi in un discorso più ampio sulla problematica che concerne i rapporti tra stress ossidativo e senescenza. Secondo la teoria di Harman, i fenomeni degenerativi, che si verificano in misura ingravesciente col procedere dell'età, potrebbero essere la conseguenza dell'accumularsi degli effetti deleteri prodotti da radicali liberi che normalmente si generano nel corso del metabolismo cellulare. Occorre anche ricordare che diverse proteine dei complessi della catena respiratoria mitocondriale sono codificate dal DNA mitocondriale, che è particolarmente vulnerabile. In un recente articolo di Rosenfeldt e coll⁽⁴⁴⁾ i cuori isolati di ratti giovani (5 mesi di età) e anziani (35 mesi di età) veni-

vano perfusi in vitro sotto "atrial pacing". La capacità di lavoro, espressa per grammi di peso umido, dei cuori proveniente da animali invecchiati era circa il 74% di quella dei cuori isolati da animali giovani. Il trattamento con CoQ_{10} , somministrato per iniezione intraperitoneale, non aveva effetto sui cuori isolati da animali giovani ma era capace di generare un notevole miglioramento della funzionalità nei cuori anziani. Tali risultati erano altamente significativi. Sempre nello stesso lavoro venivano analizzati dei prelievi di atrio destro ottenuti da 51 pazienti sottoposti a intervento di bypass coronarico. Trabecole di muscolo pettinato ricavate dal prelievo di atrio destro venivano perfuse in vitro e la loro funzione contrattile veniva studiata in termini di sviluppo della forza. Gli stessi preparati venivano sottoposti ad una "ischemia" sperimentale, provocata da abbassamento del livello del liquido di perfusione seguita da un periodo di ricupero normossico. I campioni di miocardio prelevati da pazienti di età superiore ai 70 anni mostravano un contenuto endogeno di coenzima Q_{10} significativamente più basso rispetto ai prelievi proveniente da pazienti più giovani. Il trattamento dei preparati, in vitro, con CoQ_{10} 400 μM , era capace di aumentare significativamente il contenuto di CoQ_{10} delle fibre muscolari dei pazienti anziani. In uno studio recentemente comunicato ad un congresso internazionale su CoQ_{10} ⁽⁴⁵⁾ Rosenfeldt riferiva sui risultati ottenuti su circa 110 pazienti trattati con 150 o 300 mg di CoQ_{10} al giorno, e sottoposti a intervento di cardiocirurgia. Gli aspetti salienti di tale studio risiedono nel fatto che esisteva un parallelismo tra il miglioramento clinico di questi pazienti, cioè un migliore decorso post operatorio in termini di emodinamica e di rilascio di enzimi cardiaci, e i dati ottenuti su trabecole di tessuto atriale ottenute dagli stessi pazienti durante l'intervento di cardiocirurgia. Nei pazienti pretrattati con CoQ_{10} si aveva, rispetto al gruppo che riceveva placebo, una migliore funzione contrattile ex vivo assieme a un migliore esito clinico.

CoQ_{10} , miopatie mitocondriali e malattie neurodegenerative

Sin dai primi anni successivi alla sua scoperta e caratterizzazione, il coenzima Q è stato impiegato in diverse forme di distrofia muscolare nell'animale da esperimento e nell'uomo⁽⁶⁾. I primi tentativi

Sono stati fatti con omologhi del coenzima Q a catena più corta di quella del CoQ_{10} , come ad esempio, l'esaidrocoenzima Q^4 o il coenzima Q^7 . In diversi modelli animali^(7,8), nonostante la causa primaria della distrofia non fosse un





deficit di coenzima Q si otteneva una risposta clinica. Un coinvolgimento a livello del miocardio è un reperto comune in vari tipi di miopatie e il monitoraggio delle gittate cardiaca è di valido aiuto nello stabilire una certa risposta all'terapia con CoQ₁₀ in tali casi. Nel 1985 Folkers e coll⁽⁴⁷⁾, hanno pubblicato un studio condotto su 12 pazienti affetti da diversi tipi di distrofia muscolare e atrofia neurologica. Lo studio era stato condotto in doppio cieco e, basandosi esclusivamente sul miglioramento della gittata cardiaca, fu possibile assegnare correttamente i pazienti al gruppo CoQ₁₀ o al gruppo placebo.

Nel 1985 è stato descritto, da Ogasahara e coll⁽⁴⁸⁾ il primo caso di sindrome di Kearns-Sayre trattato con il CoQ₁₀. La sindrome di Kearns-Sayre è una affezione che colpisce vari sistemi, ed è caratterizzata dalla triade: oftalmoplagia, difetti di conduzione cardiaca e degenerazione pigmentosa della retina. La biopsia muscolare evidenzia delle caratteristiche fibre irregolari (ragged red fibres) e livelli anormali di alcune attività enzimatiche mitocondriali. Il caso descritto nel lavoro sopracitato presentava ridotte concentrazioni di CoQ₁₀ a livello ematico e a livello dei mitocondri scheletrici. Sottoponendo il paziente ad un carico orale di glucosio, o ad un test da sforzo si assisteva ad un aumento spiccato dei livelli di piruvato plasmatico, livelli peraltro già significativamente elevati, rispetto ai controlli, anche in condizioni basali. La somministrazione di CoQ₁₀ produceva, dopo 2 mesi di terapia, la normalizzazione della piruvicemia e della lattacidemia di base e una variazione degli stessi parametri di entità quasi comparabile a quella riscontrata nei controlli dopo test da sforzo o da carico orale di glucosio. E' come se in tali patologie esistesse un parziale blocco nella utilizzazione del piruvato, aggravato da una maggiore produzione dello stesso in presenza di un accelerato metabolismo del glucosio, determinato da un maggior apporto esogeno o dall'attività fisica. La maggiore disponibilità di CoQ₁₀ in seguito all' somministrazione orale permette verosimilmente di riossidare meglio i coenzimi ridotti che alimentano la catena respiratoria, allentando così la parziale inibizione sulla piruvato deidrogenasi. E' importante notare che, nel caso sopra descritto, la terapia con CoQ₁₀ conduceva anche ad un miglioramento nei movimenti oculari e ad una normalizzazione del blocco atrio ventricolare di primo grado. Ancora, nel 1988 e nel 1989^(49,50) sono stati descritti altri casi di encefalopatia mitocondriale familiare nei quali si avevano ridotti velocità globali di ossidazione del NADH e del succinato e contenuti di CoQ₁₀ molto ridotti⁽⁵¹⁾. Un notevole contributo all'approfondimento dell'effetto di CoQ10 nelle miopatie

mitocondriali è stato fornito dai lavori di Bresolin e coll⁽⁵²⁾. Tali autori hanno condotto uno studio clinico multicentrico in doppio cieco su 59 pazienti, affetti da miopatie mitocondriali, che venivano trattati con 2 mg/kg/die o con placebo. Per quanto riguarda i parametri clinici si aveva, dopo 6 mesi di terapia, un significativo miglioramento degli indici MRC (Medical Research Council), sia globalmente che per tutti i gruppi muscolari, ma soprattutto (nel senso di una maggiore significatività) relativamente ai gruppi muscolari distali degli arti. Inoltre, le analisi delle attività enzimatiche mitocondriali, effettuate sulle piastrine, mostravano per i trattati una chiara tendenza a una variazione verso i valori normali. In questo tipo di pazienti Nishikawa e coll⁽⁵³⁾ documentavano, mediante la risonanza magnetica nucleare con ³¹P, un più rapido ripristino dei livelli di fosfocreatina muscolare dopo l'esercizio fisico.

Recentemente, soprattutto ad opera del gruppo di Beal e coll⁽⁵⁴⁾ è stata intrapresa una nuova linea di ricerca che mira ad elucidare i rapporti tra bioenergetica mitocondriale, status in CoQ₁₀ e patologie legate ad alterazione dei gangli della base. Nei loro primi esperimenti, Beal e coll avevano iniettato acido malonico nel corpo striato del ratto: questo procedimento induceva la deplezione di ATP ed un aumento di acido lattico. La somministrazione di CoQ₁₀ agli animali era in grado di attenuare la deplezione di ATP e l'aumento in lattato prodotti dal malonato. Successivamente gli stessi autori indagavano se il coenzima Q10 era in grado di esercitare un effetto antiossidante a livello del tessuto cerebrale. La somministrazione di malonato ai ratti provoca anche stress ossidativo, e questo può essere dimostrato misurando, attraverso un metodo indiretto, la produzione di idrossi radicale (\bullet OH)⁽⁵⁵⁾. Gli autori poterono dimostrare che la supplementazione orale con CoQ₁₀, a dosi piuttosto alte, per un mese proteggeva significativa-

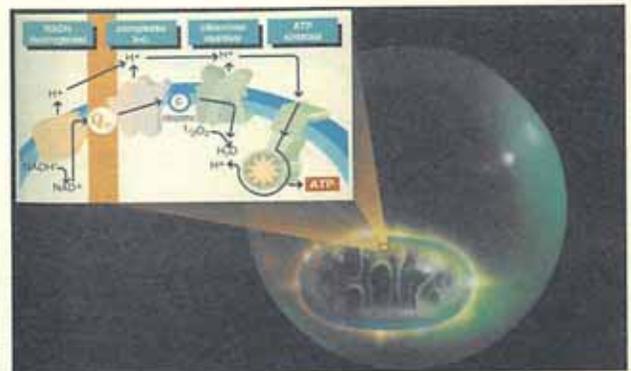


Fig. 4 - Figura schematica della catena respiratoria mitocondriale: il coenzima Q10 è un componente mobile, tra i primi complessi e i citocromi. È dimostrato il suo coinvolgimento essenziale nella fosforilazione ossidativa.





mente contro l'aumento di stress ossidativo prodotto dalla somministrazione di malonato. Questi dati mostrerebbero che alcune lesioni bioenergetiche sperimentali, come pure alcune situazioni generate da uno stress ossidativo, possono essere contrastate dalla somministrazione orale di CoQ₁₀ agli animali. La somministrazione esogena di CoQ₁₀ potrebbe quindi in qualche modo influire sulle concentrazioni cerebrali del CoQ₁₀ stesso. E' ben noto che la somministrazione di CoQ₁₀ ai ratti giovani conduce ad un significativo aumento di CoQ₁₀ nel plasma, nel cuore e nei reni, nonché nel fegato⁽⁵⁶⁾. Per quanto riguarda il cervello la situazione sembra essere un po' diversa. Beal non trovava un aumento di CoQ₁₀ negli animali giovani supplementati e questo potrebbe ragionevolmente spiegarsi sulla base di una saturazione delle membrane negli animali giovani. E' noto d'altronde che sia nell'animale invecchiato che nel uomo con il procedere dell'età si verifica una diminuzione del CoQ₁₀ in diversi tessuti, incluso il cervello⁽⁴³⁾. In una indagine successiva, gli stessi autori dimostravano che la somministrazione di CoQ₁₀ al ratto della specie Sprague-Dawley anziano era in grado di provocare un significativo aumento della quota del coenzima Q₉ e Q₁₀ sia ossidato che ridotto nella corteccia cerebrale⁽⁵⁷⁾. La stessa osservazione veniva pure confermata su un altro ceppo di ratti, cioè i Fisher 344. L'aumento di CoQ₁₀ era anche dimostrabile a livello delle membrane mitocondriali cerebrali isolate dall'animale invecchiato. C'era pure un certo aumento delle concentrazioni della vit E, sebbene non significativo, e questo potrebbe spiegarsi sulla base del noto effetto del CoQ₁₀ che tende a rigenerare e quindi a proteggere la forma attiva della vit E.

Un altro modello di malattia neurodegenerativa sperimentale è rappresentato dalla sindrome che si può provocare in laboratorio mediante somministrazione sistemica di alcune sostanze capaci di agire come inibitori dei complessi della catena respiratoria mitocondriale. Uno di questi agenti è l'acido 3-nitropropionico, un'inibitore della succinato deidrogenasi. Questa sostanza produce lesioni selettive, sia nei ratti che nei primati, a livello dello striato, producendo un'alterazione che in un certo senso rassomiglia a quella verificabile a livello umano nella malattia di Huntington⁽⁵⁸⁾. Questa tossina produce infatti disordini del movimento e deficit cognitivi simili a quelli della malattia di Huntington. Il "carattere bioenergetico" di questa lesione è dimostrato dal fatto che è possibile evidenziare aumenti localizzati in acido lattico, un chiaro segno di deficit a livello del metabolismo aerobico. Allo stesso tempo, questo tipo di lesione è anche efficacemente contrastata dall'uso di antiossidanti. Siamo quindi probabilmente in

presenza di un tipo di alterazioni dove è in gioco sia un deficit del metabolismo energetico che un aumentato stress ossidativo. In un lavoro di Matthews e coll⁽⁵⁷⁾ è stato visto che la somministrazione di CoQ₁₀ all'animale di laboratorio per una settimana, attuata da prima della somministrazione dell'acido nitropropionico, provocava un significativo grado di neuroprotezione. Koroshetz e coll⁽⁵⁹⁾ hanno esteso questo tipo di indagine all'uomo ed è stato possibile verificare che la somministrazione di CoQ₁₀, a dosi piuttosto alte di 360 mg al giorno per uno o due mesi, conduceva a una riduzione nella concentrazione di lattato a livello della corteccia occipitale; questo effetto era chiaramente legato alla somministrazione di CoQ₁₀, dal momento che i livelli di lattato ritornavano ai valori di base una volta interrotta la terapia. Tali osservazioni sperimentali e cliniche costituiscono la base sulla quale è stato iniziato uno studio multicentrico sul effetto della somministrazione di CoQ₁₀ nella malattia di Huntington⁽⁶⁰⁾. La ricerca sul CoQ₁₀ è stata recentemente estesa anche al morbo di Parkinson. Da un punto di vista biochimico è ben noto che la attività del complesso I della catena respiratoria mitocondriale è selettivamente ridotta nella substantia nigra di pazienti affetti dal morbo di Parkinson. E' particolarmente interessante il fatto che tale diminuzione di attività si riflette anche a livello delle piastrine dei pazienti affetti da Parkinson. Il Prof. Clifford Shults della Università di California a San Diego ha indagato questo particolare aspetto al fine di verificare se esso sia associato a degli stadi avanzati della malattia, oppure se sia un effetto del trattamento con levodopa che classicamente viene usata in questo tipo di pazienti. In effetti questi autori trovavano che l'alterazione biochimica del complesso I a livello delle piastrine era già presente in pazienti nella fasi iniziali della malattia. Inoltre il trattamento con levodopa non portava a nessun cambio significativo di attività di complessi della catena respiratoria. Dato il noto coinvolgimento del CoQ₁₀ nella catena respiratoria mitocondriale, dove agisce da accettore di elettroni dal complesso I e dal complesso II, questi ricercatori hanno esteso il loro studio a un indagine dello status in CoQ₁₀ nei mitocondri isolati da piastrine di pazienti colpiti da malattia di Parkinson. Tali livelli risultavano significativamente più bassi rispetto ai controlli; inoltre veniva trovato una significativa correlazione tra le concentrazioni di CoQ₁₀ e le attività dei complessi I e II/III della catena respiratoria mitocondriale. La somministrazione di CoQ₁₀ a questi pazienti provocava un aumento dell'attività del complesso I della catena respiratoria dei mitocondri isolati dalle piastrine⁽⁶¹⁾. Questi dati potrebbero essere di particolare interesse dal momento che le piastrine rifletto-





Fig. 5 - Figura schematica della Lipoproteina a bassa densità (LDL). Le modificazioni ossidative di tale particella rappresentano un evento importante nella sua aterogenicità (vedi testo).

no in un certo senso alcuni processi biochimici che avvengono a livello del cervello.

Il coenzima Q₁₀ come antiossidante cutaneo

Il tessuto cutaneo ha delle notevoli dimensioni, circa due m², e una delle sue funzioni è di proteggere il corpo da agenti patogeni e dalle radiazioni ultraviolette. L'azione delle radiazioni ultraviolette a livello della cute, particolarmente l'azione degli UVA, scatena la formazione di diverse specie reattive dell'ossigeno tra le quali l'acqua ossigenata, l'ossigeno singoletto e l'OH radicale. Queste specie producono danno a livello delle componenti lipidiche, proteiche e del DNA; quindi, per controbattere lo stress ossidativo prodotto dalla luce, nonché dal metabolismo endogeno, la pelle è dotata da svariati antiossidanti sia enzimatici che non enzimatici. Tra questi ultimi è presente il coenzima Q₁₀, la cui concentrazione è 10 volte più alta nell'epidermide rispetto al derma⁽⁶⁹⁾. Come riportato da Prof. Udo Hoppe, uno dei principali studiosi del problema⁽⁷⁰⁾, il livello di CoQ₁₀ totale nella pelle dell'avambraccio di un soggetto maschio adulto è approssimativamente 0.26 µg per cm². Il contenuto cutaneo del CoQ₁₀ diminuisce significativamente con l'avanzare dell'età: se si normalizzano i livelli di CoQ₁₀ rispetto al colesterolo vediamo che nel passare da 30 a 80 anni il rapporto CoQ₁₀/colesterolo va incontro a un dimezzamento.

Oggi si riconosce comunemente che esiste un invecchiamento della cute su base cronologica e un invecchiamento chiaramente dovuto all'insulto della luce. La componente UVA dei raggi ultravioletti è capace di penetrare sino a

livello del derma mentre gli UVB si fermano praticamente a livello dell'epidermide. Lo stress ossidativo legato ai raggi ultravioletti è responsabile di danno al carico del DNA con conseguente formazione di tumori a livello dell'epidermide e di disorganizzazione della matrice del derma. Nella cute invecchiata sia ha una diminuzione nei livelli di glicosaminoglicani e di collagene, nonché un aumento nella espressione della collagenasi. Le prime osservazioni riguardanti i livelli cutanei di CoQ₁₀ nell'uomo furono condotte dal nostro gruppo circa 10 anni fa⁽⁷¹⁾. In quel lavoro dimostrammo che i livelli cutanei di CoQ₁₀ sono più alti nelle zone di cute esposte al sole rispetto alla cute non esposta. Ciò potrebbe costituire un adattamento difensivo della cute verso i possibili danni da raggi ultravioletti. Il problema è stato recentemente affrontato in termini più approfonditi, sia attraverso esperimenti in vitro che in vivo, dal gruppo del Prof Hoppe⁽⁷²⁾. L'esposizione di cheratinociti umani a 1 mM H₂O₂ per 30 minuti stimola classicamente l'attività della fosfotirosinasi, e ciò viene comunemente interpretato come indice di stress ossidativo. Un altro indice è costituita dalla diminuzione dei livelli di glutazione che pure si verifica in tali condizioni. L'aggiunta di CoQ₁₀ al sistema era capace di prevenire l'aumento dell'attività della fosfotirosinasi e di mantenere i normali livelli di glutazione. In fibroblasti provenienti da donatori di diverse età l'aggiunta di CoQ₁₀ a mezzi di cultura contrastava efficacemente la riduzione del potenziale di membrana mitocondriale provocata dalle irradiazioni UVA. L'azione protettiva del CoQ₁₀ sui cheratinociti veniva studiata anche a livello del DNA: attraverso l'uso della tecnica comet gli autori dimostravano che un pre-trattamento di 24 ore con CoQ₁₀ alla concentrazione di circa 20 µM era in grado di proteggere sia i cheratinociti della linea HaCaT che cheratinociti umani di una cultura primaria, dai danni su DNA provocati dalla irradiazione UVA. Il grado di danno a carico del DNA veniva in tali condizioni ridotto, dall'aggiunta di CoQ₁₀ in vitro, di circa il 60-70%. L'invecchiamento cronologico della cute può essere simulato in vitro mantenendo in cultura per lunghi periodi dei fibroblasti umani. In tali condizioni un noto indice di invecchiamento è la diminuzione dell'acido ialuronico. Quando le cellule venivano coltivate in presenza di 50 µM CoQ₁₀ i livelli di acido ialuronico risultavano significativamente conservati. Un altro fattore che contribuisce alla disorganizzazione della matrice del derma durante l'invecchiamento fotoindotto è la degradazione delle fibre del collagene da parte della collagenasi. La collagenasi viene prodotta dalle fibre del derma, come risposta alla irradiazione con UVA, in modo assolutamente dose-dipendente. Il



pre-trattamento con antiossidanti come la vit. E o il CoQ₁₀ era in grado di ridurre significativamente la espressione del RNA messaggero per la collagenasi indotto da UVA. Monitorare gli eventi ossidativi che avvengono nella cute in vivo è un pò più difficile, ma ciò può essere fatto attraverso la tecnica della emissione fotonica ultradebole. Quando viene applicata una irradiazione UVA sulla cute si ha un notevole aumento della emissione fotonica da parte della cute stessa. Notoriamente tale emissione fotonica, la cui entità riflette in pratica il livello di stress ossidativo, aumenta con l'aumentare dell'età: a 65 anni è circa un terzo più alta rispetto ai corrispondenti valori che si riscontrano a 25 anni di età. L'applicazione topica, a livello cutaneo, di CoQ₁₀ alla concentrazione dello 0.3% si dimostra in grado di ridurre significativamente la emissione fotonica da parte di zone di cute irradiate con una dose UVA pari a 50mJ/cm². Una più appariscente conseguenza dell'invecchiamento cutaneo foto-dipendente è la presenza delle rughe. In particolare le rughe più superficiali sono un effetto dell'invecchiamento cronologico mentre quelle più profonde rappresentano caratteristicamente un effetto dell'invecchiamento legato alla luce.

In uno esperimento condotto su 20 soggetti volontari anziani veniva applicata un preparato contenente 0.3% di CoQ₁₀ nella zona perioculare, una volta al giorno per la durata di 6 mesi. La zona perioculare dell'altro occhio veniva usata per un trattamento con il solo veicolante. La profondità delle rughe veniva studiata attraverso una tecnica di microfotografia quantitativa e i risultati mostravano una riduzione del 27% nella profondità media delle rughe e del 26% nella area integrata delle rughe stesse. Il trattamento era anche in grado di diminuire significativamente l'area dei corneociti. E' noto la superficie media delle cellule dello strato corneo aumento con l'età; pertanto il dato potrebbe anche esso indicare un effetto di rallentamento del normale processo dell'invecchiamento della cute. Lo studio del CoQ₁₀ come antiossidante a livelli cutaneo rappresenta forse uno dei campi più recenti di indagine intorno a questa molecole ma conferma, in un certo senso, il significato fisiologico del CoQ₁₀ come antiossidante già verificato a livello di altri organi e sistemi.

Bibliografia

1. Crane F.L., Hatefi Y., Lester P.L., Widmer C. Isolation of a quinone from beef heart mitochondria. *Biochimica et Biophysica Acta* 25, 220-221, 1957
2. Morton R.A., Wilson G.M., Lowe J.S., Leat W.M. Ubiquinone *Chemical Industry* 1649, 1957
3. Mitchell P. The vital protonmotive role of Coenzyme Q. In *Ref. VI S*, 3-10
4. Mitchell P. Possible molecular mechanisms of the protonmotive function of cytochrome systems. *J. Theoret. Biol.* 62, 327-367, 1976
5. Littarru G.P., Ho L., Folkers K. Deficiency of Coenzyme Q10 in human heart disease. Part I and II. *Int. J. Vit. Nutr. Res.* 42, n.2, 291: 42, n.3, 413, 1972
6. R. Nakamura, G.P. Littarru, K. Folkers. A new enzymatic assay for human deficiency of coenzyme Q10. *Int. J. Vit. Nutr. Res.* 43, n.4, 526-536, 1973
7. Littarru G.P., Jones D., Sholler J., Folkers K. Deficiency of coenzyme Q10 in a succinate-CoQ10-enzyme in the dystrophic rabbit on an antioxidant deficient diet. *Int. J. Vit. Nutr. Res.* 42, 127, 1972
8. Littarru G.P., Jones D., Sholler J., Folkers F. Deficiency of coenzyme Q10 in mice having hereditary muscular dystrophy. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 41, 1306, 1970.
9. Folkers K., Littarru G.P., Nakamura R., Sholler J. Survey and new clinical studies on coenzyme Q in human muscular dystrophy. *Int. J. Vit. Nutr. Res.* 42, 139, 1972
10. Littarru G.P., Nakamura R., Lester H., Folkers K., Kuzell W.C. Deficiency of coenzyme Q10 in gingival tissue from patients with periodontal disease. *Proceedings of the Nat Acad. Sci USA*, 68, 2332, 1971
11. Morstensen S.A., Vadhanavikit S., Baandrup U., Folkers K. Long-term coenzyme Q10 therapy: a major advance in the management of resistant myocardial failure. *Drugs Under Exp & Clin. Res.* 11, 581, 1985
12. Mortensen S.A., Perspectives on therapy of cardiovascular diseases with coenzyme Q10. *The Clin. Invest.* 715, 116, 1993
13. Lenaz G., Battino M., Castelluccio C., Fato R., Cavazzoni M., Rauchova H., Bovina C., Formigini G., Parenti-Castelli G. Studies on the role of ubiquinone in the control of the mitochondrial respiratory chain. *Free Rad. Res. Comm.* 8, 317, 1990
14. Shi H., Noguchi N., Niki E. Dynamics of antioxidant action of ubiquinol: a reappraisal. *BioFactors*, 9, 141-148, 1999
15. Quinn P.J., Fabisiak J.P., Kagan V.E. Expansion of antioxidant function of vitamin E by coenzyme Q. *BioFactors* 9, 149-154, 1999
16. Kishi T., Takahashi T., Usui A., Hashizume N., Okamoto T. Cystolic NADPH-UQ reductase, the enzyme responsible for cellular ubiquinone redox cycle as an endogenous antioxidant in the rat liver. *BioFactors*, 9, 189-197, 1999
17. Stocker R., Bowry V.W., Frei B. Ubiquinol-10 protects human low density lipoprotein more efficiently against lipid preoxidation than does α -tocopherol. *Proc. Natl. Acad. Sci. Usa*, 88, 1646-1650, 1991
18. Thomas S.R., Witting P.K., Stocker R. A role for reduced coenzyme Q in atherosclerosis? *BioFactors*, 9, 207-224, 1999
19. Stocker R., Suarna C. Extracellular reduction of ubiquinone-1 and -10 by human HepG2 and blood cells. *Biochim. Biophys. Acta*, 1158, 15-22, 1993



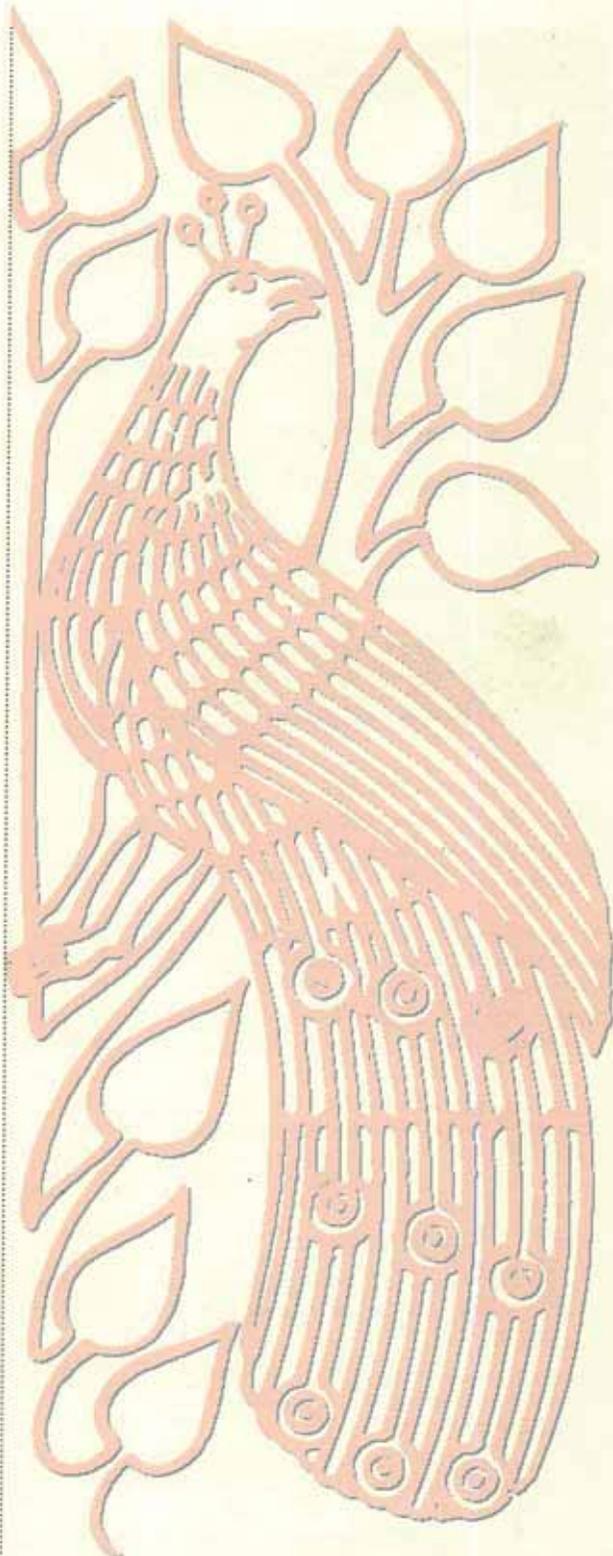


20. Austin M.A., Breslow J.A., Hennekens C.H., Buring J.E., Willet W.C., Krauss R.M. Low density lipoprotein subclass and risk of myocardial infarction. *J. Am. Med. Assoc.* 260, 1917-1921, 1988
21. Alleva R., Tomasetti M., Battino M., Curatola G., Littarru G.P., Folkers K. The role of coenzyme Q10 and vitamin E on peroxidation of human low density subfractions. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 92, 9388-9391, 1995
22. Witting P.K., Pettersson K., Letters J., Stocker R. Anti-atherogenic effect of coenzyme Q10 in apolipoprotein E gene knockout mice. *Free Radic. Biol. Med.* 29, 295-305, 2000
23. Singh R.B., Shinde S.N., Chopra R.K., Niaz M.A., Thakur M.A., Onouchi Z. Effect of coenzyme Q10 on experimental atherosclerosis and chemical composition and quality of atheroma in rabbits. *Atherosclerosis*, 148, 275-282, 2000.
24. Langsjoen P.H., Vadhanavik S., Folkers K. Response of patients in classes III and IV of cardiomyopathy to therapy in a blind and crossover trial with coenzyme Q10. *Proceedings Nat. Acad. Sci. USA*, 82, 4240-4244, 1985
25. VanFraechem J.P., Picalausa C., Folkers K. Effects of CoQ10 on physical performance and recovery in myocardial failure. *Biomed. Clin. Asp. CoQ*, Vol 5, 371-377, 1986
26. Judy W.V., Hall J.H., Toth P.D., Folkers K. Double blind-double crossover study of coenzyme Q10 in heart failure. *Biomed. Clin. Asp. CoQ*, Vol.5, 315-323, 1986
27. Schneeberger W., Muller-Steinwachs J., Anda L.P., Fuchs W., Zilliken F., Lyson K., Folkers K. A clinical double blind and crossover trial with coenzyme Q10 on patients with cardiac disease. *Biomed. Clin. Asp. CoQ*, Vol 5, 325-333, 1986
28. Oda T. Effect of coenzyme Q10 on load-induced cardiac dysfunction: double blind study and investigation of dose-response relationship. *Highlights in Ubiquinone Res.* Eds Taylor and Francis, 232-237, 1990
29. Langsjoen P.H., Langsjoen P.H., Folkers K. Long-term efficacy and safety of coenzyme Q10 therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 65, 521-523, 1990
30. Rengo F., Abete P., Landino P., Leosco D., Covelluzzi F., Vitale D., Ferrara N. et al. Role of metabolic therapy in cardiovascular disease. *Clin. Invest.* 71, S124-S128, 1993
31. Kuttner A., Pieper A., Herdeg Coenzima Q10, Koch J., Enzmann F., Schroeder S. Influence of ubiquinone (coenzyme Q10) on the endothelial function of the brachial artery: initial results of the ENDOTACT study. *Book of Abstracts of 2nd conference of the Int CoQ10 Assoc.*, 65-66, 2000
32. Morisco C., Nappi A., Argenziano L., Sarno D., Fonatana D., Imbriaco M., Cuocolo A., et al. Noninvasive evaluation of cardiac hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure: effects of short-term coenzyme Q10 treatment. *Mol. Asp. Med.* 15 S155-S163, 1994
33. Swedberg K., Hoffman-Bang C., Rehnqvist N., Strom H. Coenzyme Q10 as an adjunctive in treatment of congestive heart failure. *J. Card. Failure*, 1, 101-107, 1995
34. Soja A.M., Mortensen S.A. Treatment of congestive heart failure with coenzyme Q10 illuminated by meta-analyses of clinical trials. *Mol. Asp. Med.* 18, S-159-S168, 1997
35. Morisco C., Trimarco B., Condorelli M. Effect of coenzyme Q10 therapy in patients with congestive heart failure: a long-term multi-centre randomized study. *Clin Invest.* 71, S134-S136, 1993
36. Langsjoen P.H., Langsjoen A.M. Overview of the use of CoQ10 in cardiovascular disease. *BioFactors*, 9, 273-284, 1999
37. Hiasa Y., Ishida T., Maeda T., Iwano K., Aihara T., Mori H. Effects of coenzyme Q10 on exercise tolerance in patients with stable angina pectoris. *Biomed. Clin. Asp. CoQ*, Vol 4, 291-301, 1984
38. Kamikawa T., Kobayashi A., Yamashita T., Hayashi H., Yamazaki N. Effects of coenzyme Q10 on exercise tolerance in chronic stable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 56, 247-251, 1985
39. Wilson M.F., Frishman W.H., Giles T., Sethi G., Greenberg S., Brackett J. Coenzyme Q10 therapy and exercise duration in stable angina. *Biomed. Clin Asp. CoQ*, Vol 6, 339-348, 1991
40. Watson P.S., Scalia G.M., Galbraith A., Burstow D.J., Bett N., Aroney C. N. Lack of effect of coenzyme Q on left ventricular function in patients with congestive heart failure. *J. Am Coll. Cardiol.* Vol 33, 1549-1552, 1999
41. Beyer R.E., Starnes J.W. Coenzyme Q and myocardial function in aging and exercise. *Pathol. Cardiovasc. Injury*, 489-511, 1985
42. Kalen A., Appelkvist E.L., Dallner G. Age related changes in the lipid composition of rat and human tissue. *Lipids*, 24, 579-584, 1989
43. Soderberg M., Edlund C., Kristensson K., Dallner G. Lipid composition of different regions of the human brain during aging. *J. Neurochem.* 54, 2, 415-423, 1990
44. Rosenfeldt F.L., Pepe S., Ou R., Mariani J.A., Rowland M.A., Nagley P., Linnane A.W. Coenzyme Q improves the tolerance of the senescent myocardium to aerobic and ischemic stress: studies in rats and in human atrial tissue. *BioFactors*, 9, 291-299, 1999
45. Munkholm H., Hansen H.H., Rasmussen K. Coenzyme Q10 treatment in serious heart failure. *BioFactors*, 9, 285-289, 1999
46. Rosenfeldt F.L., Lyon W., Marasco S., Wowk M., Sheeran F. et al. Experience with coenzyme Q10 in cardiac surgery patients. *Book of Abstracts of 2nd conference of the Int CoQ10 Assoc.*, 57-58, 2000
47. Folkers K., Wolianuk J., Simonsen R., Morishita M., Vadhanviki S. Biochemical rationale and the cardiac response of patients with muscle disease to therapy with Coenzyme Q10. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82, 4513, 1985
48. Ogasahara S., Yorifuji S., Nishikawa Y., Takahashi M., Wada K., Hazama T., et al. Improvement of abnormal pyruvate metabolism and cardiac conduction defect with Q10 in Kearns-Sayre syndrome. *Neurology*, 35, 372, 1985
49. Ogasahara S., Nishikawa Y., Yorifuji S., Soga F., Nakamura Y., Takahashi M., et al. Treatment of Kearns-Sayre syndrome with Coenzyme Q10. *Neurology* 36, 45-53, 1986
50. Ogasahara S., Engel A.G. Muscle Coenzyme Q deficiency in a patient with familial mitochondrial encephalomyopathy. *Neurology*, 38 (supp.1), 269, 1988
51. Ogasahara S., Engel A.G., Frens D., Mack D. Muscle coenzyme Q deficiency in familial mitochondrial encephalomyopathy. *Proc. Acad. Sci. USA*, 86, 2379-2382, 1989
52. Bresolin N., Moroni I., Angelini C., Doriguzzi C., Castelli E., et al. Ubidecarenone treatment in 50 patients with mitochondrial myopathies: the first double blind trial. *In Ref. V.I.S.* 397-405
53. Nishikawa Y., Yorifuji S., Soga F., Veno S., Tarui S., et al. Effect of CoQ on mitochondrial myopathy. *In Ref. V.I. S.*, 375-381
54. Beal M.F. Coenzyme Q10 administration and its potential for treatment of neurodegenerative diseases. *BioFactors* 9, 261-266, 1999



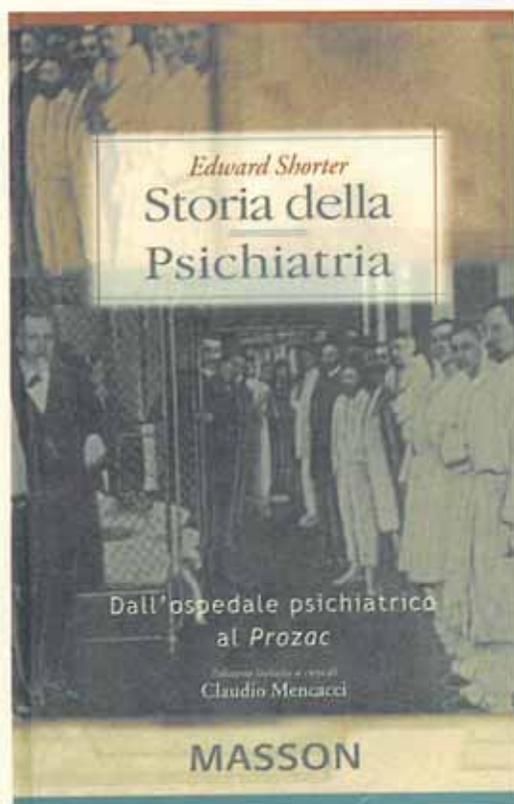


55. Beal M.F. and. Matthews R.T. Coenzyme Q10 in the central nervous system and its potential usefulness in the treatment of neurodegenerative diseases. *Molec. Aspects Med* 18, 169-179, 1997
56. Zhang Y, Aberg F, Appelkvist E-L, Dallner G, Ernster L. Uptake of dietary coenzyme Q supplement is limited in rats. *J. Nutr* 125, 446-453, 1995
57. Matthews R.T., Yang S., Browne S., Baik M., Beal M.F. Coenzyme Q10 administration increases brain mitochondrial concentrations and exerts neuroprotective effects. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 21;95:8892-7, 1998
58. Beal M.F., Bruillet E., Jenkins B.G., Ferrante R.J., Kowall N.W., Miller J.M., et al. Neurochemical and histologic characterization of excitotoxic lesions produced by the mitochondrial toxin 3-nitropropionic acid. *J Neurosci.* 13, 4181-4191, 1993
59. Koroshetz W.J., Jenkins B.J., Rosen B.R., Beal M.F. Energy metabolism defects in Huntington's disease and possible therapy with coenzyme Q10. *Ann Neurol* 41, 160-165, 1997
60. Koroshetz W.J. CARE-HD: NINDS multicenter trial in Huntington's disease to test whether specific doses of coenzyme Q and remaceamide slow down disease progression. *The First Conf. of the Int. CoQ10 Assoc Abstract book*, 152-153, 1998
61. Shults C.W., Haas R.H., Beal M.F. A possible role of coenzyme Q10 in the etiology and treatment of Parkinson's disease. *BioFactors*, 9, 267-272, 1999
62. Nakamura T., Sanma H., Himeno M., Kato K. Transfer of exogenous coenzyme Q10 to the inner membrane of heart mitochondria in rats. *Biomed. Clin. Asp. Co.Q*, Vol 2, 3-14, 1980
63. The Scandinavian Simvastatin Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet*, 344, 1383-1389, 1994
64. Ghirlanda G., Oradei A., Manto A., Lipa S., Uccioli L. et al. Evidence of plasma CoQ10-lowering effect by HMG-CoA reductase inhibitors: a double blind, placebo-controlled study. *J. Clin. Pharmacol.* 3, 226-229, 1993
65. Mortensen S.A., Leth A., Agner E., Rohde M. Dose-related decrease of serum coenzyme Q10 during treatment with HMG-CoA reductase inhibitors. *Molec. Asp. Med.* 18, s137-s144, 1997
66. Folkers K., Langsjoen P., Willis R., Richardson P., Xia L., et al. Lovastatin decreases coenzyme Q levels in humans. *Proc. Nat Acad. Sci. USA* 87, 8931-8934, 1990
67. Langsjoen P. Lack of effect of coenzyme Q on left ventricular function in patients with congestive heart failure. *J. Am Coll. Cardiol.* 35 (3): 816-817, 2000
68. Littarru G.P., Battino M., Tomasetti M., Mordente A., Santini S., Oradei A. Biochemical and clinical implications of coenzyme Q as antioxidant in plasma and in blood cellular components. *Frontiers of reactive oxygen species in biology and medicine*. Ed. Asada & Yoshikawa, 337-340, 1994
69. Shindo Y., Witt E., Han D., Epstein W., Packer L. Enzymic and non-enzymic antioxidants in epidermis and dermis of human skin. *J. Investig. Dermat.* 102, 415-423, 1994
70. Hoppe U., Bergemann J., Diembeck W., Ennen J., Ghola S., et al. Coenzyme Q10, a cutaneous antioxidant and energizer. *BioFactors*, 9, 371-378, 1999
71. Ruscioni L., Oradei A., Lipa S., Perosino E., Romagnoli A., et al. Coenzyme Q10 levels in human light-exposed and unexposed skin. *Biomed. Clin. Asp. Med.* 6, 125-128, 1991





A CURA DI FIORENZO CONTI
con la collaborazione delle Librerie
Feltrinelli e Ragni di Ancona



Edward Shorter: *Storia della Psichiatria, Dall'Ospedale Psichiatrico al Prozac*, 2000, Masson, Milano-Parigi - XX + 408 pagine - Lire 55.000

Shorter ricostruisce e analizza i vari stadi attraverso i quali si è sviluppata la Psichiatria sin dal suo inizio filosofico e religioso-caritatevole, certamente ereditato dal secolo dei Lumi che stava terminando. Nel XIX sec. si è svolta su due differenti livelli, quello degli Ospedali Psichiatrici dove si cercò invano una soluzione al problema delle psicosi e quello ambulatoriale della psichiatria minore (nevrosi, disforia, somatizzazioni) gestito con psicoterapia, ipnosi ed idroterapia praticata nelle stazioni termali. Dagli studi neuropatologici condotti in pochi ospedali, quelli tedeschi in particolare, non vennero cure valide, sorti invece la teoria della "degenerazione progressiva" (peggioramento in generazioni successive) che ebbe larga diffusione in Europa creando nella popolazione il terrore di una tara familiare per la pazzia. Nel contesto della psichiatria minore sul finire del secolo prese sempre più campo il pensiero di Freud che introdusse la Psicanalisi, prima quale tecnica psicoterapica per le psiconevrosi, poi quale nuova interpretazione del pensiero e delle sue deviazioni.

Nonostante la scoperta di alcune terapie mediche per la cura dei disturbi mentali maggiori, nella prima metà del XX sec. la Psicanalisi si affermò progressivamente con grande diffusione specie negli USA dove negli anni 30 si erano trasferiti gli psichiatri psicanalisti dell'Europa Centrale (Vienna e Berlino) per le note persecuzioni razziali. A parte i motivi etnici e sociali che spiegano il trionfo della psicanalisi negli USA e quindi il suo ritorno in Europa dopo la II guerra

mondiale, il dominio culturale di questa teoria, priva di basi scientifiche e senza successi terapeutici, rappresenta un periodo di vuoto e di arresto temporaneo nella ricerca medico-scientifica delle malattie mentali. Con gli anni '60 negli stessi USA, iniziò un declino dei vaneggiamenti psicoanalitici ortodossi e scismatici, soprattutto per effetto delle conquiste acquisite dalle Neuroscienze. Tra queste ultime la psicofarmacologia, iniziata negli anni '50 in Francia con Laborit, è stata un crescendo di successi terapeutici che da soli avrebbero giustificato il ritorno ad una moderna psichiatria biologica. In parallelo la introduzione del metodo clinico-scientifico, realizzatosi negli USA con le edizioni del DSM-III, III-R e DSM-IV, ha rappresentato il nuovo sviluppo di quanto suggerito e dimostrato più di un secolo prima da Kraepelin.

Questa seconda fase della Psichiatria biologica può essere considerata il perno della ricerca contemporanea in campo psichiatrico. Ad essa va il merito di aver consentito il trattamento ambulatoriale per la maggioranza dei pazienti con disturbi mentali anche gravi e in alcuni paesi di aver ricondotto gli ospedali psichiatrici in reparti specialistici degli ospedali generali. Due insidie si nascondono comunque nella gestione di questa nuova psichiatria. Gli psichiatri clinici rischiano di essere succubi del *marketing* dell'industria che può proporre diagnosi fittizie per la promozione di un nuovo farmaco (tutti gli psicofarmaci sono venuti dalla ricerca in campo industriale con costi elevati e quindi con attesa di relativo ritorno!). Gli stessi psichiatri clinici possono concorrere ad abbassare la "soglia di malattia" con il fine di sottrarre clientela ad altri operatori psichiatri (psicologi e assistenti sociali) espandendo ed esponendo la psichiatria e la relativa terapia farmacologica a problemi personali della vita quotidiana che nulla hanno a che vedere con esse. Insistendo sulla necessità di una psicoterapia del medico, in associazione al trattamento farmacologico, indirettamente Shorter lascia inoltre intendere che il rapporto medico-paziente è al momento attuale l'unico strumento valido per superare, almeno in parte, la riluttanza dei pazienti con disturbi psichici maggiori ad assoggettarsi a terapia, uno dei seri problemi della terapia ambulatoriale.

Questi richiami danno soltanto un'idea minima della enorme materia trattata da Shorter nella *Storia della Psichiatria* la cui lettura è gradevole per lo stile accattivante (reso anche nell'ottima traduzione in italiano), la trattazione degli argomenti specialistici alternata a curiosità biografiche di personaggi il cui nome è ancora familiare a psichiatri e neurologi attraverso i numerosi eponimi ed infine per la ricostruzione di come si sono svolte certe scoperte fondamentali. Non mancano critiche puntuali e pungenti sugli eventi culturali e scientifici più importanti ed un continuo riferimento del reciproco impatto delle nuove idee in psichiatria con la evoluzione di alcune società nelle nazioni che hanno maggiormente contribuito a modellarla. La prosa semplice e comprensibile talora può indurre all'equivoco di una visione superficiale e personale, subito smentito dalla profonda conoscenza della letteratura specialistica, come dimostrano le citazioni che raggiungono 1256 voci bibliografiche. In definitiva la lettura di questo libro offre a psichiatri, neurologi e psicologi una migliore identificazione storica della loro professione pratica. Pare indispensabile anche ai giovani che intendono dedicarsi, o iniziare, gli studi psichiatrici.

Franco Angelelli





AGENDA DELLO SPECIALIZZANDO

FEBBRAIO

Data	Ora	Sede	Argomento	Docente	Scuola
1-feb	8.30/10.30	Neuroradiologia- Torrette	Casistica clinica-neuroradiologica	Prof. U. Salvolini, M. Scarpelli, L. Provinciali	"DS: A; P; EE"
2-feb	14.00/16.00	Aula didattica Reumatologia	Discussione casi clinici Ospedale Jesi	Prof. W. Grassi	DS: O,S,FF
2-feb	10.30/12.30	Polo Didattico Torrette - Aula A.	Organo adiposo III	Prof. S. Cinti	DS:tutte
7-feb	15.00/17.00	Polo Didattico Torrette - Aula F.	La patologia tiroidea nei pazienti in trattamento con interferone	Dott.ssa L. Ricciadelli, Dott.A. Tacaliti	DS: C, DD, GG, II
7-feb	15.30	Polo Didattico Torrette - Aula A.	Alterazioni della statica pelvica nella donna	Prof. G. Muzzonigro, Dott. D. Minardi, Dott. M. Polito	DS: V, P, O, II, D, I, T, EE
8-feb	8.30/10.30	Neuroradiologia- Torrette	Casistica clinica-neuroradiologica	Prof. U. Salvolini, M. Scarpelli, L. Provinciali	"DS: A; P; EE"
13-feb	15.00/17.00	Polo Didattico Torrette Aula Morfologia U.N.	Biologia ultrastrutturale degli epitei	Prof. S. Cinti	DS:tutte
15-feb	8.30/10.30	Neuroradiologia- Torrette	Casistica clinica-neuroradiologica	Prof. U. Salvolini, M. Scarpelli, L. Provinciali	"DS: A; P; EE"
17-feb	10.45	Polo Didattico Torrette Aula D.	"Il percorso diagnostico e la diagnosi differenziale" nell'ambito del Convegno interregionale "Osteoporosi: un approccio multidisciplinare"	Prof. W. Grassi	DS: O,S,FF
19-feb	10.00	Aula Cattedra di Igiene	La profilassi diretta delle malattie infettive: dalla notifica alla sterilizzazione	Prof. M.M. D'Errico	DS: L, M.
20-feb	15.30	Polo Didattico Torrette Aula A.	Gli esami urodinamici	Dott. D. Minardi	DS: V, P, O, II, D, I, T, EE
21-feb	16.30	Biblioteca radiologia clinica	Meeting di diagnostica senologica	Prof. G.M. Giuseppetti	DS: A, D,I,R,EE
21-feb	15.00/17.00	Polo Didattico Torrette - Aula F.	Iperuricemie	Dott. A. Camilletti, Dott.ssa E.Faloia	DS: C, DD, GG, II
22-feb	8.30/10.30	Neuroradiologia- Torrette	Casistica clinica-neuroradiologica	Prof. U. Salvolini, M. Scarpelli, L. Provinciali	"DS: A; P; EE"
23-feb	15.00	Aula Anat. Patolog.	Discussione casi clinici	Prof. A.Gabrielli, Prof.ssa M. Scarpelli	DS: A, G., DD
23-feb	14.00/16.00	Aula didattica Reumatologia Ospedale Jesi	Discussione casi clinici	Dott.ssa R. De Angelis	DS: O,S,FF
26-feb	15.00/17.00	Polo Didattico Torrette Aula Morfologia U.N.	Biologia ultrastrutturale delle cellule mesenchimali	Prof. S. Cinti	DS:tutte
28-feb	15.00/17.00	Polo Didattico Torrette - Aula F.	Terapia delle dislipidemie	Prof. De Feo(Perugia)	DS: C, DD, GG, II
28-feb	13/14.30	Polo Didattico Torrette Auletta di Gastroenterologia e citopatologia	Clinical round di gastroenterologia e citopatologia	Prof. A. Benedetti, Prof.ssa A.M. Jézéquel	DS: tutte

DL: Diploma di Laurea; **DU:** Diploma Universitario **DS:** Diploma di specializzazione; **A:** Anatomia Patologica, **B:** Chirurgia Vascolare, **C:** Cardiologia, **D:** Chirurgia Generale, **E:** Chirurgia Plastica e Ricostruttiva; **F:** Chirurgia Toracica, **G:** Ematologia, **H:** Gastroenterologia, **I:** Ginecologia ed Ostetricia, **L:** Igiene e Medicina Preventiva; **M:** Malattie Infettive, **N:** Medicina del Lavoro, **O:** Medicina Fisica e Riabilitazione, **P:** Neurologia, **Q:** Oftalmologia; **R:** Oncologia, **S:** Ortopedia e Traumatologia, **T:** Pediatria, **U:** Psichiatria, **V:** Urologia, **AA:** Anestesia e Rianimazione; **BB:** Dermatologia e Venereologia, **CC:** Endocrinologia e Malattie del ricambio, **DD:** Medicina Interna, **EE:** Radiodiagnostica; **FF:** Reumatologia, **GG:** Scienza dell'alimentazione, **HH:** Allergologia e Immunologia, **II:** Geriatria; **LL:** Medicina Legale, **MM:** Microbiologia e Virologia.



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-Winkhofer, H. Biedermann "Le livre de signes et des symboles." Parigi, 1992)

LETTERE DALLA FACOLTA
Bollettino della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Ancona Anno IV - n. 2 Febbraio, 2001 Aut. del Tribunale di Ancona n.17/1998 sped. in a.p. art. 2 comma 20/C legge 662/96 Filiale di Ancona

Direttore Responsabile
Giovanni Danieli

Direttore Editoriale
Tullio Manzoni

Comitato di Redazione
Lucia Giacchetti, Daniela Pianosi, Anna Maria Provinciali, Giovanna Rossolini, Marta Sabbatini, Marina Scarpelli, Daniela Venturini Via Tronto 10 - 60020 Torrette di Ancona Telefono 0712206046 - Fax 0712206049

Progetto Grafico
Stampa Lirici Greci Errebi srl Falconara