

Volume LXV - Nuova Serie
ANNO ACCADEMICO 2020-2021 306° DALLA FONDAZIONE

2020-2021

N. 3
Luglio
Settembre
2021

Atti della

Accademia

Lancisiana

*Aspicitur illi...
Arce si qua mentem pergerit, ad...
Consilio, eloquio medica quantam eminet arte
Dextera ni poterit reddere, scripta docent.*

RIVISTA MEDICO-SCIENTIFICA

www.attidellaaccademialancisiana.it
www.accademia-lancisiana.it



Periodico trimestrale

Anno Accademico 2020-2021: 306° dalla fondazione

Vol. LXV - n. 3 - Luglio-Settembre 2021

Proprietà

ACCADEMIA LANCISIANA

Borgo Santo Spirito, 3

00193 Roma

lancisi@aruba.it

www.accademia-lancisiana.it

© Accademia Lancisiana

Direttore Responsabile:

Franco Salvati

Comitato Scientifico:

Laura Gasbarrone, Pierluigi Antignani, Raoul Borioni, Giovanni Minardi

Segreteria di Redazione:

Chiara Abruzzini e Valentina Carelli

Redazione

Borgo Santo Spirito, 3

00193 Roma

Telefono 06.68978137 – Fax 06.6867828

Autorizzazione Tribunale di ROMA n. 9191 del 7 maggio 1963

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento anche parziale, con qualsiasi mezzo, sono riservati per tutti i Paesi.

Ai sensi della legge n. 675 (tutela dati personali) e del GDPR UE 2016/679 si garantisce la massima riservatezza dei dati personali forniti e la possibilità di richiederne gratuitamente la rettifica o la cancellazione, o di opporsi al trattamento dei dati che riguardano, scrivendo a: Accademia Lancisiana, Borgo Santo Spirito, 3 – 00193 Roma.

INDICE

Simposio

23 marzo 2021

Trattamenti mininvasivi innovativi per la protezione e la manutenzione delle mucose respiratorie

Moderatore: Lino Di Rienzo Businco

Trattamenti mininvasivi innovativi per la protezione e la manutenzione delle mucose respiratorie III-190
L. Di Rienzo Businco, F. Tortorella, A. Di Rienzo Businco, S. Pavaci, P. Longo

Conferenza

30 marzo 2021

L'Ospedale del terzo millennio e l'evoluzione dell'assistenza pediatrica III-204 *M. Raponi*

Celebrazione della Settimana per la Cultura – I Sessione

13 aprile 2021

Conferenze

Considerazioni mediche, un poco irriverenti, sull'Iliade III-208
G. Ceccarelli

Lancisi ed il processo per eresia ai medici romani del 1690 III-213
R. Giordano

Medicina illustrata tra i Codici della Biblioteca Lancisiana. Metodologia e tecniche esecutive III-221
P. Ricca

La storia delle spezie tra cucina e Medicina III-231
R. Russo

Celebrazione della Settimana per la Cultura – II Sessione

20 aprile 2021

Premio Giovanni Maria Lancisi - Anno Accademico 2019-2020

Tesi di Laurea: "Analisi retrospettiva delle caratteristiche cliniche e di laboratorio di una coorte di pazienti con infezione da SARS-CoV-2" (Sintesi) III-242
E. Rando

Tesi di Laurea: "Fiov study. Fisiologia della isoglicemia tra oral glucose tolerance test (OGTT) ed intra-venous glucose tolerance test (IVGTT): un modello matematico" (Sintesi) III-251
B. M. Sancetta

Tesi di laurea: "Stimolazione magnetica transcranica statica per il trattamento della sclerosi laterale amiotrofica" (Sintesi) III-261
A. Todisco

Tesi di Laurea: "Confronto tra diversi regimi di terapia anticoagulante orale in pazienti sottoposti a procedure di elettrostimolazione cardiaca: studio osservazionale multicentrico" (Sintesi) III-270
N. Ventrella

Simposio

23 marzo 2021

Trattamenti mininvasivi innovativi per la protezione e la manutenzione delle mucose respiratorie

Moderatore: Lino Di Rienzo Businco

L. Di Rienzo Businco, F. Tortorella, A. Di Rienzo Businco, S. Pavaci, P. Longo

Disfunzione delle prime vie aeree e ricadute su performance e benessere respiratorio: come migliorare il livello respiratorio e il recupero funzionale psicofisico

Diversi sono i sintomi con i quali può manifestarsi la Sindrome Respiratoria, spesso a una valutazione superficiale e generalistica troppo distanti dalle vie aeree per stabilire una connessione che in realtà è tanto forte quanto non apparente: ostruzione nasale, secrezione di muco, starnuti, prurito nasale, percezione di sonno non ristoratore, disturbi di concentrazione, diminuzione delle performance psicofisiche, alitosi, cefalea, insonnia, ovattamento uditivo, irritabilità, ansia. Altri segnali precoci ed ancora reversibili delle prime difficoltà spesso banalizzate o trascurate perché confuse con scarsa volontà ad effettuare attività fisica sono: stanchezza, rapido affaticamento, respiro accelerato, russamento notturno, raffreddori persistenti e ricorrenti. Riconoscere precocemente queste condizioni consente di intercettare la progressione della malattia respiratoria con recupero pieno del benessere respiratorio e della qualità della vita, prevenendo complicanze in altri organi (cuore, pressione, cervello, muscoli ecc) e la cronicizzazione della malattia stessa.

I disturbi al Benessere Respiratorio, pericolosamente, non appaiono allarmanti né

urgenti da risolvere, nonostante l'Organizzazione Mondiale della Sanità affermi da molti anni che hanno già coinvolto più di un terzo dell'umanità con sintomi sempre più severi, in grado di mettere in pericolo la vita. Determinano pericolosi incidenti e arrivano a provocare anche infarti e ictus. Non parliamo di casi limite, ma di fatti che quotidianamente si ripetono con sempre maggior frequenza.

Quello che non è chiaro ai più è il rapporto causa-effetto; il fatto è tanto grave da aver determinato una direttiva europea (la n. 2014/85/UE) che dal prossimo primo gennaio cambierà le modalità per il conseguimento della patente.

Pochi sanno che le difficoltà respiratorie diventano rapidamente disturbi del sonno e che questi sono la causa del 22% degli incidenti stradali.

Per l'Istat, 40.000 sinistri all'anno in Italia e circa 240.000 in tutta l'Unione Europea (fonte Ministero della Salute).

Le difficoltà respiratorie portano ad un'insufficiente ossigenazione del sangue e all'affaticamento cardiaco, per poi trasformarsi in importanti complicazioni cardiovascolari emodinamiche ed ischemiche (ipertensione, infarto, ictus).

Come non si sa che le Riniti e le Riniti Allergiche sono la maggiore causa delle assenze per malattia, la quinta causa di prescrizione di antibiotici e, nel caso in cui ci si forzi a lavorare, diventano causa di contagio e di un'alta percentuale di errori e di incidenti sul lavoro, anche gravi. Infine le difficoltà respiratorie se trascurate diventano croniche e determinano scarsa concentrazione, irritabilità, stati ansiosi, rapido affaticamento e riduzione delle prestazioni fisiche e sportive.

Questi sintomi vengono spesso curati senza affrontare le vere cause. Manca la conoscenza delle implicazioni respiratorie: semplici forme di prevenzione farebbero risparmiare grandi sofferenze ai pazienti e miliardi di euro al Servizio Sanitario e alla società. Esistono già nuove soluzioni per curarle, ma sono sottovalutate tanto quanto il problema e non fanno notizia; poiché non le conoscono, molti preferiscono tollerare forme anche severe di questi malesseri, e credono ancora di dover sopportare un rilevante impatto traumatico, dato dall'uso di soluzioni chirurgiche, antiquate, superate e ancora proposte da alcuni medici.

Negli ultimi 10 anni, l'introduzione di nuove tecnologie in Otorinolaringoiatria ha radicalmente rivoluzionato l'agire quotidiano negli ambulatori e nelle sale operatorie. *Palloncini Balloon di derivazione emodinamica, Radiofrequenze di terza generazione, debrider, navigatori virtuali, precursori delle cellule staminali, LASER, bisturi armonici, tecniche endoscopiche* ormai collaudate e pienamente affidabili potrebbero e dovrebbero essere oggi di impiego di routine, sostituendo le soluzioni dolorose e cruente.

Le più recenti tecniche endoscopiche per il trattamento mini-invasivo dei disturbi respiratori delle alte vie aeree, consentono, con l'impiego di specifici manipoli, in tempi notevolmente ridotti rispetto alle tecniche tradizionali, sia negli adulti che nei bambini, di:

- Vaporizzare con temperature simili a quelle corporee i tessuti patologici.
- Evitare il danno termico, riducendo in questo modo il volume delle tonsille, delle adenoidi e dei turbinati e rispettandone la funzionalità, salvando i tessuti sani senza sacrificare l'organo, che non viene più tagliato e asportato.
- Contribuire a risolvere il problema del russamento e delle apnee notturne.
- Riducono al minimo dolore, anestesia, convalescenza, eliminano il sanguinamento, permettono un rapido recupero del paziente alle normali attività.

L'integrazione con le altre specialità mediche e chirurgiche, per chi ha fatto proprie le innovazioni, è esperienza quotidiana. Speciali "palloncini gonfiati a pressione", i cosiddetti "*Balloon*", allargano in modo definitivo i canali naturali, similmente a quanto avviene con le angioplastiche, e permettono di ripristinare i flussi respiratori ed il drenaggio dei Seni paranasali e della Tuba uditiva, passando attraverso le naturali cavità nasali, senza tagli e senza sanguinamenti, quindi senza i famigerati tamponi. Sono soluzioni anche ai colpi di sonno legati ai disturbi della respirazione notturna.

Finalmente uno stop definitivo alle fastidiose e dolorosissime riniti e sinusiti. Basta lancinanti dolori all'orecchio per impossibilità di compensazione che coinvolgono chi viaggia in aereo o chi fa attività subacquea; attraverso la dilatazione con balloon della via naso-tubarica è oggi possibile ripristinare la completa e fisiologica ventilazione dell'orecchio medio mettendo fine ai disturbi legati alla difficoltosa compensazione. La dilatazione delle tube auricolari di Eustachio (il canale di aerazione aereo che connette naso e orecchio) viene eseguita per adulti e bambini con un trattamento endoscopico di 2 minuti senza alcun traumatismo alle delicate mucose, con immediato recupero alle normali attività.

Solo un Centro attrezzato per rilevare tutte le possibili ostruzioni con i diversi specialisti necessari, può fornire una diagnosi completa e permettere di affrontare integralmente e con minimo traumatismo ognuna delle singole sotto sedi delle ostruzioni, senza trascurarne nessuna, per far tornare a respirare pienamente i pazienti, sia adulti che bambini e, attraverso la mininvasività, conseguire anche un particolare miglioramento della sintomatologia allergico-respiratoria. Sono inoltre in grado di ridurre il carico farmacologico.

Oggi prevenire è possibile come vedremo di seguito. Gli innovativi questionari “Sidero-Businco 90” e “Longo-Businco 50”, disponibili sul sito www.sidero.it gratuitamente per tutti, permettono di valutare nel dettaglio il livello di Benessere Respiratorio e dei disturbi audio-vestibolari.

Approcci terapeutici mininvasivi e nuovi protocolli per migliorare e rigenerare la funzionalità respiratoria e la qualità della vita

Per il trattamento miniinvasivo endoscopico dell'ipertrofia dei turbinati nasali utilizziamo la risonanza quantica molecolare (RQM) a bassa temperatura, che viene applicata per un totale di 20-30 secondi ad una intensità di 3.5 con appositi manipoli monouso e che permette la riduzione volumetrica dei turbinati evitando il danno termico a livello del tessuto trattato. Lo *shrinkage* e il rimodellamento selettivo e funzionale dei turbinati nasali inferiori viene eseguito con il manipolo DRB, per infissione a livello della sottomucosa, agendo sul tessuto patologico infiammatorio localizzato nella porzione interna e profonda dei turbinati stessi e viceversa preservando la delicata mucosa di rivestimento per non alterarne il suo fondamentale ruolo fisiologico. Le radiofrequenze vengono erogate attraverso un singolo sito di inserzione equivalente alla puntura di un ago oppure pochi siti di inserzione nei casi in cui sia necessario un approccio compartimentale del turbinato

inferiore. In quest'ultimo caso il manipolo viene attivato e mosso attraverso i compartimenti mediale, superiore e inferiore del turbinato fino a raggiungere il compartimento posteriore che in alcuni casi svolge un ruolo importante nella genesi di disturbi quali ovattamento auricolare e otiti ricorrenti per contiguità con l'ostio tubarico.

All'occorrenza con la stessa tecnica (ma ancor più miniaturizzata) può essere utilizzato il micro-manipolo DRB MITTO, in combinazione con le tecniche dilatative mediante balloon, per rimodellare e ridurre il volume dei turbinati medi, molto spesso responsabili del senso di ingombro nasale, di algie facciali, di iposmia e rinorrea cronica. Infatti, il micro-manipolo DRB MITTO mediante la sua specifica conformazione a doppia curvatura consente, sempre sotto visione endoscopica, di raggiungere e trattare con selettività queste delicate strutture. Entrambi questi manipoli sono stati specificatamente progettati e brevettati dal prof. Lino Di Rienzo Businco. Questo approccio terapeutico miniinvasivo, non prevede tamponi, permetterà di salvaguardare il tessuto funzionale e la mucosa nasale, fondamentale per la corretta umidificazione, riscaldamento, filtrazione e climatizzazione dell'aria inspirata.

Un'alternativa valida all'approccio chirurgico per le riniti croniche non allergiche è il trattamento KOS (*kinetic oscillation stimulation*), un innovativo trattamento ambulatoriale in grado stimolare la mucosa nasale e specificamente il sistema nervoso autonomo locale, che rappresenta il fattore ultrastrutturale predisponente e responsabile di mantenere l'infiammazione neurogena alla base dei sintomi nasali della rinite. L'azione del KOS regola la secrezione nasale e riduce la iper-reattività del rivestimento mucoso agendo appunto sulla sua innervazione. La procedura KOS prevede l'inserimento palloncino in silicone (balloon) monouso e atraumatico, all'interno della cavità nasale

attraverso la narice, senza necessità di anestesia né di somministrazione di farmaci. Il balloon è collegato ad un generatore-controller touch-screen. In seguito all'introduzione nella narice, il balloon viene gonfiato con aria erogata dal Controller, che determina l'inizio della stimolazione, che esercita una pressione oscillante cinetica del palloncino con una pressione media di 65 mbar e un'ampiezza di 4 mbar e una frequenza di 68 HZ. Il trattamento ha la durata di 10 minuti per singola narice. Il dispositivo è marcato CE e autorizzato per utilizzo nell'UE per il trattamento della rinite non allergica. Al termine della stimolazione il palloncino si sgonfia automaticamente e può essere estratto dalla narice senza necessità di eseguire alcuna terapia o medicazione successiva né di limitare le proprie attività nelle ore successive al trattamento.

Per il trattamento rigenerativo nasale, necessario in caso di esiti di precedenti chirurgie demolitive e di ENS, abbiamo messo a punto l'impianto mediante infiltrazione sottomucosa per via endoscopica nasale di una miscela rigenerativa di *platelet rich plasma* (PRP), arricchita con cellule staminali ottenute da prelievo autologo di tessuto adiposo (PRL).

La preparazione del PRP avviene tramite sistemi chiusi certificati CE con la collaborazione del medico trasfusionista. Al prelievo di 8-10 ml di sangue intero segue la fase di centrifugazione, con conseguente separazione nella provetta tra globuli rossi (sul fondo) e concentrato piastrinico (sovrantante) con produzione di 3-4 ml di PRP che, dopo attivazione con calcio gluconato o calcio cloruro, può essere infiltrato nei tessuti.

L'effetto di biostimolazione del PRP e del PRL nei tessuti impiantati stimola processi bioriparativi e rigenerativi con proliferazione cellulare, angiogenesi e produzione di fibroblasti e collagene con miglioramento del trofismo e del volume tissutale.

Diagnostica strumentale ORL e nuove terapie dilatative ad alta tecnologia: otiti catarrali, sinusiti e stenosi tubariche, trattamento innovativo con balloon shockwave

Il ripetersi ravvicinato di episodi di otite, in special modo di quelle associate all'iperproduzione catarrale, riconosce molto spesso come causa un cattivo funzionamento della tuba di Eustachio (ETD); questa è una condizione di frequente riscontro in età pediatrica complici i raffreddori catarrali e le adenoidi, ma che può persistere anche nell'adulto. Le variazioni di altitudine anche minime (viaggi in salita o discesa da collina o montagna), treni veloci, aerei, attività subacquee, sbalzi di temperatura, sono le più comuni condizioni che stressano la tuba uditiva e possono aggravare la disfunzione tubarica. I sintomi principali sono il senso di pressione auricolare talora con acufeni, ripienezza e ovattamento uditivo, sino a un vero e proprio dolore dell'orecchio. I rischi più temibili dell'ostruzione tubarica, causati dalla difettosa ventilazione dell'orecchio medio, sono lo sviluppo di otite catarrale cronica secretiva e la riduzione uditiva permanente. Le terapie mediche e le insufflazioni termali per le stenosi tubariche e per il drenaggio del catarro endotimpanico sono state e sono tuttora utilizzate con modesti risultati sui sintomi e soprattutto con efficacia transitoria. I *balloon* hanno rappresentato la più grande novità per evitare interventi chirurgici cruenti sull'orecchio e sulle tube, superando la eccessiva invasività delle tecniche tradizionali che non si sono dimostrate comunque efficaci nella soluzione della ETD, a fronte di molti effetti collaterali alcuni profili di rischio.

Da alcuni anni è stata introdotta dagli USA e dalla Germania una metodica di tubodilatazione mediante palloncino balloon (BET) eseguita con tecnica endoscopica per dilatare la tuba di Eustachio disfunzionale con numerose evidenze di efficacia, derivata dalle precedenti esperienze delle angioplastiche e dai positivi risultati ottenuti dalla sinuplastica

dilatativa. Sempre di recente, è stata descritta l'efficacia di una nuova forma di energia che non produce danno termico della mucosa, denominata Risonanza Quantica Molecolare, per eseguire la riduzione volumetrica dell'ostio tubarico (apertura nasale della tuba uditiva) secondo un nostro protocollo e strumentario standardizzato di *Tubal Ostium Shrinkage-TOS* e dei turbinati inferiori. Tale metodica, impiegata in associazione alla tubodilatazione, permette di garantire un buon rifornimento d'aria dal naso all'orecchio medio e un corretto drenaggio delle secrezioni.

Notevoli sono i risultati otofunzionali che si possono ottenere con il trattamento di dilatazione tubarica con balloon. I pazienti trattati infatti recuperano rapidamente una corretta ventilazione dell'orecchio medio, con liberazione dal ristagno di catarro timpanico e risoluzione delle difficoltà di compensazione ai cambi di altitudine o nelle immersioni subacquee. Particolare vantaggio ne traggono, come detto, i viaggiatori di treno veloce o aereo (*Frequent Flyers*) e coloro che soffrono di raffreddori ricorrenti con coinvolgimento catarrale dell'orecchio. La procedura di tubodilatazione mediante balloon e la contestuale decongestione dell'ostio tubarico (TOS), consente con un'unica applicazione un efficace trattamento mini invasivo e completo della disfunzione tubarica, mediante azione combinata su entrambe le componenti ostruttive ed infiammatorie alla base del disturbo.

La chirurgia FESS balloon ad integrazione o, spesso, in sostituzione della classica FESS (Chirurgia Endoscopica Funzionale dei Seni Paranasali) consiste nella sinuplastica dilatativa, realizzata mediante un palloncino (*balloon*) che viene gonfiato all'interno del seno coinvolto dall'infiammazione, consentendo in questo modo il rapido drenaggio e la guarigione della sinusite stessa.

Alcuni casi difficili per storia clinica o per condizioni anatomiche del tutto particolari trovano scarso beneficio dall'impiego dei balloon tradizionali; per ridurre la necessità di reinterventi ed aumentare il tasso di successo della procedura, sono stati messi a punto e introdotti nella pratica chirurgica nuovi balloon con emissione di onde d'urto (denominati *Shockwave*) che abbiamo utilizzato in ambito ORL per il trattamento di rinosinusiti e disfunzioni tubariche, in alternative ai classici balloon.

SHOCKWAVE: innovativo sistema di litotrissia per determinare microfratture osteocartilaginee delle precamere ed osti rinosinusalì e del tratto tubarico in ORL. Cosa c'è di nuovo.

Il catetere IVL è un catetere a palloncino SC progettato per l'inserimento di un dispositivo per litotrissia attraverso un catetere guida fino al sito di una stenosi determinata da strutture ossee che competono per lo spazio (recesso frontale, UOM, meato medio) di altrimenti più articolato ed invasivo trattamento, e della componente cartilaginea sottomucosa della tuba di Eustachio. Con l'attivazione del dispositivo per litotrissia viene generata energia meccanica pulsatile nel sito bersaglio; le strutture osteocartilaginee all'interno dello spazio trattato vengono così dilatate con microlussazioni e microfratture consentendo la successiva dilatazione del restringimento ventilatorio mediante il palloncino a bassa pressione (4atm). Questa caratteristica peculiare ed unica di *Shockwave* consente di trattare i "*difficult cases*" o le revisioni, riducendo la necessità di reinterventi successivi o di persistenza di malattia rinosinusale e tubarica (sinusiti croniche recidivanti, otiti catarrali, stenosi tubariche serrate, cicatrici ed esiti osteocondro-mucosali). Il catetere IVL unisce il design di un catetere per angioplastica, ad emettitori per litotrissia integrati per consentire l'erogazione localizzata di energia

meccanica pulsatile. Questo consente di EVITARE:

- complicazioni dovute a eccessive demolizioni (croste, over-ventilazione, sinechie, emorragie, fistole);
- recidive;
- necessità di maggior numero di dilatazioni e a maggiore pressione.

Gli emettitori vengono attivati (con la semplice pressione di un bottone) durante il gonfiaggio del pallone a 4 atm. L'energia meccanica pulsatile emessa (livello specifico pre-impostato) conferisce nuovamente elasticità alle strutture rinosinusal e tubariche (recessi, canali ed osti), consentendo di dilatare il pallone al diametro di riferimento utilizzando bassa pressione. Il generatore è progettato per l'arresto automatico laddove l'operatore tenti di erogare impulsi continui oltre il numero massimo consentito (alto profilo di sicurezza).

Per riprendere l'erogazione degli impulsi, è necessario far trascorrere almeno il tempo di pausa minimo prima di riprendere la terapia. Il pulsante del trattamento deve essere rilasciato e premuto di nuovo per riprendere la terapia. Il catetere erogherà un massimo di 80 impulsi o 8 cicli, come indicato in precedenza. Una volta raggiunto questo valore, il catetere non dovrà più essere utilizzato. Se fosse necessario proseguire la terapia, eliminare il catetere e utilizzarne uno nuovo.

Diagnostica di base ed avanzata in Allergologia

Le allergie sono in costante aumento e restano un tema importante nell'ambito sia della ricerca sia della pratica clinica. L'esigenza principale del medico non specialista è quella di tenersi costantemente aggiornato su andamento epidemiologico, diagnostica e gestione (in termini di trattamento e prevenzione). Non basta però fare riferimento alla letteratura

internazionale, in quanto ogni realtà territoriale e sanitaria deve anche tener conto delle proprie problematiche, risorse e prospettive.

In generale, la diagnosi delle allergie alimentari o respiratorie si basa nella gran parte dei casi sulla raccolta di una storia clinica che evidenzia:

- 1) la comparsa di sintomi compatibili con una manifestazione allergica
- 2) la presenza di tali sintomi in relazione ad una data esposizione allergenica e sulla presenza di una sensibilizzazione allergica IgE mediata, mediante gli *skin prick test* (SPT) o la ricerca delle IgE specifiche, nei confronti dell'allergene sospettato. Quando i sintomi non sono del tutto compatibili, o non vi è concordanza tra la storia clinica e la sensibilizzazione allergica, la diagnosi richiede l'esecuzione di ulteriori test, quali ad esempio i test di esposizione (test di provocazione orale per alimenti o di provocazione nasale o bronchiale).

La sola evidenza di una sensibilizzazione allergica, infatti, non è sufficiente a porre la diagnosi di allergia e nemmeno ad escluderla, in quanto sia gli SPT che la ricerca delle IgE specifiche soffrono di specificità e sensibilità non ottimali e diverse nei vari alimenti o inalanti.

Il progresso nelle conoscenze scientifiche ha permesso negli ultimi anni di individuare le principali molecole allergeniche responsabili delle allergie alimentari e respiratorie e sono oggi disponibili alcuni test di laboratorio che dosano la presenza di IgE specifiche verso queste singole proteine allergeniche. Il loro dosaggio si pone come obiettivi principali quelli di incrementare la sensibilità e la specificità diagnostica, ma anche, per le allergie alimentari, quello di cercare una possibile correlazione con la gravità del quadro clinico e, per quelle respiratorie, di selezionare in modo più accurato i bambini da sottoporre alla immunoterapia specifica.

La ricerca della sensibilizzazione allergica può essere eseguita mediante gli SPT o mediante la ricerca delle IgE specifiche per l'allergene.

SPT

Sono il test diagnostico più comunemente utilizzato nella diagnostica delle allergie alimentari e respiratorie IgE-mediate. Dovrebbero essere eseguiti come primo approccio diagnostico in quanto costano molto meno dei test sierologici e sono molto affidabili in mani esperte.

IgE specifiche

Il primo test commerciale, il RAST, fu introdotto in commercio nel 1972. Da allora molti altri test sono realizzati e, allo scopo di aumentare la sensibilità e la specificità della determinazione, si è cercato di migliorare la qualità dei reagenti allergenici e di minimizzare l'interferenza degli anticorpi non IgE nei confronti delle IgE.

Indicazioni alla ricerca delle sensibilizzazioni allergiche

Gli SPT o la ricerca delle IgE specifiche vanno eseguiti in tutti i pazienti con storia clinica compatibile con una allergia alimentare o respiratoria.

Non c'è alcun limite di età per la esecuzione degli SPT. Già a partire dai primi mesi di vita, infatti, è possibile evidenziare la presenza di reazioni cutanee evidenti ed importanti sia per gli allergeni alimentari che per quelli respiratori e per l'istamina.

La Diagnostica molecolare

Per oltre un secolo gli estratti allergenici hanno rappresentato il caposaldo della diagnosi di allergia. La loro qualità ha raggiunto un livello tale che attualmente la maggior parte degli estratti di fonti allergeniche respiratorie contengono virtualmente tutte le proteine allergeniche e presentano una sensibilità vicina al 100% sia in-vivo che in-vitro. Per contro, gli estratti di alcuni alimenti possono dare risultati meno brillanti a causa della estrema labilità di alcuni allergeni oppure della loro ridotta

concentrazione nel materiale di partenza; in questi casi i test in-vivo con alimenti freschi rappresentano un'eccellente alternativa diagnostica. Nonostante questi pregi, gli estratti allergenici (ma anche gli alimenti freschi!) hanno l'ineliminabile difetto di essere per la gran parte miscele di più proteine allergeniche. Questo, oltre ad essere la causa potenziale di una certa variabilità di concentrazione delle singole proteine allergeniche da un lotto all'altro, comporta anche e soprattutto il fatto che la positività di un test con estratti (o con un alimento fresco) non ci dice quale proteina presente nella fonte allergenica sia responsabile della sensibilizzazione.

In altre parole, un test negativo con un buon estratto o con un alimento fresco esclude la sensibilizzazione a quella fonte allergenica, mentre un test positivo ci dice che il paziente è sensibilizzato ma non sappiamo in molti casi a quale allergene.

Questo può costituire un grande problema sia nel campo delle allergie respiratorie che di quelle alimentari.

L'avvento delle nanotecnologie e della biologia molecolare ha portato all'identificazione, sequenziazione, caratterizzazione e clonazione di un gran numero di molecole allergeniche e delle loro isoforme. Un buon numero di queste proteine allergeniche è attualmente disponibile per la diagnostica allergologica in-vitro.

Prevenzione e screening diagnostici dei disturbi respiratori e disventilatori

Le patologie ORL e audiologiche sono più importanti e diffuse di quanto si creda e nel tempo possono portare a gravi conseguenze.

Lo studio epidemiologico di queste patologie e dei disturbi ad esse associati, è un tema complesso, difficoltoso e soggetto a continuo aggiornamento.

Ciò che appare chiaro, è che queste patologie oltre a comportare dei costi altissimi e non più sostenibili dai singoli individui e dalle strutture afferenti al SSN, assumono, se trascurate caratteristiche tipiche delle malattie invalidanti, con notevoli ripercussioni negative sulla qualità della vita e sulla salute psicofisica degli individui affetti da tali patologie.

Una corretta informazione, nuove strategie di cura e prevenzione, associate alla diagnostica di ultima generazione ad oggi disponibile, potrebbero migliorare e cambiare queste condizioni così tanto diffuse, così come tanto sottovalutate.

Intervenire e prendere in cura un paziente con patologie multilivello del distretto Otorinolaringoiatrico, è possibile e doveroso, per il semplice fatto che oggi abbiamo a disposizione strumenti diagnostici e terapeutici in grado di diagnosticare patologie con estrema precisione, rivoluzionando di fatto, i trattamenti e le prognosi di quelle patologie gravi e invalidanti.

In tal senso, l'otorinolaringoiatria e l'audiologia, sono state particolarmente favorite dai progressi della ricerca biomedica e tecnologica con una molteplicità di innovazioni che hanno rivoluzionato le conoscenze di base e le possibilità terapeutiche, ottenendo grandi risultati clinici e migliori opportunità per i pazienti.

L'applicazione di queste nuove tecnologie ci sta dotando di strumentazioni diagnostiche in grado di fornire prestazioni terapeutiche avanzate e sempre più all'avanguardia, con la possibilità di fornire protocolli di screening e prevenzione personalizzati e che si adattano sempre di più alle esigenze dei singoli individui.

Tutto ciò, può avvenire a patto che il nostro intervento giunga in tempo per

contrastare gli effetti di queste patologie sulla salute globale dei pazienti, e a patto che tali interventi siano eseguiti preservando il più possibile l'integrità fisica dei soggetti interessati.

Attualmente, è possibile fare prevenzione e diagnosi precoce, curando e trattando le patologie nelle loro fasi iniziali, quando ancora reversibili e suscettibili di migliori risultati terapeutici.

Gli esami diagnostici eseguibili a all'interno di piani di screening preventivi, o nella pratica clinica di routine, sono:

- Audiometria Tonale: ha lo scopo di misurare le capacità uditive per toni puri, dei soggetti in esame, in modo da fornire una descrizione del grado e del tipo di deficit uditivo.
- Audiometria Vocale: L'audiometria vocale è un test di valutazione della funzionalità uditiva che utilizza stimoli verbali che simulano il parlato umano nei diversi contesti di vita quotidiana. Questo esame, può essere utilizzato come test diagnostico, come test di valutazione ai fini di un intervento protesico, o come test di valutazione medico legale.
- Audiometria in Campo Libero: L'audiometria tonale in campo libero valuta la sensibilità uditiva complessiva delle due orecchie contemporaneamente. Risulta particolarmente utile in audiologia infantile e per valutare il beneficio protesico.
- Impedenzometria: L'impedenzometria è un test diagnostico obiettivo che consente di valutare lo stato anatomo-funzionale del sistema timpano-ossiculare (timpanometria) e dell'arco riflesso cocleo-stapediale (riflesso stapediale).

Dallo studio delle variazioni di impedenza, si possono ricavare informazioni su tutte le condizioni del sistema timpano-ossiculare che comportano un decremento oppure un incremento dell'elasticità del sistema

stesso. Nella valutazione di un timpanogramma sono rilevanti dal punto di vista clinico: la forma del timpanogramma, la posizione del picco di impedenza, la ampiezza del picco e l'eventuale presenza o meno dei riflessi e la loro morfologia.

- Otoemissioni acustiche: Le emissioni otoacustiche riflettono la fine funzionalità cocleare principalmente legata all'attività e alla funzione di amplificazione delle cellule ciliate esterne. Nello specifico, indicano, indicare la presenza o meno di emissioni, il loro numero, le singole ampiezze e frequenze, la loro stabilità e la distribuzione spettrale, e quindi esprimono un giudizio di risposta compatibile e non compatibile con il deficit/danno uditivo.
- Potenziali evocati uditivi: Lo studio dei potenziali evocati uditivi permette di indagare la funzionalità del sistema uditivo fino alle porzioni sottocorticali e bulbari delle vie uditive. I potenziali evocati uditivi possono utilizzarsi per uno screening uditivo neonatale evidenziando possibili alterazioni del nervo acustico.
- Rinomanometria: valuta la resistenza e i flussi delle vie aeree in entrambe le cavità nasali e fornisce una valutazione dinamica della pervietà nasale mediante la misurazione di pressione ed il flusso aereo attraverso le fosse nasali durante gli atti respiratori.
- Olfattometria: è un test per lo studio delle alterazioni quali/quantitative della funzione olfattiva. Valuta la capacità di percepire gli odori utilizzando sostanze odorose di differente tipologia.
- Esame citologico nasale: L'esame citologico nasale è un test in cui un piccolo prelievo mucoso mediante probe dedicato a livello del turbinato inferiore permette di definire la diagnosi della specifica rinite cellulare.
- trasporto muco-ciliare: si tratta di un test che valuta la clearance mucociliare, l'aumento del tempo di trasporto muco-ciliare (TMC superiore a 15 minuti patologico) è un indicatore delle affezioni flogistiche delle alte vie respiratorie.

Un aiuto significativo è arrivato dall'utilizzo dei questionari per lo screening e la diagnosi precoce di varie patologie si sta diffondendo sempre di più. Tale strumento permette, infatti, non solo l'autovalutazione, ma anche l'analisi globale delle malattie oggetto di attenzione, consentendo di individuare sintomi e aspetti che potrebbero sfuggire ad un'indagine sommaria e non mirata. Inoltre, i questionari consentono un'ottimizzazione anche in termini di tempo e dispendio di risorse, sia per il paziente, sia per il medico, anche non specialista. Alla luce di tali aspetti, si è ritenuto fondamentale ideare dei questionari che potessero consentire un corretto inquadramento multilivello della Sindrome Respiratoria e delle Patologie Audio-Vestibolari. Per l'inquadramento della patologia respiratoria nella sua complessità, sono state individuate 90 domande che potessero semplificare e velocizzare tale processo, creando il questionario Sidero-Businco 90. Tale questionario rappresenta uno strumento sia di screening, sia di follow-up del benessere respiratorio, fornendo informazioni fisico-psicologiche oggettive e soggettive che permettono al medico - specialista e non- e al paziente di prendere coscienza dello sviluppo dei sintomi e delle loro possibili cause, nonché di quantificarne l'impatto e l'evoluzione nel tempo. Le 90 domande sono suddivise in 6 sottogruppi che indagano differenti aspetti della patologia respiratoria del paziente. Le domande 1-20 valutano il grado di ostruzione nasale (severità e frequenza degli episodi, rinorrea, mono o bilateralità della patologia) e l'eventuale presenza di una sintomatologia allergica (lacrimazione e prurito oculare, starnutazione, crisi asmatiche). Le domande 21-40 valutano le ripercussioni del deficit della respirazione nasale su altri organi e apparati (sintomatologia faringea, laringea, broncopolmonare e dell'Apparato cardiocircolatorio), valutandone l'entità e il loro impatto nella qualità di vita del paziente. Le domande 41-47 valutano i disturbi uditivi,

olfattivi, gustativi e dell'equilibrio correlati alla cattiva respirazione nasale e il loro impatto sulla qualità di vita del paziente. Le domande 48-67 valutano l'impatto della patologia nasale sul riposo notturno, anche in questo caso indagandone i sintomi oggettivi e le ripercussioni psico-sociali. Le domande 68-90 valutano i rimedi e i trattamenti conosciuti e fino a quel momento adottati dal paziente (terapie mediche e chirurgiche, tipologia e frequenza dei trattamenti, benefici ottenuti, conoscenze riguardo soluzioni di chirurgia mininvasiva). Il corretto inquadramento diagnostico dei pazienti affetti da patologia del tratto respiratorio superiore resta ad oggi un obiettivo difficile da raggiungere e tuttavia necessario al fine di impostare un'adeguata terapia medica e/o chirurgica. Infatti, molto spesso ci si trova di fronte a diagnosi tardive e incentrate prevalentemente su un sintomo, piuttosto che sull'identificazione e sulla terapia delle cause (Atti della Accademia Lancisiana 2018; 62, 1; <http://www.attidellaaccademialancisiana.it>). Tutto ciò contribuisce a creare confusione per i pazienti, che non raggiungono la risoluzione del loro problema ma al contrario finiscono per ricevere messaggi contrastanti, talvolta persino contraddittori. Il questionario Sidero-Busincò 90 è, a nostro parere, l'unico strumento di screening e follow-up completo e onnicomprensivo che permette la valutazione non solo della Sindrome Respiratoria, ma anche del paziente nella sua complessità fisica, psichica e sociale. Nell'ambito delle patologie audio-vestibolari, risulta evidente che esse si sono evolute notevolmente dal punto di vista diagnostico e fisiopatologico e, pertanto, è possibile incontrare alcune difficoltà nel dialogo clinico con i diversi specialisti coinvolti, con inevitabile ripercussioni sui pazienti in termini di ritardo o errori nella diagnosi. Per tale ragione, abbiamo sviluppato il questionario Longo-Busincò 50 con lo scopo di fornire ai colleghi medici e ai pazienti stessi uno strumento di valutazione delle patologie audio vestibolari, senza trascurare alcun

sintomo che possa contribuire a una diagnosi accurata né i fenomeni psicosomatici e psicologici, che molto spesso accompagnano queste patologie. Il questionario Longo-Busincò 50 risulta costituito da 50 domande e consente la diagnosi precoce e la rivalutazione post-trattamento delle patologie audio-vestibolari, con una possibile applicazione nello screening e nella prevenzione nelle categorie a rischio (lavoratori esposti a rumore, giovani, persone con insalubri stili di vita). Le domande del questionario sono suddivise in sottogruppi che indagano le diverse dimensioni delle patologie oggetto di studio, valutando la funzionalità uditiva, la capacità di discriminazione del parlato e l'eventuale presenza di patologie dell'orecchio, la presenza di sintomi uditivi in contesti di iperstimolazione sonora, di iperacusia e distorsione sonora soggettiva, la funzionalità tubarica e dell'orecchio medio, la funzionalità vestibolare, l'atteggiamento posturale e l'orientamento spaziale, la presenza di acufene e dell'impatto della patologia audio-vestibolare del paziente sulla qualità della vita e sulla sua dimensione emotiva 1-2 . I questionari Sidero-Busincò 90 e Longo-Busincò 50 risultano essere, per la loro struttura e per la chiarezza dei contenuti delle singole domande, di facile utilizzo in modalità di auto-somministrazione. Ad ogni singola domanda è assegnato un punteggio crescente in base alla gravità/frequenza indicata dal paziente. I punteggi delle singole domande sono poi sommati ed è così individuato uno score totale, in base al quale individueremo il grado di severità della patologia oggetto d'esame.

Entrambi i questionari proposti richiedono poco tempo per essere compilati e sono ripetibili nel tempo per la valutazione dell'evoluzione della patologia e della severità dei sintomi. Inoltre, essi consentono ai colleghi medici di differenti discipline uno studio dettagliato delle patologie respiratorie e audio-vestibolari e un'agevole comunicazione per individuare un approccio terapeutico

condiviso. Manca quasi totalmente una educazione respiratoria, una coscienza del rapporto causa/effetto tra le problematiche respiratorie e le loro gravi conseguenze, che porterebbe a forme di prevenzione facendo risparmiare grandi sofferenze ai pazienti e miliardi di euro al Servizio Sanitario e alla società, e i questionari possono rappresentare un prezioso aiuto per raggiungere l'obiettivo (Atti della Accademia Lancisiana 2018; 62, 1; <http://www.attidellaaccademialancisiana.it>). Molti preferiscono tollerare forme anche severe di questi malesseri a causa della disinformazione, della autoprescrizione sbagliata di farmaci di automedicazione, spesso responsabili della cronicizzazione della Sindrome e a causa del rilevante impatto traumatico che credono ancora di dover sopportare per soluzioni chirurgiche antiquate e superate, tuttavia ancora proposte in molti centri. Negli ultimi 10 anni, l'introduzione di nuove tecnologie in ambito diagnostico e terapeutico otorinolaringoiatrico quali Balloon di derivazione emodinamica, Radiofrequenze di terza generazione, Debrider, Navigatori virtuali, precursori delle Cellule Staminali, Endoscopia ad alta definizione, hanno permesso di approcciare la patologia in modo atraumatico, nel rispetto della delicata e funzionale struttura respiratoria. Oggi è possibile trattare il singolo focus patologico rispettando e quindi risparmiando ogni porzione ancora sana dell'organo o della struttura. Per meglio descrivere la necessità e l'urgenza di questo approccio alla SR, esistono molti paralleli che possono essere presi ad esempio da altri ambiti medici: l'ortopedia con lo sviluppo delle tecniche artroscopiche porta alla considerazione, per paradosso, se mai potesse venire oggi da alcuno accettata l'amputazione di una gamba per una lesione di un menisco o di un legamento o anche semplicemente un accesso a cielo aperto e addirittura la sostituzione dell'articolazione malata con una protesi. Tutto questo sarebbe oggi unanimemente definito un *over treatment*:

l'impiego delle tecnologie mininvasive in ORL, unito all'approccio globale alla SR, serve proprio ad evitare questo *over treatment*, serve ad identificare il punto di equilibrio, minimo ma sufficiente, tra *over* e *under treatment*, introducendo o meglio riaffermando un innovativo concetto in chirurgia, quello di efficienza, cioè quello di raggiungere l'efficacia dell'operazione attraverso il MINIMO dispendio di dolore e sofferenze, di tessuto sano e funzionale, di anestesi, numero di interventi e giorni di convalescenza. Un approccio funzionale mininvasivo globale e multilivello, che deve guidare ogni trattamento per il recupero del Benessere Respiratorio, per la ricerca del ripristino del corretto Equilibrio del sistema respiratorio, alterato dalla patologia. Una Medicina personalizzata, una Chirurgia Minima Efficiente, la cui efficacia sarà raggiunta individuando e soddisfacendo le reali necessità cliniche del singolo paziente, mantenendo come primo obiettivo il maggiore rispetto possibile della funzione. Per esempio: asportare in modo parziale o totale un turbinato squilibra completamente il sistema ai danni dei seni paranasali e delle basse vie aeree, come anche tagliare ed asportare le adenoidi e le tonsille, espone al forte rischio di sviluppare ipertrofia compensatoria di altri tessuti linfatici, quali la base linguale, che pertanto determinerebbero in brevissimo tempo, come danno indotto dallo stesso atto medico, una nuova condizione patologica, probabilmente peggiore della precedente. Le nuove tecnologie endoscopiche microinvasive, usate all'occorrenza tutte insieme, guidate, ripetiamo, dal massimo rispetto della funzione dei segmenti anatomofunzionali trattati, hanno permesso di sviluppare una moltitudine di tipologie di "interventi", se necessario integrati tra loro, adattabili alla singolarità ed unicità del paziente, a differenza del passato in cui esistevano un ristretto numero di interventi possibili. Sottoponendosi ai sorpassati protocolli operatori, è il paziente che deve

adattarsi, quale che sia la sua patologia respiratoria, spesso non ottenendo guarigione e tantomeno sollievo dai sintomi, ma rischiando danni permanenti (Atti della Accademia Lancisiana 2018; 62, 1; <http://www.attidellaaccademialancisiana.it>).

Fortunatamente oggi è possibile e quindi doveroso eseguire trattamenti chirurgici molto conservativi e con intento funzionale sui singoli segmenti da trattare. Per ripristinare il corretto flusso respiratorio del paziente, è possibile agire chirurgicamente sulle differenti sottosedie patologiche, nel modo minimo necessario su ognuna di esse, ottenendo un risultato complessivo pienamente soddisfacente, somma dei singoli effetti benefici ottenuti, i quali conseguentemente si tradurranno nel minimo impatto possibile sul paziente (Chirurgia Minima Efficiente). Si riacquista così la funzione respiratoria perduta indipendentemente dalla ricerca della perfezione per geometria e simmetria postoperatoria, che è una condizione non fisiologica, che non esiste in natura ed è quasi sempre in contrasto con la funzionalità dell'organo. Si potrà per esempio recuperare in un unico intervento il flusso aereo necessario, decongestionando prima il turbinato con la RQM che sublima a freddo selettivamente la porzione ipertrofica sottostante la parte funzionale del turbinato stesso (che viene invece rispettata); scollando e raddrizzando poi, solo per quanto necessario e isolando esclusivamente la eventuale porzione osteocartilaginea ostruente, il setto deviato; allargando con il balloon le aperture dei seni paranasali ostruiti per recuperarne il naturale drenaggio, senza nessuna azione demolitiva e infine rimodellare senza sanguinamento e senza asportarle totalmente adenoidi e tonsille. Sembra un discorso scontato, ma oggi appare urgente la necessità di acquisire, da parte del medico, un'informazione completa su tutte possibilità offerte dagli enormi progressi in ORL degli ultimi 10 anni,

Oggi si eseguono senza sanguinamento, senza tamponi e con una convalescenza di un paio di giorni, praticamente tutte le operazioni (FESS, turbinoplastica, settoplastica) che fino a pochi anni fa producevano 15/20 giorni di sanguinamento e sofferenze, si risolvono in pochi minuti e senza sofferenze problematiche che in passato richiedevano ampie demolizioni ossee (Dacriocistorinostomia, senotomia frontale) e si offrono soluzioni sempre mininvasive con operazioni che non esistevano (stenosi della tuba di Eustachio, turbinati medi, ricostruzione della membrana timpanica e rigenerazione delle mucose nasali atrofiche con precursori delle cellule staminali). In passato l'intervento chirurgico era considerato l'ultima spiaggia, si rimandava fino alla "disperazione" provocando cronicizzazioni e talvolta gravi complicanze, oggi, se ci sono le indicazioni a procedere per via chirurgica, attendere o rimandare significa solo protrarre l'evitabile malessere che provoca la patologia, inficiando qualità della vita e assumendosi il rischio delle gravi complicanze che l'assenza di una respirazione piena può produrre. Un progresso paragonabile solo allo sviluppo dell'Informatica. Conseguentemente occorre rapportarsi con il paziente con le priorità che scaturiscono dalle informazioni sulla semplicità e la rapidità delle nuove soluzioni terapeutiche chirurgiche, un approccio operatorio aggiornato rispetto quello sorpassato ancora molto diffuso, vincendo, nell'interesse del paziente stesso, le resistenze al cambiamento delle abitudini che non sono facili da superare (Atti della Accademia Lancisiana 2018; 62, 1; <http://www.attidellaaccademialancisiana.it>). Il questionario Longo-Busnco 50 per la valutazione di udito ed equilibrio quale concreto ausilio alla diagnosi precoce e alla prevenzione specie nei giovani. La moderna visione della Medicina di tipo traslazionale, e soprattutto l'approccio olistico e multispecialistico al paziente, con gli indiscutibili vantaggi legati ad una visione e

trattamento di insieme diretto alla persona nel suo complesso e non verso la singola malattia, ha determinato alcune oggettive difficoltà per i medici che si trovano ad affrontare temi diagnostico-clinici legati all'esperienza della super specialità per i quali non sempre hanno la necessaria consuetudine. Il tema dei disturbi della funzione uditiva e dell'equilibrio hanno subito in questi anni una forte evoluzione in chiave diagnostica e fisiopatologica, ed accade sempre più spesso di incontrare difficoltà nel dialogo clinico tra diversi specialisti del settore, con inevitabili ripercussioni sul paziente in termini di ritardi o errori diagnostici. Anche i pazienti stessi non posseggono i necessari strumenti culturali e lessicali per fornire le indicazioni utili al medico a formulare una diagnosi precisa e precoce delle patologie del distretto uditivo e vestibolare, che oggi è invece espressamente richiesta. Per tali motivi abbiamo ideato uno strumento rappresentato dal questionario Longo-Businco, in grado di guidare il paziente e il medico che si approcciano a tutti i disturbi della funzione uditiva e dell'equilibrio, senza trascurare nessuno degli aspetti che concorrono a formulare una diagnosi corretta valutando ciascuno dei sintomi in modo appropriato, e soffermandosi in particolar modo su tutti quei fenomeni di natura psicosomatica e psicologica spesso associati ai disturbi audiovestibolari. Il questionario è articolato in 50 domande con risposta a 4 gradi di gravità crescente (1.mai, 2.a volte, 3.spesso, 4.sempre) per ciascuna, che investigano in maniera non ordinata al fine di non influenzare il paziente tutti i segni e i sintomi della disfunzione dei due sistemi. La scelta del linguaggio e dei contenuti delle domande ha cercato di aggiornare alcuni concetti specialistici della patologia cocleo-vestibolare, perché anche coloro che non abbiano consueta familiarità con queste sindromi, non corrano il rischio di dimenticare alcuni aspetti o misconoscere dei sintomi utili alla diagnosi possibilmente

precoce. Il questionario si propone come uno strumento di screening ed oltre a fornire utili indicazioni per le diagnosi differenziale, consente una valutazione ripetibile sullo stesso paziente per valutare le variazioni del quadro clinico (ad esempio dopo un trattamento) e monitorare l'evoluzione della patologia in modo oggettivo. Abbiamo anche identificato 5 livelli di gravità crescente del quadro clinico del paziente in base ai punteggi raccolti con le risposte alle singole domande, che concorrono con la loro somma a determinare uno staging da 1 a 5. Dalla nostra esperienza su oltre mille pazienti esaminati, il questionario LongoBusinco si è dimostrato semplice da comprendere ed utilizzare, veloce nella sua compilazione, autosomministrabile (non necessarie spiegazioni del medico sulle domande) e ha accelerato in modo sensibile la raccolta dell'anamnesi specialistica senza trascurare nessun sintomo. Le prime esperienze dell'utilizzo del questionario da parte di medici non otorinolaringoiatri né audiologi, hanno riportato risultati molto positivi in termini di facilitazione del dialogo tra i diversi professionisti caregiver del settore (tecnico audioprotesista, geriatra, MMG, neurologo, fisioterapista, osteopata) velocizzando ed ottimizzando la comunicazione con i colleghi (Atti della Accademia Lancisiana 2018; 62, 1; <http://www.attidellaaccademialancisiana.it>). Nostri studi sono in corso per analizzare la correlazione tra risultati del questionario e quadri clinici al fine di valutarne la sensibilità e specificità nel dettaglio. Auspichiamo la più ampia diffusione del questionario Longo-Businco 50 (disponibile sul Sito www.sidero.it) al fine di aumentare le informazioni utili alla prevenzione e alle analisi epidemiologiche che possono essere condivise in rete tra gli specialisti e soprattutto per l'obiettivo di intercettare questi disturbi della funzione cocleo-vestibolare in una fase quanto più precoce possibile, ed evitare la progressione della patologia così altamente invalidante e gravata da costi sociali.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Di Rienzo Businco L, Di Rienzo Businco A, Ventura L, Laurino S, Lauriello M. Turbinoplasty with quantific molecular resonance in the treatment of persistent moderate-severe allergic rhinitis: Comparative analysis of efficacy. *Am J Rhinol Allergy* 2014; 28: 164-8.

Di Rienzo Businco L, Di Mario A, Longo P, Tombolini M. Respiratory syndrome: a new nosological entity with a high social impact. *Minerva Med.* 2017; 108: 383-4.

Di Rienzo Businco L, Pavaci S, Tortorella F, Longo P. Diagnosi completa e terapia risolutiva contestuale delle sindromi ostruttive ed infiammatorie naso-sinusalitubariche in adulti e bambini. *EAI eds*, 2019.

Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA* 2020; 323: 1389-400.

Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15015.

Patel SR. Obstructive Sleep Apnea. *Ann Intern Med* 2019; 171: ITC81-ITC96.

Prof. Lino Di Rienzo Businco, Istituto di Medicina CONI Lab, Servizio ORL e Audiologia-Ordine di Malta, Roma

Dott.ssa Federica Tortorella, Dipartimento ORL, Istituto di Medicina CONI Lab, Roma

Prof. Andrea Di Rienzo Businco, Dipartimento Allergologia e Immunologia Clinica, U.O. Allergologia, Ospedale S. Pertini, Roma

Dott.ssa Silvia Pavaci, Dipartimento ORL, Istituto di Medicina CONI Lab, Roma

Dott. Pasquale Longo, Dipartimento Audiologia, U.O. Ricerca Clinica SIDERO Onlus, Roma

Per la corrispondenza: Idirienzo@businco.net

Conferenza

30 marzo 2021

L'Ospedale del terzo millennio e l'evoluzione dell'assistenza pediatrica

M. Raponi

Premessa

L'assistenza sanitaria è uno dei settori in cui la ricerca e lo sviluppo di nuove tecnologie ha uno dei maggiori impatti, grazie alla rapida evoluzione degli strumenti preventivi, diagnostici e terapeutici unita alla necessità di garantire elevati requisiti di sicurezza ed efficacia. D'altra parte, i progressi della scienza medica non possono prescindere da alcuni valori fondanti, su cui si basa la cura della persona intesa nella sua globalità. Il primo aspetto da considerare nella descrizione dell'Ospedale del terzo millennio riguarda quindi tali valori, che nella visione dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù includono l'etica, l'equità, la centralità del paziente e della sua famiglia e l'educazione sanitaria.

Per quanto riguarda la componente etica, il Codice Etico individua e afferma i valori, i principi e le regole di condotta che caratterizzano l'attività dell'Ospedale e rappresenta la primaria fonte di ispirazione dei rapporti intrattenuti dall'Ospedale con i propri interlocutori, interni ed esterni. Si tratta di un documento che orienta le scelte individuali e collettive dell'intera comunità dell'Ospedale per tutelare la persona, l'integrità fisica e morale dei pazienti, delle loro famiglie e di tutte le persone che vi operano. Svolge inoltre una funzione strategica per la prevenzione di comportamenti illeciti in un contesto di correttezza, trasparenza e rispetto delle regole.

Un ulteriore ambito di estrema rilevanza etica riguarda la ricerca clinica, la cui conduzione è vincolata, nel rispetto della vigente normativa, al parere del Comitato Etico, organismo indipendente, senza vincoli di subordinazione gerarchica nei confronti dell'Ospedale o di altre autorità, che ha il compito di tutelare la sicurezza e la salute dei pazienti coinvolti nelle sperimentazioni cliniche. Nello specifico, Il Comitato Etico analizza, sulla base dei principi di buona pratica clinica, i profili scientifici ed etici di tutti i protocolli di sperimentazione proposti nell'ambito dell'Ospedale o anche da soggetti esterni sia profit (come ad esempio aziende farmaceutiche) sia no profit. Questo organismo, inoltre, prende in esame, su richiesta del personale sanitario, di pazienti (o di loro rappresentanti), casi o problemi clinici connessi con l'attività clinico-assistenziale svolta all'interno dell'Ospedale.

L'aspetto che riguarda l'equità è altrettanto fondamentale, e definisce la capacità di rispondere ai bisogni del paziente indipendentemente da età, genere, cultura, presenza di disabilità, livello socioeconomico, per assicurare interventi adeguati secondo i bisogni di ciascuno e raggiungere tutti, nei giusti tempi, con i giusti interventi.

Tutte le attività clinico-assistenziali, didattiche e scientifiche devono essere ispirate ai principi della centralità della persona. Nel contesto pediatrico, in particolare, è necessario assicurare il coinvolgimento delle famiglie e il rispetto dei diritti del bambino e dell'adolescente, quali il

diritto al gioco e all'istruzione. Per questo, nell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù è prevista la partecipazione delle associazioni di familiari ai Comitati multidisciplinari ospedalieri, quali il Comitato per il controllo delle infezioni correlate all'assistenza, il Comitato buon uso del sangue e il Comitato ospedale senza dolore. È inoltre attiva la scuola in ospedale, dalla primaria alle superiori, i servizi sociali per la presa in carico di famiglie con speciali bisogni e i percorsi formativi dei familiari per la gestione domiciliare di pazienti in dimissione protetta.

Strettamente collegato alla centralità della persona è infatti il valore dell'informazione ed educazione sanitaria, teso a garantire l'empowerment dei genitori e dei bambini e adolescenti in base alla loro età. Alfabetizzazione sanitaria, comunicazione con le famiglie e i pazienti adeguata all'età e alla presenza di eventuali barriere culturali ed emotive, prevenzione e promozione della salute, sin dalle prime fasi della vita, nonché percorsi accademici per la formazione del personale sanitario sono strumenti interconnessi riferiti a questo settore.

A partire da questi valori, analizziamo quindi i bisogni di salute che caratterizzano la popolazione pediatrica e le risposte organizzative per fare fronte alle sfide del terzo millennio.

I bisogni di salute

Grazie al miglioramento delle cure, la Pediatria si va sempre più caratterizzando per la presenza di condizioni croniche ad elevata complessità, con una migliorata sopravvivenza. Si stima infatti che 0,5% dei bambini e adolescenti italiani presenti una malattia cronica complessa, pari ad una prevalenza di 50.000 persone. La diagnosi e cura di patologie complesse richiede competenze specialistiche e integrazione tra diversi professionisti; la difformità dell'organizzazione dei sistemi sanitari regionali comporta la mobilità di persone fragili con bisogni sanitari complessi, prevalentemente dal sud verso il centro-

nord, con un inevitabile aggravio dei costi e disagi organizzativi. Ulteriori elementi che caratterizzano gli attuali bisogni di salute pediatrici sono le modifiche demografiche, con un generale invecchiamento della popolazione che comporta l'allocazione di maggiori risorse sanitarie per le fasce di età più avanzate, e i mutamenti della struttura familiare, con una frequente riduzione del sostegno fornito dalle reti parentali. I cambiamenti sociali ed economici sono una delle principali cause dei problemi di salute mentale che, anche in età pediatrica, rappresentano una delle priorità del terzo millennio.

Naturalmente, la risposta ai bisogni di salute non può prescindere dalla disponibilità di risorse e dalla sostenibilità finanziaria. Ad oggi, vi sono infatti solo 43 DRG specificamente dedicati ai pazienti di età <18 anni, senza distinzione tra casi con e senza complicanze. Inoltre, vi sono patologie tipiche dell'età pediatrica e ad elevata complessità non considerate (es. fibrosi cistica) e solo 7 DRG dedicati all'area neonatale, classificati per diagnosi di prematurità e immaturità (non per età), senza distinzione per peso alla nascita, né per presenza di interventi chirurgici. Le ulteriori criticità dell'attuale sistema di remunerazione includono aspetti collegati alla qualità dell'assistenza erogata, dato che per l'Ospedale, finanziato a tariffa, un'indagine e/o una giornata di degenza in più, indipendentemente dall'appropriatezza clinica, rappresentano un costo, nonché il mancato adeguamento delle tariffe alla variazione dei costi per l'uso di nuove tecnologie, la penalizzazione per la presa in carico di casistica complessa (es. trapianti multiorgano, ECMO) e la possibilità di comportamenti opportunistici nella gestione delle informazioni e della casistica.

In sintesi quindi, i bisogni di salute del contesto pediatrico riguardano l'alta complessità legata a patologie croniche, le nuove patologie legate al raggiungimento

dell'età adulta di pazienti con patologie complesse ad esordio pediatrico di cui è migliorata la sopravvivenza (ad es. cardiopatie congenite), la transizione dei pazienti pediatrici verso i centri per adulti e la disponibilità di cure palliative adeguate alle diverse età.

La qualità delle cure

In Italia, vi sono quattordici ospedali pediatrici, presenti soprattutto nelle Regioni del Nord e del Centro, oltre a reparti di specialità pediatriche in Ospedali non pediatrici presenti in tutte le Regioni. Obiettivo di queste strutture sanitarie è rispondere ai bisogni di salute assicurando la qualità dell'assistenza, secondo il punto di vista sia del paziente che dell'erogatore. La cornice della qualità delle cure prevede infatti il coinvolgimento dei pazienti e della popolazione, con la definizione dei servizi, linee guida, gestione degli eventi avversi, sicurezza dei farmaci e dei dispositivi medici, la definizione di standard chiari, un'erogazione locale affidabile e la verifica degli standard. Ne consegue la necessità di misurare indicatori di processo e di esito, con la possibilità di autovalutazione e benchmarking. In Italia, il Programma Nazionale Esiti ha avviato la raccolta e diffusione di una serie di indicatori a livello ospedaliero e territoriale, tra cui una minoranza di indicatori pediatrici, riferiti alla cardiocirurgia, adenotonsillectomie e appendicectomie.

I sistemi di indicatori, i modelli di certificazione, requisiti, standard e percorsi clinici formalizzati per complessità e per specialità sono alcune delle sfide cui rispondere per garantire un'assistenza pediatrica di elevata qualità, insieme alla possibilità di lavorare in rete e fornire un'adeguata continuità assistenziale. Il sistema in rete dovrebbe garantire a livello nazionale l'alta complessità, la conduzione di trial clinici, le innovazioni terapeutiche, la formazione e sviluppo tecnologico. A livello regionale la rete dovrebbe invece assicurare

la gestione dei pazienti a medio-bassa complessità, la continuità assistenziale ospedale-territorio e la gestione della emergenza/urgenza.

Gli elementi legislativi fondamentali del Centro di riferimento pediatrico stabiliti dalla Conferenza Stato-Regioni nella seduta del 21 dicembre 2017 prevedono che:

- 1) abbia conoscenze e competenze per la diagnosi, cura, follow-up e gestione dei pazienti, documentate da esiti positivi;
- 2) adotti un approccio multi-disciplinare;
- 3) offra un elevato livello di competenza;
- 4) produca buone pratiche e linee guida;
- 5) attui la sistematica misura e valutazione dei risultati e i controlli per la qualità;
- 6) svolga attività di ricerca;
- 7) organizzi attività di insegnamento e formazione;
- 8) collabori strettamente con altri centri di riferimento a livello nazionale ed internazionale.

Il contesto normativo tiene inoltre conto del piano di cura personalizzato, adattato alle problematiche specifiche, non solo cliniche, di ogni singolo paziente, nonché l'integrazione tra ospedale e territorio ed il potenziamento delle cure domiciliari. Alle persone con malattia cronica sono dedicati i macro-processi di gestione, dalla promozione della salute, prevenzione e diagnosi precoce, fino alla valutazione della qualità delle cure erogate. Tra le malattie croniche non vanno dimenticate le malattie rare, per cui il modello di rete e la qualità dell'assistenza travalica i confini nazionali con l'istituzione da parte della Commissione Europea degli European Reference Networks (ERN); gli ospedali pediatrici italiani partecipano a 18 ERN su 24, e l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù a 15 di queste. Esempi di modelli di rete dedicate a patologie pediatriche si trovano anche in altre Nazioni, come ad esempio nel Regno Unito.

L'Ospedale del terzo millennio

Come riportato nel Progetto di ricerca finalizzata (ex art.12, Dlgs 502/92) *“Principi guida tecnici, organizzativi e gestionali per la realizzazione e gestione di ospedali ad alta tecnologia e assistenza”* (Bando 2016), il decalogo per l’ospedale del Terzo millennio prevede:

- 1) umanizzazione, come centralità della persona;
- 2) urbanità, come integrazione col territorio e la città;
- 3) socialità, come appartenenza e solidarietà;
- 4) organizzazione, come efficacia, efficienza e benessere percepito;
- 5) interattività, come completezza e continuità assistenziale;
- 6) appropriatezza, come correttezza delle cure e dell’uso delle risorse;
- 7) affidabilità, come sicurezza e tranquillità;
- 8) innovazione, come rinnovamento diagnostico, terapeutico, tecnologico, informatico;
- 9) ricerca, come impulso all’approfondimento intellettuale e clinico-scientifico;
- 10) formazione, come aggiornamento professionale e culturale.

In Pediatria, le innovazioni terapeutiche del terzo millennio non possono prescindere dalla Medicina personalizzata, per definire la migliore scelta terapeutica e/o preventiva per la giusta persona al giusto momento, grazie alla caratterizzazione fenotipica e genotipica di ogni individuo, e dalle terapie geniche per la cura di tumori, malattie genetiche e malattie infettive. Come riportato in premessa, queste innovazioni devono essere inserite in una cornice bioetica, intesa come assistenza in linea con il progresso medico e scientifico che rispetti anche la dimensione spirituale e il senso autentico della vita, per promuovere la salute del singolo e della società in generale.

Gli aspetti collegati all’organizzazione, interattività e appropriatezza includono senza dubbio la telemedicina, che ha avuto

una rapida accelerazione con la pandemia da SARS-CoV-2 attualmente in corso. Nell’Ospedale Pediatrico Bambino Gesù la risposta pandemica durante il 2020 ha portato all’erogazione di 615 teleconsulti con Pediatri di libera scelta della Regione Lazio, 610 televisite specialistiche, linee telefoniche dedicate per le famiglie per ambiti specialistici e piattaforme di telemedicina per patologie croniche. Da questo punto vista, la prospettiva è arrivare a seguire in telemedicina sia pazienti con condizioni croniche che pazienti con malattie acute, in cui anche i pazienti in età pediatrica abbiano piena consapevolezza adeguata all’età delle loro condizioni, e possano essere parte attiva della promozione della propria salute.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Ministero della Salute. Open Data. Anno 2017. <http://www.dati.salute.gov.it/dati/dettaglioDati.jsp?menu=dati&idPag=97>

Health Quality Ontario's System Quality Advisory Committee. 2017. Quality matters: Realizing excellent care for all. Toronto: Queen’s Printer for Ontario, 2017.

Michelli JA. Prescription of Excellence. New York, NY: McGraw Hill, 2011.

Nabitz U, Klazinga N, Walburg J. The EFQM excellence model: European and Dutch experiences with the EFQM approach in health care. European Foundation for Quality Management. Int J Qual Health Care 2000; 12: 191-201.

Dott. Massimiliano Raponi, Direttore Sanitario IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Per la corrispondenza:
massimiliano.raponi@opbg.net

Conferenze

Considerazioni mediche, un poco irriverenti, sull'Iliade

G. Ceccarelli

L'Iliade è ovviamente un poema epico e non un trattato di Medicina; questa Iliade sulla quale vi intratterò non va confusa (non si sa mai nella nostra era ipertecnologica) con un "sistema esperto" con lo stesso nome che andò di moda nell'Università dello Utah alla fine degli anni '80¹ né tanto meno con "Iliad" la società di *smartphones*.

Che l'Iliade, allora, sia un poema epico non è una grande scoperta, lo sanno i bambini di seconda media (Fig. 1)².



Fig. 1: Iliade nel disegno di Mimmo Paladino (Parigi, 2021).

Ma quel poema epico inizia con gli "infiniti lutti" che Apollo, il figlio di Latona e di Giove, induce con le sue frecce agli Achei (Fig. 2).



Fig. 2: Iliade nel disegno di Mimmo Paladino (Parigi, 2021).

- quello stesso Apollo noto anche come *Iatros* o *Medicus* - (e già qui potremmo trovare un certo richiamo molieriano o goyesco): e senza arrivare alle esagerazioni certamente amorali alla Joseph Mengele (o altre ancora più moderne)³, il medico è anche a volte colui che "uccide"⁴ come ricordava anche l'ottocentesco Luigi Capuana⁵; e finisce, il nostro poema, con il grande rogo dei funerali di Ettore (Fig. 3): ad ogni istante la morte aleggia nel grande poema, anche se la nascondiamo ai bimbettoni di seconda media (e qui il richiamo è al grande libro di Philippe Ariès)⁶. Non dovrebbe fare quindi troppa meraviglia che molti medici si siano interessati al poema di Achille, Patroclo, Priamo e Ettore, magari con uno zelo che potrebbe apparire anche eccessivo⁷.



Fig. 3: Iliade nel disegno di Mimmo Paladino (Parigi, 2021).

Così due medici militari (ma non solo) producono una tabella (Tab. 1) dalla quale si ricava che secondo Omero (e i suoi eroi) l'arma più temibile è la lancia con tutte le sue varianti (dalla picca alla chiaverina), ma la più mortale è la spada (nessuno dei feriti di spada sopravvive) mentre in fondo la meno pericolosa è l'arco, per cui l'efficacia decresce con la distanza tra i guerrieri (la battaglia di Crecy del 1346, la prima forse in cui sarebbero comparse le armi da fuoco o quella di Azincourt- e la bomba atomica del 1945 avrebbero alquanto cambiato questa situazione).

Tra le sedi più strane oggetto di ferita non si può non ricordare quella mortale (e *guaiolando e cadendo il coprì di morte il velo*)⁸ inferta da Merione a Fereclo: *"l'inseguì, lo raggiunse lo percosse nel destro clune ... (leggasi natica) ... e sotto l'osso ver la vescica uscì la punta"*⁹: un percorso strano, soprattutto ricordando che è descritto così minuziosamente e direi fotograficamente da Omero (che per i più era cieco) ma anatomicamente plausibile (da dietro in avanti, dal basso in alto - i due protagonisti dell'episodio stanno correndo e da destra a sinistra visto che non risulta che Merione fosse mancino - : natica, cavità ischio pubica, vescica, arcata del pube *et voila*, quasi alla Bud Spencer). Merione era evidentemente uno specialista di tal genere di colpi, perché lo ripete (ed è ben più difficile) addirittura con una freccia su Arpalione: questi, malgrado il suo nome dimentico del detto *"non stuzzicare il leone che dorme"*, ha tentato di assalire Menelao, ma Merione fa *"una freccia volar che al destro clune (ci risiamo) colse il fuggente e sotto l'osso acanto alla vescica penetrò diritto"* e il povero Arpalione finisce *"steso al suol come verme"*¹⁰ (un accenno parassitologico non guasta).

Zone	Esito	Pietra	Spada	Lancia	Freccia	Totale
Testa	Mortale	4	8	17	2	31
	Non mortale	0	0	0	0	0
	?	0	0	0	0	0
Collo	Mortale	1	4	8	0	13
	Non mortale	0	0	1	0	0
	?	1	0	0	1	2
Tronco	Mortale	1	4	59	3	67
	Non mortale	1	0	5	3	9
	?	0	0	3	0	3
Arti sup.	Mortale	1	1	0	0	2
	Non mortale	0	0	6	1	7
	?	0	0	1	0	1
Arti inf.	Mortale	1	0	0	0	1
	Non mortale	2	0	3	2	7
	?	0	0	3	0	3
Totale		12	17	106	12	147

Tab. 1: Armi e relative ferite⁷.

Altri medici hanno fatto notare che il morbo che *"infiniti addusse lutti agli Achei"*, per il quale Omero adopera in termine *loimòs* solitamente tradotto con peste, ha alcune caratteristiche (Tab. 2 con la bibliografia annessa) per cui sembra lecito pensare alla morva più che all'antrace, ma forse solo un infettivologo come il nostro il prof. Visco potrebbe dirimere la controversia.

*gran gobba al petto, aguzzo il capo e sparso di rado pelo*¹³; non è mancato chi, medico, ha pensato che Tersite soffrisse di quella condizione, completamente descritta dal punto di vista medico solo alla fine del XIX secolo¹⁴ ma presente già al tempo dell'uomo di Neanderthal¹⁵, che prende il nome di disostosi cleidocranica e che effettivamente

CARATTERISTICHE DEL MORBO ACHEO [ILIAD I, passim] Zoonosi epidemica ad andamento acuto ed esito rapidamente fatale in un' alta percentuale dei casi.		
	IPOTESI 1: ANTRACE (1)	IPOTESI 2: MORVA (2)
ALTA MORTALITA'	Si	Si
RAPIDA DIFFUSIONE	Si	Si
BREVE DURATA	No	Si
INSORGENZA NEGLI ANIMALI E SUCCESSIVA DIFFUSIONE AGLI UOMINI	Si	Si
ESORDIO NEGLI EQUINI (MULI)	??	Si
COINVOLGIMENTO DI CANI	??	Si

**Prima i muli e i presti veltri assalse, poi le schiere a ferir prese vibrando le mortifere punte.....
Iliade, I 65**

1) Kissane J.M., in: Anderson's Pathology, Mosby ed., 1989
2) Urso C.: Ipotesi sul morbo acheo, Pathologica 86, 441-443, 1993

Tab. 2: Il morbo acheo.

Gli eroi omerici sono ben fatti e godono ottima salute; neanche la vecchiaia ne modifica sensibilmente la forza: Nestore, re dei Pili, *"dei parlanti con lui nati e cresciuti ... trascorse avea due vite e nella terza allor regnava"*¹¹ (insomma, aveva quasi settant'anni), e continua a compiere prodezze; e non ci sono invalidi, né suppurazioni né febbre: o si muore o si guarisce.

A fronte di tutti questi magnifici, gagliardi e bellissimi eroi, spicca Tersite che, si direbbe, ha quasi il ruolo del *fou*, del buffone alla Calabazas di Velasquez, al punto che Ulisse al suo continuo ciacolar di rampogne - che ricorda quello petulante e piagnucoloso di Schmuyle nei *"Quadri di una esposizione"* di Musorgskij - *tutta gli fa la schiena rubiconda*¹², mentre Achille, poco dopo, lo trascina pei pochi capelli. Tersite è un *"brutto ceffo"*, *"guercio e zoppo, con una*

induce un aspetto non particolarmente gradevole. Il latinista e marxista Concetto Marchesi ne fece un secolo fa, nel 1920, il prototipo del proletario che contesta il potere.

Dicevo che nell'Iliade o si muore o si guarisce: un esempio è dato da Enea¹⁶ che nel suo scontro con Diomede viene colpito *da un enorme sasso, di tal pondo che due nol porterebbero degli uomini moderni* (cioè del tempo di Omero, e figuriamoci di noi moderni di quei moderni); il sasso colpisce Enea *"nel luogo ove la coscia si innesta nell'anca ed è nomato ciotola"*, lacera la pelle, spezza i due tendini (ipotizziamo da non ortopedici i legamenti ileofemorali e pubofemorali), il ciglio cotiloideo si frantuma: ma Enea non si stende neanche del tutto al suolo, cade solo in ginocchio, *"un negro velo gli coperse le luci"* e sviene. Come si ricorderà, viene salvato solo dall'intervento

di Venere, a mo' di crocerossina tipo Harmony, a sua volta ferita dallo scatenato Diomede che *"della man gentile gli estremi le sfiorò"*; ma evidentemente la cura cui è sottoposto Enea è formidabile, forse con l'impiego di colle ortopediche di ultimissima generazione, ché lo stesso giorno, sulla sera, ritroviamo Enea sul campo di battaglia, che uccide Orsiloco e Cretone e solo poi (anche agli eroi, soprattutto se devono poi fondare Roma, un po' di astenia è concessa) Enea, *benché prode guerriero retrocesse*¹⁷; tutto ha un limite o forse anche allora la L-carnitina e la lattoferrina dalle miracolose proprietà non erano più ammesse dal Servizio Nazionale Olimpico. Una sorte analoga tocca nel libro XI addirittura anche ad Ettore, colpito da Diomede al *sommo del cimier* e anche a lui *tenebroso sulle pupille gli si stese un velo*; ma qui l'eroe è salvato *dal lungo triplice elmetto dono d'Apollo*¹⁸ (e poi non venitemi a dire che i materiali griffati non sono da preferire!). Dal resoconto omerico non risulta se in seguito nell' atemporale Olimpo gli si sia praticata, come doveroso, una TAC. L'importanza degli elmi griffati risalta anche, ad esempio, da quanto accade al povero Eriale il Licio, del quale poco si sa, salvo il fatto che evidentemente il suo elmo di rozza e non divina fattura non lo protegge dal sasso che gli scaglia contro Patroclo: *"giunge d'un sasso in mezzo della fronte e in due, chiusa nel forte elmo, la spacca"*; conseguenza immancabile: *"morte lo recinse e gli rapìo la vita"*¹⁹. Omero, per par condicio, pochi versi dopo ripete la scena a parti invertite: questa volta è Ettore che scaglia un sasso contro un povero Epigeo di Tessaglia: *"gli giunse in fronte e tutta in due gliela spezzò dentro l'elmetto... e chiuse i lumi nell'eterna notte"*²⁰.

Il collo era - se così si può dire - il tallone di Achille di Ettore (e ad esso mirerà proprio Achille per farlo fuori) dato che già nel libro VII Aiace Telamonio ivi lo avea ferito (*gli punse il collo e vivo sangue spicconne*²¹): se si ricorda la tabellina mostrata in precedenza, le ferite al collo sono quasi sempre mortali (67 volte su 69: 97%; mancano i limiti

fiduciali) ma questa è una eccezione imposta dalla sceneggiatura (ove Ettore fosse stato ucciso da Aiace nel libro VII, come avrebbe poi potuto ucciderlo Achille nel libro XXII?).

Tra i molti altri possibili episodi dei quali si potrebbe (ad averne voglia e tempo) scrivere (e voi leggere), ricordo quello dell'agguato teso da Coone figlio di Antenore troiano ad Agamennone che gli ha appena ucciso il fratello Ifidamante: Coone riesce a ferire con una freccia l'Acheo (*"a mezzo il braccio conficcossi la punta sotto il cubito e trapassollo"*²²) ma il ferito *non per questo abbandona la pugna*, e in un baleno raggiunto il disgraziato Coone semplicemente *il capo gli recide*; l'interessante viene adesso, perché fino a che Agamennone deve pensare a eliminare chi ha osato ferirlo non pensa alla sua condizione, ma *"come stagnossi il sangue e s'aggelò la piaga d'acerbe doglie saettar sentissi"* (una trombosi postraumatica?), per cui prudentemente si fa portare dall'auriga alle navi e ricomparirà solo tre canti dopo. Anche agli eroi giova un poco l'uscir di scena.

Quando - per terminare questa un poco irridente rassegna di medicina militare omerica - siamo alla scena madre, quella in cui Achille è alle prese (in un mezzogiorno più di sangue che di fuoco) con Ettore, l'eroe greco *"pon mente ove al ferire più spedita è la via"*; *"dove il collo all'omero si innesta, nuda una parte della gola appare"* (sembra un poco il pucciniano *un bel di vedremo*, solo che Achille quella parte la scova veramente). L'asta vi si affonda e con ogni probabilità spacca l'aorta, ché al povero Ettore non sono *"offese della voce le vie"* tanto che per parecchi versi - una ventina - egli si rivolge al vittorioso avversario, terminando - vista la crudeltà del Mirmidone - col famoso e iettatorio *"Febo Apollo e Paride t'ancideranno sulle porte Scee"*²³.

Spero solo che i grecisti presenti fra i giovani colleghi ed il pubblico perdoneranno queste piccole e iconoclastiche divagazioni di un vecchio pediatra che, evidentemente, pur avendo sempre preso molto sul serio la propria professione, non si è mai preso troppo sul serio. Grazie.

BIBLIOGRAFIA

1. Turner W.H. et al. Iliad training effect; a cognitive model of clinical findings. Proc Ann Simp Comp Appl Med Care 1991; 68-72.
2. Iliade. Paris: Diane Le Sellier Ed, 2001 (ed. italiana: Le Lettere, 2001).
3. Kious BM, Battin MP. Physician Aid-in-Dying and suicide prevention in psychiatry: a moral crisis. Am J Bioethics 2019; 19: 19-29.
4. Geppert CMA, Komrad MS, Pies RW, Hanson AL. Psychiatrists must prevent suicide, not provide it. Psychiatric Times 19 nov 2019. https://www.psychiatritimes.com/view/Psychiatrists_Must_Prevent_Suicide,_Not_Provide_It.
5. Capuana L. Il medico dei poveri. Alba Edizioni, 1982.
6. Ariès P. Essais sur l'histoire de la mort en occident: du Moyen Age à nos jours. Paris, Le Seuil, 1975.
7. Grmek M. Les maladies à l'aube de la civilisation occidentale. Paris: Payot, 1983.
8. Omero. Iliade. V: 84-85.
9. Omero. Iliade. V: 81 ss
10. Omero. Iliade. XIII: 835 ss.
11. Omero. Iliade. II: 335.
12. Omero. Iliade. II: 347.
13. Omero. Iliade. II: 284.
14. Marie P, Sainton P. Sur la dysostose cleidocranienne hereditaire. Rev Neur 1898; 6: 835-8.
15. Greig DM. A neanderthaloid skull presenting features of cleidocranial dysostosis and other peculiarities. Edinb Med J 1933; 40: 497-557.
16. Omero. Iliade. V: 395 ss.
17. Omero. Iliade. V: 753.
18. Omero. Iliade. XI: 475.
19. Omero. Iliade. XVI: 390.
20. Omero. Iliade. XVI: 812.
21. Omero. Iliade. VII: 320.
22. Omero. Iliade. XI: 343.
23. Omero. Iliade. XXII: 463.

Prof. Giovanni Ceccarelli, Libero Docente in
Pediatria, Roma

Per la corrispondenza:
gianni.ceccarelli@alice.it

Lancisi ed il processo per eresia ai medici romani del 1690

R. Giordano

*“Sono solo nell’oscurità della notte,
temo che nel buio le mie parole si perdano
e che la perdita sia senza rimedio.
Allora decido di restare muto. In silenzio. Ma
vivo.*

*Aspetterò, aspetterò finché la luce dell’alba
illumini di nuovo il mondo”.*

*“La commedia è finita. Che bel finale: devo
morire.*

Ma prima voglio fare Testamento. Lascio...”

Dalla Commedia “Processo per eresia a Lancisi” di Renato Giordano

*“Chi parla è mandato in galera. Chi scrive
è impiccato. Chi sta quieto va al Sant’Ufficio”.* Questo stava scritto su di un foglio attaccato alla statua di Pasquino nell’anno del Signore 1687. La pasquinata ci fa capire l’atmosfera in quella Roma di fine 600 dove è ambientata questa vicenda poco nota: il processo per eresia a Giovanni Lancisi e ad altri Medici Romani del 1690. Andiamo per ordine, ricordando brevemente gli eventi più salienti della vita di Giovanni Maria Lancisi. Nasce a Roma il 25 ottobre 1654, e la mamma muore nel darlo alla luce. Studia al collegio Romano e poi alla Sapienza dove si laurea in Medicina nel 1672. Entra come medico all’ospedale di Santo Spirito nel 1676, come assistente di Giovanni Tiracorda, primo medico dell’ospedale e medico di Papa Innocenzo X. Nel 1684 viene assunto alla Sapienza come lettore di Anatomia (lui ha sempre affermato che alla base della medicina pratica ci doveva stare l’Anatomia) e quando nel 1688 dopo la morte del collega che divideva con lui l’onore di curare il Papa, Tiracorda decide di non accettare l’incarico che gli viene proposto di medico di Innocenzo XI a causa dell’età, consiglia al suo posto il giovane Lancisi; lui viene nominato medico ordinario, cameriere segreto del pontefice e premiato col

canonicato della Basilica di San Lorenzo in Damaso. Importanti molti suoi studi, tra questi quello sulla Morte Improvvisa, il *“De Subitaneis Mortibus”*. Contribuì fortemente allo sviluppo della fisiopatologia cardiocircolatoria ed affermò la trasmissione della malaria attraverso la zanzara. Poi dopo la morte del Papa Innocenzo XI (con la breve parentesi del Papato di Alessandro VIII) c’è un lungo periodo di buio nella sua vita, del quale *“stranamente”* non parlano le sue biografie.

Infatti le sue biografie ci raccontano l’importante vita professionale, umana e scientifica, e la prima parte l’abbiamo ricordata in estrema sintesi, ma tutte sono assolutamente agiografiche, a cominciare dalla prima di cui è autore Giovanni Maria Crescimbeni (1663-1728), contemporaneo del Lancisi, storico dell’Arcadia e Commendatore del Santo Spirito (*Vita di monsignor Giovanni Maria Lancisi, 1721*), scritta solo un anno dopo la morte di Lancisi. Per continuare con le altre che comunque hanno preso la prima come riferimento, cioè quella di Pietro Assanti, e la più recente di Amato Bacchini (1920). Per esempio quella ufficiale scrive:

“Che dire della castigatezza dei suoi costumi? Seppe morire dopo aver rinunciato in vita ad ogni affetto ed a ogni piacere. Morì Celibe!...”. Chi potrebbe sollevarne dubbio?

Tutte le note storiche segnalano che Lancisi, morto il Papa Innocenzo XI nel 1689, lasciò l’incarico di Archiatra, di medico del Papa e tornò allo stato privato...

“Dovette tornare a vita privata, ovvero totalmente secolare perdendo tutti gli appannaggi...”

“...Trovandosi per i primi tempi in angustie economiche. Ma poi riprese con

animo l'esercizio della medicina ed i suoi studi...".

A sottintendere semplicemente che morto il proprio Illustre paziente aveva perso il lavoro, o al massimo, come più volte si è scritto, che era stato criticato per come aveva condotto professionalmente la cura del Pontefice. E quindi allontanato. (Notare bene che lui stesso aveva contribuito a spargere questa voce). In realtà c'è dell'altro!! Tutti gli autori di biografie glissano completamente su quello che è stato l'evento più scuro e traumatizzante della sua vita, il processo intentato dal Sant'Uffizio, e quello che ne è seguito.

E saltano completamente quello che è avvenuto dalla fine del 1691 per 4-5 anni fino al 1696, e oltre, fino a quando torna completamente alla vita pubblica dal 1699.

La sua disgrazia va collegata alla fine del 1689 e all'inizio del 1690 con lo svolgimento del processo che avrebbe portato al carcere a vita o a morte la setta dei BIANCHI, medici, libertini ed atei, a cui lui venne in qualche modo, e vedremo come, collegato con un procedimento collaterale.

Ma veniamo all'episodio oscuro e per lungo tempo insabbiato di questo Processo per Eresia (processo del quale abbiamo ritrovato i *Sommari e gli atti tra le carte di Prospero Bottini e negli archivi dei frati minori*).

Tutto comincia con la deposizione di un certo Francesco Picchitelli, detto Checco il falegname, una sorte di killer, bravo maestro di scherma, il quale denuncia nel dicembre del 1689 prima a Milano, poi a Roma, all'inquisitore una empia setta chiamata dei BIANCHI.

"I Bianchi, si sono da soli nomati così perché secondo loro hanno dato di bianco alla fede. Sono Eretici che in nulla credono, e che non c'è né inferno né paradiso, che i miracoli son botteghin dei preti e, che tutte le religioni son buone; che non bisogna credere

né in Cristo né nella Madonna, che il mondo è sempre stato e sempre sarà, che la Madonna è una zingara, che confessarsi non serve a nulla. Eccellenza io mi chiamo Francesco Picchitelli, ma tutti mi chiamano Checco il falegname, perché se ci sta da piallare qualche problema o qualche persona, con rispetto parlando, io sono a disposizione".

In realtà i cosiddetti Bianchi sono un gruppo di filosofi, scienziati e medici che discute prevalentemente di Spinoza, Cartesio, Pascal... Dalle deposizioni reiterate di Checco il falegname cominciano a uscire i primi nomi.

"Torno a denunciare per la terza volta quegli eretici. Così la finiscono de pjarme per il culo, con licenza parlando, quando dico che credo agli spiriti perché alla Madonna del Monte Vergine, io ne ho avute le prove dell'esistenza degli spiriti. Ecco i nomi. L'abate Boselli ed il suo servo Petruccio, Giuseppe Pignatta, Filippo Alfonsi er poeta, Simone De Silvis, Pietro Antonio Capra, uno fissato che sta sempre a giocà a pallone, e Mons. Pietro Gabrielli dal quale ci si incontra la sera".

In particolare Gabrielli è un personaggio di spicco in città, ricco, fratello di Cardinale, nipote di Papa, Presidente della camera apostolica. Viene fuori che le riunioni del Gruppo di eretici avvengono a casa sua, a Palazzo Taverna in via di Monte Giordano.

"Se ci sta qualcuno che può confermare le mie accuse a quegli eretici che tra l'altro imbrogliano pure al gioco dei dadi? Certo, Pietro Celli carbonaio di Amatrice e un pischello, di nome Flaminio Paladini!"

A questo punto il Santo Uffizio decide di fare una verifica sulla veridicità delle accuse di Picchitelli, e convoca i due che pur con qualche riluttanza confermano. Gabrielli, informato, capisce il pericolo, viene consigliato in segreto, e si presenta a testimoniare spontaneamente, sperando di limitare il danno. Ma la sua mossa d'anticipo non riesce fino in fondo, commette degli errori nella deposizione, e viene arrestato nel

maggio 1690, e portato a Castel Sant'Angelo. Lo scandalo si allarga, si fanno i primi arresti, ed escono altri nomi, l'abate chirurgo Antonio Oliva, Cecilia la giovane fidanzata del Gabrielli, altre 9 donne (quasi tutte accusate di partecipazione ad orgie) e 2 preti. Infine un medico dell'Ospedale Santo Spirito, Sulpizio Antonio Mazzuti, molto vicino al nostro Giovanni Maria Lancisi.

Al seguito di quello di Mazzuti cominciano a circolare altri nomi di medici famosi, e tra questi, anche se ancora ufficiosamente, viene fatto quello di Girolamo Brasavola, presidente del Collegio dei Medici Romani, Giacomo Sinibaldi, N. Gerosi, e quello importante di Lancisi. Allora lui, si comporta come Gabrielli (pure l'avvocato che li difende è lo stesso) e si presenta a fare una testimonianza volontaria, anche se nessuno dei coinvolti sinora lo ha ancora tirato in ballo. È il 12 agosto 1690. Ricordiamoci che è passato solo, ed esattamente, un anno dalla morte di Innocenzo XI, che lui ha curato, trovandosi quotidianamente a stretto contatto con tutti i più influenti membri della Curia, quindi le sue amicizie potenti sono molte.

Il primo interrogatorio a Lancisi.

Lancisi si sentì cadere il mondo addosso. Tutte le sue certezze, tutto quello che aveva costruito stava per crollargli intorno. Aveva un senso di vertigine assoluta mentre saliva le scale del palazzo del Santo Uffizio. Il senso di onnipotenza che aveva caratterizzato la sua vita sino a quel momento stava franando come un castello di carte. Gli avevano detto che si doveva presentare spontaneamente per anticipare le denunce contro di lui, che stavano per arrivare. E che i rischi non solo per la sua reputazione ma anche per la sua vita erano davvero ingenti. Grazie alle conoscenze che aveva, stava anticipando di una settimana almeno un paio di denunce contro di lui, per le quali era stata spostata ad arte la convocazione. Quella di un certo medico tedesco, Gunther Sachs, e quella del

Bolla, il marito cieco della sua ex amante, Chiara.

Gli inquisitori seduti dietro la scrivania erano tre. Giovanni cominciò a fissare un punto indefinito davanti a lui ed iniziò a dire le cose che si era lungamente preparato a raccontare. Come un attore ligio si preparò a recitare un copione già scritto sperando di essere credibile. (Lui amava recitare. Era un attore amatoriale. E recentissimamente, nel marzo 2021, è stata ritrovata nella Biblioteca Lancisiana una maschera della commedia dell'arte che gli apparteneva).

“Ho deciso di rilasciare una deposizione spontanea perché questo mi chiede la mia coscienza. Tutto è iniziato quattro anni fa con delle letture false e detestabili che ho fatto, contro la religione cattolica. Macchiavelli, Tacito, Erasmo... ma assolutamente queste letture non avevano provocato dei danni in me. Dopo ho conosciuto alcune persone, in particolare un collega, un mio assistente, il medico Mazzuti, che mi riferiva le opinioni blasfeme di un altro medico: Antonio Oliva. Vorrei riportare alcune di queste opinioni. Ma non so da dove cominciare.... Scusatemi, ho difficoltà pure a ricordarle in questo momento, rendendomi conto di quanto siano devianti. Vediamo un po', per esempio che Cristo, tornato dall'Egitto aveva voluto farsi re dei Giudei e che poi, solo dopo essere stato messo a morte, e impiccato, si è cominciato a parlare di lui come figlio di Dio. Poi che... Giovanni era fratello di Gesù, e che il miracolo dei pani e dei pesci, altro che miracolo, è stato solo un gioco di prestigio! Era stato un artificio dei suoi partigiani che avevano nascosto il pane sotto il fieno. Ancora che San Giuseppe era sterile, che Cristo era dedito alla sensualità dell'uno e dell'altro sesso, e....”

L'inquisitore capo disse che poteva bastare.

Ma Lancisi volle continuare. *“No, no, voglio riferirvi tutto quello che mi ricordo. Ancora che Gesù è nato da una relazione illegittima, che la fede cattolica è*

assolutamente come quella egizia o maomettana, tutta fondata sulle forza di chi governa. QUESTO MONDO è tutto UN TEATRO. E quello che noi chiamiamo Dio il turco lo chiama Dio GRANDE.... Ma è sempre lo stesso attore che recita parti diverse. Tutto questo me lo diceva Mazzuti. Certo, del resto lui non credeva nell'immortalità dell'anima. Ma tutte queste idee gli venivano come ho già detto, dall'abate dottor Oliva".

Gli venne chiesto se lui avesse cominciato a seguire e a divulgare queste teorie...

"Sì. Anzi no, divulgare no, insomma, alcune, ma moderatamente, avendo qualche principio di piccolo dubbio sulla religione cattolica. Raffreddando un pochino quel fervore primiero che io avevo".

L'inquisitore gli chiese se avesse frequentato anche l'Oliva e lui negò.

"Dite di no? Sicuro? E perché non lo avete fatto? È perlomeno strano, visto che ascoltavate con attenzione e curiosità le sue tesi".

E Lancisi: *"Padre, sono venuto qui come in confessione e quindi dico la verità. Perché io, abituato a primeggiare, sono sempre stato geloso di non poter essere il primo in qualunque campo, e quindi non potendo essere il primo empio in questa materia non mi sono voluto cimentare in un contraddittorio con chi era senz'altro il Primo".*

"Non è proprio una giustificazione, ma capisco. È un sentimento umano. In questo caso provvidenziale, per un medico che era anche l'Archiatra papale, il curante del santo Pontefice".

Con questa battuta era tornato a parlare l'inquisitore più anziano, quasi a calmare la veemenza degli altri. Le cose non si stavano mettendo benissimo, doveva per forza, sterzare, rimettere l'incontro su di un binario più rassicurante.

"Ma da circa due anni, cioè da quando sono diventato il medico personale del Papa, del Santo Innocenzo XI, ascoltando lui, ho iniziato a leggere i libri dei santi padri e dei santi dottori della chiesa cominciando così a togliermi dalla testa le sbagliate idee precedenti. E trovandomi AL BIVIO ho iniziato a condurre una vita moralmente più sana".

L'inquisitore concluse l'incontro. *"Va bene, basta così dottor Lancisi, se non ha altro di importante da dirci Noi riteniamo concluso questo incontro. Le sue deposizioni spontanee sono state da noi apprezzate e ci auguriamo che siano frutto, come credo, di un sincero e profondo ripensamento. È così? Questo salverà la sua anima!"*

Ed il corpo, aggiunse dentro di sé Lancisi, rabbrivendo solo al pensiero di un rogo a Campo de' Fiori, alzandosi lentamente e a capo chino dalla poltrona.

Lancisi fa appena a tempo a deporre che arrivano le prime denunce contro di lui. Il primo è il medico tedesco Gunther Sachs, che denuncia tutti i più importanti membri del Congresso Medico Romano, cioè il Lancisi, Girolamo Brasavola e Sulpicio Mazzuti di essere parte di un gruppo deviante, seguace delle idee di Lucrezio e Cartesio. Passano tre giorni ed arriva un'altra denuncia ancora più circostanziata e pericolosa. È un cieco, si chiama Giovan Francesco Bolla, va in tribunale e rilascia una dettagliata accusa proprio diretta contro Lancisi.

"Io, Giovan Francesco Bolla, di condizione non vedente, dichiaro e giuro di aver sentito mia madre Ginevra Bocchi riferire di aver ascoltato dalla nuora, cioè da mia moglie Chiara, che il Lancisi aveva fatto discorsi empî. Per esempio lui aveva detto che «morta il corpo era morta anche l'anima» che «inferno e paradiso non esistono» e che «tutti i veri dotti la pensano nello stesso modo», facendo il nome di un certo monsignore, che ci aveva una diocesi importante in Calabria".

L'inquisitore: *“Quel nome era Angelo Dalla Noce? L'arcivescovo di Rossano? Il fondatore dell'Accademia di Cristina di Svezia? È sicuro?”*

“Mi pare, potrebbe essere. Non ce posso mette la mano sur fuoco, me sembra quello il nome che faceva, ed era indicato come persona con le sue medesime idee. Sté cose le dovete da chiedere a Chiara. Io concludo, e ce tengo a finì così, che sto facendo stà denuncia per motivi di coscienza. E ribadisco. Il Lancisi ha affermato più volte che Christo Signor nostro non era figlio di Dio, ma che era stato il miglior furbo et il maggior ladro che fosse stato tra gli ebrei. Che morto il corpo era morta l'anima ragionevole. Che non vi era né inferno, né paradiso, né purgatorio. Che nell'ostia consacrata non vi era cosa alcuna. Che miracoli e santi approvati dalla Chiesa era tutte politiche dei preti e dei frati. Che inoltre parlando il detto Lancisi, generalmente in ordine delle cose credute dai cattolici, soggiunse in tal occasione che i cappuccini sono minchioni a rovinarsi la vita, volendo intendere, che le cose che credono i cattolici sono tutte cojonate. E tutto questo non lo racconto perché mia moglie era considerata dalle malelingue la sua amante”.

Poi tocca all'ex amante vendicativa di Lancisi.

“Io mi chiamo Chiara Bolla. Eccellenza, cò rispetto parlando, ed ero l'innamorata non l'amante, e lui è un infame. Una volta lui, e l'amichetto suo, il Gabrielli, hanno detto a me ed alla mia amica Cecilia Buagni, che stava col Gabrielli, che con i peccati fatti con le donne e co' gli omini, non si offende certo Dio. Quindi non ci dovevamo affatto confessare per quello che facevamo con loro. Ma che si offende Dio solo togliendo fama o robba altrui. Un presuntuoso saputello. Infatti mi diceva anche: «Chiara, per capire le cose bisogna studiare quanto ho studiato io, infatti tutti i veri dotti sono di queste opinioni». Stava sempre a pontificare. E poi continuava dicendo ... «E su questi particolari bisogna sentire l'arcivescovo di un posto al meridione,

dimorante in Roma, e quell'abate aiutante di monsignor Orsini, uomini dotti, della mia medesima opinione”.

Il marito, il Bolla, rincara la dose. E tutti e due insistono.

“Quell'infame del Lancisi prima stava sempre a casa nostra per visitare a Chiara e a mia madre, e dopo che è diventato medico di sua santità Innocenzo XI è scomparso. Lancisi parlava dei suoi amici ateisti ma non faceva i nomi e di questi ci riferì le affermazioni tipo... «Mosè è stato un bel ingegno e per farsi capo del popolo ebraico ha finto, quando ha scritto nelle sacre scritture che Dio gli ha dettato i 10 comandamenti ... quelli se li è inventati lui». Io, Bolla, ho deposto per tacitare e sgravare la mia coscienza avendo per anni avuto familiarità col Lancisi. Ed avendo sentito di questa setta di ateisti voglio aiutare la santa inquisizione perché la estirpi. E benché io sia cieco mi sono fatto portare al Santo Uffizio per zelo della religione cristiana. Si stanno svegliando 'ste sette di atei quindi bisogna da rimedià a sto problema”.

E Chiara: *“Monsignore gli dicevo, Oh Giovà vuoi andare di matto? Se vuoi venire a casa mia ancora non devi più discutere di queste cose”. E lui: «va bene, voi donne siete delle credulone, non te ne parlerò più». La verità è che Lui è un Leggiero, un Vanarello dottorino. M'ha lasciata da un giorno all'altro così. Altro che grande amore! A parte che voleva fa cose anche co' la mia amica Petronilla Muti. Lo dovete da punì questo infame traditore”.*

Erano convinti di avergli fatto un bel servizietto, per loro era il caso che il Lancisi si preparasse a fare Testamento, per lui stava per arrivare la notte!

Il secondo interrogatorio a Lancisi

Lancisi temeva in particolare le dichiarazioni della sua Chiara e di Bolla, ed allora tornò a rilasciare una seconda deposizione spontanea il 6 settembre, poiché, così disse, si era accorto di non avere bene scaricato la coscienza.

Mentre Lancisi saliva per la scalinata del Santo Uffizio il suo avvocato, Domenico Rainaldi, continuava a ricordargli cosa doveva e cosa non doveva dire, ma lui neanche lo ascoltava. Si sentiva estraneo, come sospeso in cielo, come una di quelle nuvole barocche che aveva tanto ammirato negli spettacoli del Bernini. Entrò da solo nella sala del tribunale. L'inquisitore si alzò mostrando un sorriso tranquillizzante.

“Prego dottor Lancisi, si accomodi. Ci rivediamo, a breve distanza di tempo! Per quale motivo ha chiesto di essere ascoltato di nuovo da Noi?”

“Perché mi sono reso conto che nel nostro primo incontro non avevo ben scaricato la coscienza e quindi volevo completare la deposizione. Per iniziare ho riflettuto a lungo e mi sono reso conto di aver sicuramente tenuto qualche discorso imprudente che potrebbe essere stato malamente interpretato. E ne attribuisco la responsabilità alla mia vanità, ed al desiderio di mostrare erudizione e conoscenza in particolare di autori come Erasmo e Luciano”.

I volti davanti a lui erano impassibili. Fece un lungo respiro poi quasi in apnea cominciò la parte più difficile della sua deposizione.

“Ma quello di cui voglio parlare sono in particolare i miei rapporti da solo a sola con Chiara Bolla. Ho cominciato a frequentare la casa di questa signora circa sette anni fa e ne sono diventato l'amante. Si sa in certi momenti di intimità si dicono anche cose che non hanno senso. Per esempio ricordo che nei nostri ultimi incontri segreti una volta Madonna Chiara mi ha domandato... «Giovà, noi anche dopo morti ci ameremo ancora?» Risposi giocando: Certo, quando ci ritroveremo nell'orbe della Luna. Ovviamente quando ho lasciato la suddetta madonna, mettendo fine alla nostra relazione, d'altronde c'era sempre un marito, lei mi ha fortemente minacciato di rappresaglie spalleggiata dalla madre, una megera. Voi

sapete come sono le donne. E vorrei portare a testimonianza quella del mio barbiere per confermare le mie affermazioni”.

Qui finalmente notò un accenno di espressione di solidarietà maschile e decise di passare oltre cambiando argomento.

L'Inquisitore confermò: *“Si sappiamo come sono le donne. Scrivi, convocare il barbiere. Come si chiama?”*

Lancisi continuò. *“Domenico, e sta a via dei Coronari. Vorrei ora ritornare a parlare dei miei ragionamenti col dottor Mazzuti di cui raccontai anche durante la mia prima deposizione spontanea. Quattro anni fa Lui aveva voluto fare con me un discorso sull'esistenza di Dio. Io avevo portato come esempio le parole di Sesto Empirico e di Petronio Arbitro, ma non certo per negare l'esistenza di Dio ma semplicemente per questionare intorno alla Provvidenza di Dio. Se il mondo fosse stato Eterno come voleva Aristotele, e se fossero esistite da sempre tutte le cose di esso, cioè tutte le parti componenti del mondo, non c'era bisogno della provvidenza divina, perché da sé stesse si muoverebbero e continuerebbero le mutazioni e le vicende. Questo diceva Mazzuti, ed io semplicemente ascoltavo. Poi, oltre ad essere convinto sostenitore dell'eternità del Mondo, mi aveva raccomandato di leggere Diodoro Siculo e mi assicurava che nelle Indie c'erano libri vecchi di ventimila anni. Poi sempre Mazzuti, riguardo all'anima umana pensava che la perfezione che aveva la nostra anima rispetto a quella degli altri animali poteva dipendere dalla perfezione dei nostri organi rispetto a quella degli altri animali. E questi argomenti io li ho poi ripetuti ma solo per mostrare erudizione ma non perché ne fossi convinto o perché volessi abiurare alla fede.”*

Fece una ulteriore piccola pausa prima di prepararsi all'ultima parte della sua deposizione, quella a sorpresa, quella che secondo Lui, e secondo quelli che lo avevano consigliato, l'avrebbe infine salvato.

“Inizio col fare il nome del chirurgo Oliva, poi voglio citare il matematico Vitale, Mazzuti, e le sue teorie sulla conoscenza da parte di Gesù di chiromanzia, astronomia e astrologia... Ma non si esaurisce con questi nomi la lista dei devianti dalla fede che ho conosciuto nel mio ambiente. Ricordo che Mazzuti mi aveva tessuto le lodi dell’Arcivescovo Angelo Della Noce. L’Arcivescovo di Rossano, molto intimo col papa, non credeva all’immortalità dell’anima e riteneva che di Inferno e Purgatorio nel vecchio testamento c’erano pochi indizi, mentre diventavano abbondantissimi nel nuovo testamento e quindi...”

Appena uscì quel nome i giudici dell’inquisizione sinora sonnacchianti sbarrarono gli occhi sobbalzando sulle sedie e dicendo che poteva bastare.

Lancisi: *“Ancora mi preme segnalare la critica alle scomuniche più volte esternata da parte dell’abate Ferrari, segretario del Cardinale Orsini, anche queste ascoltate in casa del Gabrielli...”*

L’inquisitore chiuse in modo deciso. *“Bene. Va bene così. Dottor Lancisi ha fatto bene a liberarsi da questi pesi. Terremo nel debito conto questa sua testimonianza spontanea. Può andare.”*

Alzandosi Lancisi abbassò il capo con un movimento teatrale ma efficace e fece due passi indietro senza voltarsi e mantenendo quella posizione di semi genuflessione, poi si voltò rapidamente ed uscì. L’aver fatto quei due nomi, di Della Noce e Ferrari avrebbe potuto essere la sua salvezza, adesso se avessero voluto stralciare la posizione dei due alti prelati avrebbero dovuto fare la stessa cosa con la sua. Si era comportato da infame? No, salvandosi la vita avrebbe potuto ancora di più dedicarsi al progresso della scienza e della cultura. Questi bei pensieri col tempo avrebbero dovuto diventare fatti, ma certo al momento il sentimento più forte in lui era quello della vergogna e dell’umiliazione. Semplicemente

stava tentando in tutti i modi di salvarsi la pelle!!!

Il processo contro i Bianchi ebbe una soluzione drammatica per quasi tutti gli accusati anche condannati all’abiura pubblica in Santa Maria Sopra la Minerva... Ecco quali furono le condanne.

Pietro Gabrielli che, come abbiamo visto era di nobile famiglia altolocata, tenta di far stralciare la sua posizione ma riesce solo ad evitare la tortura. Gabrielli viene condannato al carcere perpetuo con l’aggravante della durezza, però con la dispensa dalla tortura. Molti anni dopo riesce a fuggire e muore a Venezia dove si era rifugiato.

Stesso trattamento del carcere perpetuo con l’aggravante della tortura viene riservato a Pignatta, Alfonsi e Capra. Pignatta e Alfonsi ben presto tentano la fuga dal carcere duro. Ma Filippo Alfonsi, indebolito dalla tortura alla corda, nel calarsi dalla prigione, cade e, catturato, a causa delle lesioni, dopo pochi giorni muore.

Tortura anche per l’abate Boselli e il medico Mazzuti, con una condanna pesante, ma del loro destino poi non si sa più nulla.

L’altro medico del congresso romano, Girolamo Brasavola, non coinvolto direttamente dalle accuse incrociate, viene ammonito di non fare più riunioni atomistiche ed inibito da cariche pubbliche.

Il dottor Oliva dopo torture reiterate e feroci si getta da una finestra alla fine di una di queste sedute e muore suicida.

L’arcivescovo di Rossano della Noce, solo ammonito a causa dell’età (88 anni), e ridotto in povertà, muore subito per cause naturali, in modo perlomeno sospetto, togliendo il Santo Uffizio dall’impaccio.

Invece il processo contro Lancisi viene archiviato nella seduta dei cardinali del 4 ottobre 1690. *“Fuerunt in voto quod pro nunc supersedeat in expeditione huius*

causae". Nelle motivazioni vengono citati come elementi a suo vantaggio la comparsa spontanea (che abbiamo visto non è servita invece a mons. Gabrielli), il fatto che *"l'accusatrice era donna"*, ed il collegamento con gli altri ecclesiastici importanti coinvolti (che si volevano stralciare), cioè della Noce e Ferrari. Viene informato il Papa e l'assessore Pietro Filippo Bernini, figlio del grande Gian Lorenzo Bernini, che non ci sta, e si scaglia contro Lancisi e contro la sentenza pilotata.

"Iddio perdoni quelli che ebbero più a cuore qualche interesse e rispetto privato che la gloria di Dio e la salute dello stesso Lancisi che forse si sarebbe ravveduto ed emendato col castigo, il che non si può sperare in uno che precipitato nel baratro dell'empietà...non avendo sperimentato punto la giustizia di Dio per eccessi così detestabili è cosa molto probabile che sia sempre di più confermato nella sua empietà ed ateismo". (Pietro Bernini)

Perché Lancisi si è potuto salvare? Ma sicuramente Lancisi è riuscito a salvarsi principalmente grazie alle conoscenze ed ai rapporti che personalmente aveva intessuto fino a pochi mesi prima stando costantemente al capezzale di Papa Innocenzo XI. Questi lo aiutarono prima e, gli permisero di continuare, anche in disgrazia, la sua vita professionale, poi. Fu allontanato ovviamente dalla cura del Papa, e l'insegnamento alla Sapienza, e per un po' fu ridotto all'indigenza.

Nel 1699 viene richiamato a consulenza medica per Papa Innocenzo XII, torna ad ottenere insegnamenti accademici, diventa il medico del conclave seguente, e viene confermato medico privato dal Papa neo eletto, Clemente XI nel novembre 1700, fino alla sua morte cioè al 1720. Nel 1714 inaugura la Biblioteca Lancisiana e nel 1715 l'Accademia medesima, attive ancora oggi.

Sicuramente i tempi stavano cambiando ed iniziava una nuova era, l'illuminismo, ed il nostro Lancisi avrebbe potuto usare le stesse parole del Galileo di Bertold Brecht: *"Tutto il mondo dice: d'accordo sta scritto nei libri antichi, ma lasciate un po' che valutiamo anche da noi stessi"*.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Bacchini A. La vita e le opere di Giovanni Maria Lancisi. Roma: Sansaini, 1920.

Crescimbeni GM. Vita di monsignor Giovanni Maria Lancisi. Roma: Antonio de Rossi, 1721.

Frajese V. Dal Libertinismo ai Lumi. Roma: Viella, 2016.

Giordano R. Al Bivio, il giornale dell'ultima infermità di Papa Innocenzo XI di G.M. Lancisi. Roma: Palombi Editore, 2019.

Giordano R. Processo per Eresia all'archiatra G.M. Lancisi. Roma: Palombi Editore, 2020.

Dott. Renato Giordano, UOC Diabetologia e Dietologia, ASL ROMA 1.

Per la corrispondenza: regiordano@libero.it; regiordano.rg@gmail.com

Medicina illustrata tra i codici della Biblioteca Lancisiana. Metodologia e tecniche esecutive

P. Ricca

Introduzione

Un tema che ho sempre trovato molto interessante è il legame che unisce l'arte alle scienze, un binomio ineludibile per gli artisti, ma anche per gli scienziati che si valevano ampiamente dell'immagine nei loro studi e per finalità didattiche.

Con il presente elaborato intendo presentare le principali tecniche pittoriche e grafiche, utilizzate per l'illustrazione di testi scientifici, attraverso una selezione di codici di medicina della Biblioteca Lancisiana di Roma^a, che per

la peculiarità e preziosità delle loro illustrazioni, meglio rappresentano l'argomento.

Il corpo umano è stato uno dei primi soggetti ad essere raffigurato in quanto espressione più alta del creato. Lo studio dell'anatomia umana attraverso la dissezione dei cadaveri, rappresentava un momento cruciale di esperienza diretta e di scoperte, ma anche un evento pubblico, un vero e proprio spettacolo che attraeva per la sua terribilità e

^a La Biblioteca Lancisiana di Roma, ubicata presso il Palazzo del Commendatore presso il Complesso Monumentale di S. Spirito in Sassia, è parte integrante del patrimonio storico artistico dell'Azienda Sanitaria Locale Roma 1.

La Biblioteca Lancisiana, è una biblioteca di conservazione specializzata in storia della Medicina, fondata nel 1711 e inaugurata nel 1714 da Giovanni Maria Lancisi.

La Biblioteca progettata dall'architetto Tommaso Mattei, è arredata con *armaria* realizzati da Giuseppe Moscati da Malta e conserva al suo interno un patrimonio librario di inestimabile valore, ceramiche farmaceutiche (XV-XIX sec.) e strumenti scientifici, tra cui le due sfere armillari di Giovanni Maria Barocci e Vitale Giordani, la diottra. Essa inoltre conserva i preziosi globi, terracqueo e celeste, del cosmografo Vincenzo Maria Coronelli, donati dal Doge di Venezia Morosini al Lancisi in occasione dell'inaugurazione della Biblioteca. Il Coronelli progettava e realizzava personalmente i globi. Ne costruì oltre cento ora sparsi per il mondo. I più spettacolari furono quelli realizzati per il re di Francia Luigi XIV. La Biblioteca, riunita dapprima al palazzo apostolico del Quirinale, quando il Lancisi era archiatra pontificio, fu trasferita nel 1714 nel vaso appositamente costruito presso l'Ospedale di Santo Spirito in Sassia. Mentre la prima raccolta del Lancisi, non superava le 2000 unità librarie, la seconda, ossia quella attuale, era costituita da ben 20000 volumi. I molteplici testi manoscritti, tra cui codici medievali miniati, le edizioni a stampa e gli incunaboli, giunti sino a noi, tramandano ogni sapere religioso, letterario, medico e astronomico, compreso in un arco temporale che va dal XIII al XIX secolo.

Di particolare interesse e pregio è il codice miniato "Liber Fraternalitatis Sanctis Spiritus in Saxia de Urbe", che conserva al suo interno la raccolta di migliaia di firme autografe di Papi, Re, nobili e popolani che entravano a far parte della

Confraternita Ospitaliera di Santo Spirito, divenendo benefattori a vita dell'Ospedale.

Nel 2003 la Biblioteca Lancisiana ha subito gravi danni strutturali di conseguenza a quelli che hanno interessato le Corsie Sistine, pertanto è stato necessario intervenire con importanti lavori di restauro conservativo di consolidamento delle fessurazioni presenti nella volta a padiglione. I restauri, inoltre hanno interessato le superfici intonacate della Volta e del Dipinto centrale con la successiva reintegrazione pittorica e pulitura della cornice dorata. Gli *armaria* sono stati oggetto di manutenzione e intervento estetico delle superfici lignee intagliate e verniciate, balaustra, reti maniglie e copriserratura in metallo compreso il gradino in marmo grigio e il riposizionamento dei cartigli e degli emblemi araldici.

Il patrimonio librario antico e di pregio, precedentemente messo in sicurezza in un deposito temporaneo del complesso Monumentale di S. Spirito in Sassia, è stato ricollocato sugli scaffali di origine a seguito di un delicato intervento di spolveratura e movimentazione.

La Biblioteca Lancisiana è iscritta all'albo degli Istituti Regionali per l'inserimento nell'Organizzazione Bibliotecaria Regionale (O.B.R.). Inoltre, la Biblioteca Lancisiana aderisce al Servizio Bibliotecario Nazionale "Opac SBN", al Censimento Nazionale dei Manoscritti "Manus" e quello delle Cinquecentine "EDIT 16", promossi dall'ICCU- Istituto Centrale per il Catalogo Unico e per le informazioni bibliografiche del Ministero della Cultura. Le modalità di accesso alla Biblioteca e fruizione delle collezioni sono contenute nel Regolamento e Carta dei Servizi della Biblioteca disponibili online sul sito istituzionale della Biblioteca: <https://www.aslroma1.it/polo-museale/location/biblioteca-lancisiana>.

e per le meditazioni di ordine filosofico, etico e religioso. Questo aspetto spettacolare è ribadito dalla ricorrenza del termine *teatro* assunto come titolo di molte opere anatomiche e dalla particolare struttura del luogo, a gradoni disposti a semicerchio, che permetteva a molti spettatori di assistere.

Tra il XV e XVI secolo, grazie al movimento culturale dell'Umanesimo, si assiste alla rinascita della cultura europea dopo i cosiddetti "secoli bui" del Medioevo. Il rinnovato entusiasmo, alimentò il desiderio di recuperare le antiche testimonianze dei latini e dei greci nella loro storicità. Le capacità analitiche dell'uomo favorirono la ricerca dei vetusti codici, il collezionismo degli esemplari superstiti, e l'analisi critica delle lezioni in essi tramandate. È proprio durante l'Umanesimo che si assiste alla formazione di numerose biblioteche pubbliche nelle quali raccogliere, conservare e rendere fruibili al pubblico degli studiosi i preziosi volumi.

A partire dalla seconda metà del XVI secolo, l'osservazione pratica e diretta di fenomeni e di oggetti della natura e la loro manipolazione, segna un mutamento radicale nel modo di investigare la scienza e nella comprensione del mondo.

In questo contesto, notevole importanza riveste il libro scientifico illustrato, mediatore delle nuove conoscenze, con il quale poter comprendere il funzionamento dell'Universo nel quale l'uomo si è conquistato un'assoluta centralità.

L'eloquenza dell'immagine si è prestata a "illustrare" la rivoluzione scientifica stabilendo nell'Europa del XVI e XVIII secolo l'indiscusso successo dei libri scientifici illustrati^b.

L'illustrazione dei testi scientifici ha un ulteriore importante compito: quello decorativo, ereditato dalla plurisecolare consuetudine di illustrare con miniature i testi manoscritti, tra cui i trattati di medicina e quelli di astronomia.

La collezione libraria della Biblioteca Lancisiana, consiste di circa 20.000 volumi, dal XIII al XIX secolo.

I molteplici testi manoscritti, tra cui codex medievali miniati, gli *incunabula* e le numerose edizioni a stampa, superbamente illustrate, tramandano ogni sapere scientifico sull'astronomia e l'anatomia.

Ma dove, da chi e come veniva illustrato un codice sia esso manoscritto o a stampa?

La miniatura

Con il termine *miniatura* si intende una tecnica pittorica per il decoro di iniziali e bordi delle carte di un codice. La parola origina da *minio*, un ossido di piombo di color rosso. Col passar del tempo alla tecnica si aggiunsero altri colori e la decorazione dei codici manoscritti si sviluppò in raffigurazioni di scene e personaggi.

Fino al XII secolo i libri venivano trascritti dai monaci che lavoravano in gruppo, ma col passare del tempo nella catena di montaggio si inserirono figure esterne, anche laici, specialmente artisti che provenivano da diverse classi sociali. Questi artisti infatti non si consideravano proprio artigiani al servizio di Dio come i monaci.

A partire dal XIV secolo con la nascita e l'affermazione delle corporazioni e delle gilde, i *miniatori* formarono una sorta di classe propria che operava sia negli *scriptorium*^c di monasteri, che nell'ambito delle Università.

^b Sin dal medioevo, illustrazioni di varia natura hanno sempre impreziosito i codici manoscritti di scienze. Nei primi libri a stampa, gli *incunabula*, venivano lasciati spazi vuoti o ampi margini per le illustrazioni dei miniatori, ma ciò non accadeva sempre. Infatti quando le illustrazioni non servivano esclusivamente ad arricchire il testo, si faceva ricorso alla

stampa xilografica oppure a tavole calcografiche. La bottega del tipografo con il tempo si era trasformata in un luogo non soltanto frequentato dagli operai e dai tecnici ma anche da personaggi come Vesalio e Copernico.

^c Laboratorio attrezzato per la produzione libraria.

proprio dalle città universitarie, dove la produzione di manoscritti rappresentava un'occupazione economica di assoluta rilevanza. Il procedimento per la produzione di un manoscritto, specialmente miniato, era simile ad una catena di montaggio, oltre ad essere un lavoro molto lungo e minuzioso^d.

Dopo la stesura del testo, terminato il lavoro del *copista*, il miniatore prendeva in carico il manoscritto.

La preparazione della materia prima per scrivere era affidata al *pergamenarius*^e, poi venivano rigate le pagine e preparati gli inchiostri e i colori.

Ciascun miniatore copriva ambiti produttivi differenti: dalla miscela dei colori alla doratura, dalla composizione dei disegni alla realizzazione delle figure, dalla pittura colore per colore alla filigrana o al disegno degli ornamenti o alla rifinitura.

Il Maestro era responsabile per la realizzazione delle parti più complesse e fondamentali, quali il disegno o *sinopia* della struttura stessa della miniatura, dei volti e delle mani, mentre agli apprendisti, erano riservati compiti meno difficoltosi.

Dunque, il miniatore iniziava il suo lavoro definendo il disegno sulla superficie della pergamena, mediante una punta di metallo^f. Una volta ultimato il disegno, la pergamena

^d Con l'avvento della stampa la produzione del libro manoscritto non cessò immediatamente. Il processo fu graduale, infatti i miniaturisti continuarono a decorare manoscritti ma iniziarono a illustrare anche i primi testi a stampa limitata agli esemplari destinati a un pubblico facoltoso.

^e Solitamente si trattava di un monaco che sovrintendeva alla preparazione della pergamena.

^f Strumento per scrivere, utilizzato anche per rigare e annotare. La sua funzione consisteva nel lasciare una traccia il cui colore era determinato dal tipo di metallo della punta: le punte in ferro lasciavano una traccia marrone, quelle d'argento e di piombo una grigia argentata, e quelle di lega di rame una grigio verde

veniva ricoperta con un collante di origine animale^g.

La base dell'inchiostro medievale era una soluzione di galla e gomma, a cui si dava colore con l'aggiunta di carbone e alcali di ferro. Ma questo inchiostro di alcali ferrosi tendeva a sbiadire in un rosso marrone o giallo. Sali di rame erano occasionalmente usati, che tendevano a scolorire in tonalità grigio verdi.

L'inchiostro veniva applicato con una penna d'oca per disegnare, o con un pennello se diluito.

Dopo la preparazione della struttura del disegno ed il successivo trattamento della superficie della pergamena, si dava inizio alla doratura, effettuata sempre prima dell'applicazione dei colori. La doratura consisteva nell'applicazione di oro o d'argento sulla superficie. L'oro poteva essere applicato come inchiostro, in una costosa forma in polvere, per lavori molto particolari, ma durante il Medioevo era in maggior misura applicato in forma di lamine, lucidato con apposito strumento o lasciato nel suo stato leggermente opaco.

I pigmenti utilizzati per la colorazione nella miniatura dei manoscritti erano di origine vegetale, minerale o animale in polvere e venivano mescolati con il *medium* o legante, solitamente albume colla ed acqua ma anche tuorlo d'uovo, miele e cerume. Alcuni pigmenti potevano essere ottenuti localmente, mentre altri dovevano essere importati dall'Oriente, come il blu oltremare a base di lapislazzuli. Intorno al XIII secolo i cartolai e i farmacisti si dedicarono anche alla produzione e commercio di tinte già pronte.

^g Si trattava di un collante ottenuto dalla lavorazione di tessuti animali (soprattutto pelle, ossa, tendini in quanto ricchi di collagene) prevalentemente di conigli e pesci.

Il codice Lancisiano Manoscritto 121. Illustrazione dell'incipit del Libro IV del Canone.

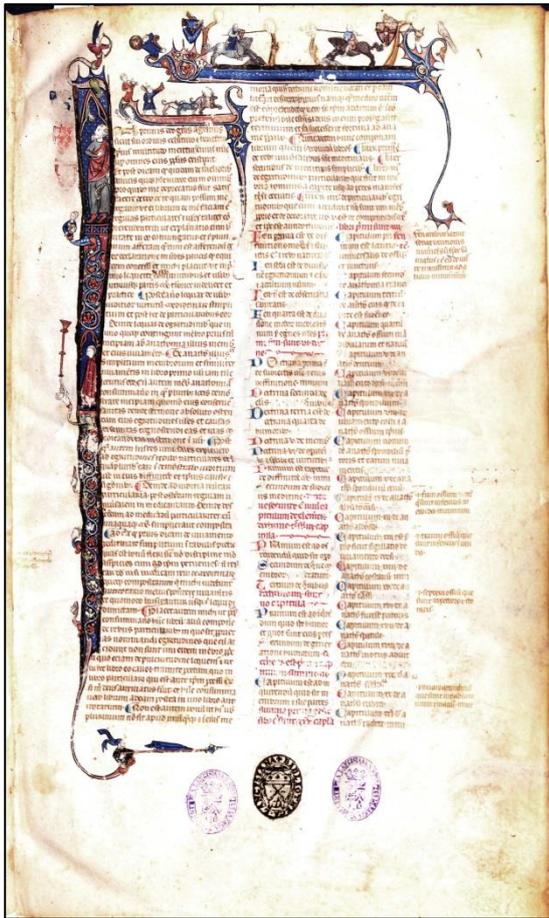


Fig. 1: Prologo. Ms 121. Codice di Avicenna. Biblioteca Lancisiana, Roma.

Un esempio di illustrazione miniata^h è rappresentata dallo splendido codice manoscritto 121, giunto nella Biblioteca Lancisiana, molto probabilmente grazie al dono del Granduca di Toscana a Giovanni Maria Lancisi.

Il codice che tramanda l'intero Canone di Avicenna, è stato prodotto da una bottega comprendente un artista francese

^h Fin dall'antichità e per tutto il Medioevo, la produzione editoriale scientifica si è differenziata in due principali tipologie a seconda della funzione dei manoscritti: i manuali di studio, sobriamente illustrati con disegni schematici e i codici sontuosi superbamente decorati destinati a un pubblico facoltoso desideroso di ammirarne soprattutto la bellezza.

settentrionale, attivo nell'ultimo quarto del XIII secolo nella Francia del sud, a Tolosa o a Montpellier, celebre scuola di medicina.

Il manoscritto è di grandi dimensioni, ed è impostato come un libro di studio, con pagine miniate all'incipit dei cinque libri (Fig. 1 e 2) e numerose iniziali istoriate e figurate che segnalano la gerarchia dei testi e le loro suddivisioni interne.

Un elemento caratterizzante le botteghe miniatorie francesi, era la consuetudine di incorniciare l'intera rappresentazione o le singole figure entro scenari architettonici ben precisi. La gamma cromatica è incentrata su toni del rosso, del blu e del rosa, com'è caratteristico della miniatura del XIII secolo.



Fig. 2: Incipit Libro 1. Ms 121. Codice di Avicenna Biblioteca Lancisiana, Roma.

Libro IV (Fig. 3).

Il riquadro miniato che precede la rubrica *Liber canonis q(u)artus incipit*, è incorniciato esternamente, da una fascia argentata ossidata e internamente da una fascia di colore rosa decorata con motivi geometrici bianchi. La scena mostra una figura femminile abbigliata con veste di colore rosso e copricapo bianco, coricata in un letto sotto una coperta di colore blu. Accanto a lei, una figura maschile, con indosso una tunica con cappuccio di colore marrone, è raffigurata nell'atto di rilevare i battiti del polso; ai piedi del letto due figure, rispettivamente: una donna con i capelli acconciati, abbigliata con una lunga veste di colore marrone chiaro e

scarpette nere, con una mano sorregge un piccolo secchio di vimini, mentre con l'altra tiene una matula. Al fianco della donna, una figura maschile, abbigliata con tunica di colore rosso e scarpette nere, sorregge con entrambe le mani un oggetto di forma circolare, identificabile con una tavola uroscopica. Sul fondo della scena, una quinta architettonica di archi trilobati di colore rosso bordati di nero, spicca su un quadrettato di colore blu. Il margine superiore della carta è percorso da un fregio composto da motivi fitoformi stilizzati di colore rosso e blu e si sviluppa sia a destra che a sinistra, fino a occupare il margine superiore esterno. Sono presenti figure di animali, un levriero grigio, una lepre marrone e un leone in foglia d'argento ossidata. All'interno dell'intercolumnio si sviluppa un'antenna di colore rosso e blu che corre inferiormente fino a ripartirsi in due, per occupare l'intero bas-de-page, mostrando, nella parte centrale, una importante decorazione di foglie stilizzate. Ai lati due racemi con animali, un cervo di colore marrone inseguito da un levriero grigio, e una lepre inseguita da un altro levriero di colore grigio. I racemi terminano, sia a destra che a sinistra, con una voluta inglobante un animale fantastico in foglia d'argento ossidato.

La xilografia

La xilografiaⁱ è una tecnica grafica^j a rilievo utilizzata per la stampa. Le prime testimonianze

di stampe su carta ricavate da matrici in legno^k incise sono state realizzate in Cina e risalgono al VIII secolo d.C. In Europa l'avvento della stampa e soprattutto l'introduzione dei caratteri mobili da parte di Johannes Gutenberg nel XV secolo, determinò il declino della produzione dei codici miniati molto costosi in termini di forza lavoro e di denaro. Lo sviluppo dell'editoria per la produzione di libri illustrati ha rappresentato un campo di utilizzo e applicazione privilegiato per la xilografia soprattutto in Germania e Italia^l. I testi scientifici illustrati con la tecnica della xilografia, ebbero notevole successo e si sostituirono presto agli antichi erbari e bestiari medievali.



Fig. 3: Incipit Libro IV. Ms 121. Codice di Avicenna Biblioteca Lancisiana, Roma.

La xilografia spesso veniva utilizzata per decorare i piatti di cuoio della legatura dei manoscritti e per riprodurre le grandi iniziali che ornavano gli incipit dei capitoli e i riquadri

ⁱ Il termine deriva dal greco scrittura su legno. Attualmente possono essere utilizzate anche matrici di linoleum, plastica ecc..

^j Le tecniche grafiche, ovvero quelle finalizzate all'ottenimento di un prodotto o impronta derivante da una matrice impressa su una superficie mediante la stampa. Le principali tecniche grafiche dell'incisione sono la xilografia e la calcografia. Viene considerata tecnica grafica anche la litografia. Le matrici possono essere di due differenti tipi a seconda dell'impronta recante: in rilievo oppure in cavo. Nella prima categoria è compresa la xilografia a chiaroscuro *camaieu*, la xilografia a colori, l'acquaforte a rilievo e la litografia a rilievo. La seconda categoria comprende principalmente il bulino, l'acquaforte, l'acquatinta, la vernice molle e la litografia incisa.

^k Le varietà di legno maggiormente utilizzate per le matrici erano il bosso, il faggio e il pero.

^l In Europa, la produzione delle prime xilografie risale al XIV secolo e consiste nella riproduzione di immagini votive di santi spesso abbellite dalla coloritura a mano, considerando che la maggior parte delle persone non sapeva leggere. Col passar del tempo si aggiunsero al repertorio figurativo delle xilografie, immagini di uomini e animali fantastici. Contestualmente si sviluppò la produzione di carte da gioco e immagini satiriche. Sorsero in breve tempo i "libretti xilografici" i quali venivano realizzati a basso costo grazie all'impiego di un'unica matrice incisa, riportante sia il testo che l'immagine. Dalla fine del '400 la stampa xilografica fu abbandonata in favore dell'incisione calcografica, eseguita con matrici in metallo, più efficace della xilografia nella resa delle ombreggiature e dei dettagli.

bianchi dei fogli. Il procedimento consisteva nel disegnare il soggetto su una matrice di legno, precedentemente levigata. Una volta terminato il disegno, le tavole venivano intagliate ed eliminate con *sgorbie* e *scalpelli* le parti del disegno che dovevano risultare bianche nella stampa, lasciando in rilievo le parti che dovevano risultare nere.

La matrice veniva inchiostrata solo sulle zone e i segni lasciati in rilievo, *intonse*, e il disegno veniva trasferito su un foglio di carta con pressione verticale, con l'uso delle mani o con i torchi manuali.

Il disegno veniva effettuato dal disegnatore più o meno abile e illustre mentre l'intaglio del legno veniva effettuato da artigiani specializzati. Le tavole di legno venivano perfettamente spianate lungo la direzione della fibra e il loro spessore era di circa 23 - 25 millimetri doveva comunque corrispondere perfettamente all'altezza dei caratteri tipografici.

Il codice Lancisiano 'De Humani Corporis Fabrica' di Andrea Vesalio

Un esempio di illustrazione con l'uso della tecnica xilografica è rappresentato dal codice lancisiano 'De Umani Corporis Fabrica' di Andrea Vesalio. Si tratta della prima edizione del 1542 a Basilea. Il trattato costituisce un vero e proprio monumento nella storia dell'illustrazione anatomica favorita dalla collaborazione tra scienza e arte. La Fabrica rappresenta inoltre un punto di eccellenza nella produzione grafica della editoria del tempo. Il codice tramanda gli studi anatomici di Andrea Vesalio in contrasto con la tradizione anatomica galenica, che si basava su studi anatomici praticati attraverso le dissezioni di animali, soprattutto scimmie e maiali, senza tener conto delle differenze esistenti tra questi e gli esseri umani. Egli fu tra i primi a riconoscere l'importanza scientifica, didattica e dimostrativa delle dissezioni praticate su cadaveri umani ma anche delle immagini anatomiche, in quanto strumento per la comprensione da parte degli studenti, quando non era possibile l'osservazione diretta. Il

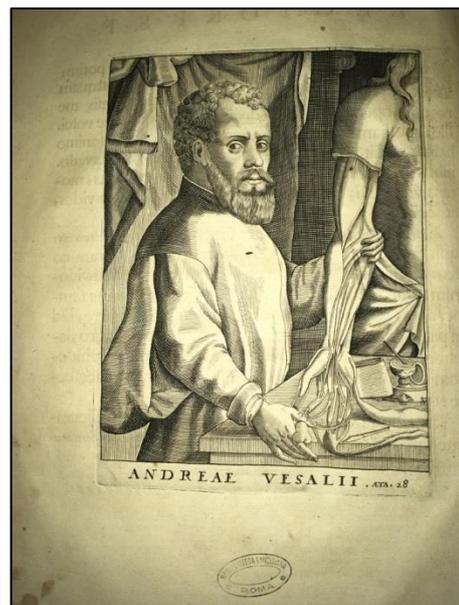


Fig. 4: Ritratto di Andrea Vesalio. Codice Lancisiano LIV.4.29. De Humani Corporis Fabrica. Biblioteca Lancisiana, Roma.

codice mostra sul verso della prima carta, il ritratto^m di Vesalio (Fig. 4) attribuito al pittore ritrattista Stefano dell'Arzere. Il Vesalio è raffigurato con lo sguardo rivolto verso l'osservatore, mentre compie il gesto di mostrare l'avambraccio scorticato del cadavere di un corpo femminile. L'intento è quello di rimarcare lo stretto legame esistente tra la teoria medica e la pratica anatomica. Il complesso frontespizio (Fig. 5) attribuito a Domenico Campagnola, un pittore veneto operante nella bottega del Tiziano, riproduce una lezione di anatomiaⁿ. La scena teatrale si svolge in uno spazio esterno, forse di un palazzo, sullo sfondo di un portico formato da colonne e architravi. Dalle finestre in alto e da dietro le colonne, alcuni curiosi si affacciano per assistere all'evento. Il pubblico tutt'intorno è sistemato sui gradoni della struttura disposta

^m La figura nell'insieme mostra la sproporzione del corpo e il maldestro disegno degli arti, dovuto probabilmente a motivi di spazio.

ⁿ Spesso la pubblica dissezione si teneva in uno spazio semicircolare al cui interno vi era inserito un teatro in legno.



Fig. 5: Frontespizio. Codice Lancisiano LIV.4.29. De Humani Corporis Fabrica di Andrea Vesalio. Biblioteca Lancisiana, Roma.

ad emiciclo. Al centro della composizione, Vesalio è raffigurato nel gesto di praticare con le proprie mani una dissezione, sul cadavere di una donna. Sul tavolo accanto al corpo sezionato sono poggiati una penna e un calamaio. In primo piano un illustratore anatomico assiste alla dissezione mentre alcuni animali vengono condotti sul luogo dell'evento. Uno scheletro posto in evidenza, al centro della scena, regge la *canna magistrale*, a rappresentare oltre l'allegoria della morte anche l'importanza rivestita dallo stesso in quanto sostegno per il corpo. Osservando l'abbigliamento del pubblico ci si rende conto di come il messaggio vesaliano sia inequivocabile, ovvero la scienza non deve rimanere chiusa tra le mura delle Accademie ma deve raggiungere il vasto pubblico composto da studenti e scienziati, ma anche da gente comune. Secondo la tradizione anche le grandi tavole (Fig. 6) de 'La Fabrica', sono da attribuire alla bottega di Tiziano che operava sotto la supervisione di Vesalio, ma soprattutto a Jan Stephan Calcar, un'artista che frequentava la bottega. Esse si distinguono per la loro innovativa concezione, in grado di

esprimere le conoscenze scientifiche tramite figure rappresentate in movimento, sottoposte ad un processo di idealizzazione, attraverso il rispetto dei canoni rinascimentali di bellezza, armonia e grazia.

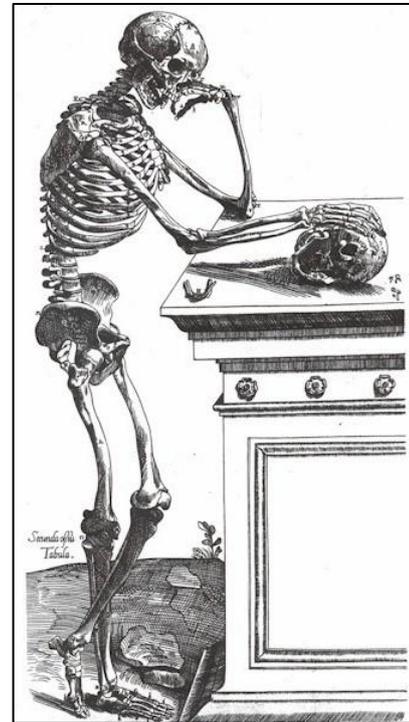


Fig. 6: Part. Tavola. Codice Lancisiano LIV.4.29. De Humani Corporis Fabrica di Andrea Vesalio. Biblioteca Lancisiana, Roma.

La stampa calcografica^o

La calcografia è una tecnica che risale al XV secolo per riprodurre i disegni su carta. Al contrario della stampa tipografica quella calcografica si definisce ad incavo. Essa consiste nel disegnare e successivamente incidere una lastra di rame. L'incisione determina il costituirsi di un incavo in cui si deposita l'inchiostro che per mezzo di un torchio calcografico, viene stampato sulla carta.

La stampa calcografica ricomprende due diverse tecniche: diretta e indiretta. La prima

^o Il termine calcografia deriva dal greco: *chalkos* e *grapheim*, scrittura su rame.

viene realizzata dall'artista che si avvale di strumenti di metallo per incidere il segno direttamente sulla lastra: bulino, punta secca, punzone, maniera nera. Nella tecnica indiretta, l'artista per incidere la lastra, utilizza sostanze acide, i *mordenti*, in grado di corrodere la superficie della lastra, per realizzarne il solco. La lastra viene preliminarmente preparata con una vernice a base di cera vergine per proteggere le zone che non devono essere corrose: acquaforte e acquatinta.

La tecnica dell'acquaforte è molto laboriosa, la lastra di metallo viene tagliata e molata ai lati, successivamente ricoperta da una vernice liquida, che una volta asciutta dà la possibilità al bulino di asportarla in corrispondenza del disegno, evitando di incidere la lastra.

L'incisione vera e propria viene determinata dall'erosione del mordente, di solito l'acido nitrico^p e il percloruro di ferro, dopo aver immerso la tavola all'interno di essi.

La morsura può avvenire in un unico momento, oppure in più fasi per ottenere particolari chiaroscuri.

La lastra viene mondata della vernice protettiva, inchiostata e sottoposta al torchio per la stampa a pressione sulla carta precedentemente bagnata.

Il codice Lancisiano 'Tabulae Anatomiche' di Bartolomeo Eustachio

Il codice Lancisiano *Tabulae Anatomiche* di Bartolomeo Eustachio edito nel 1714^q,

^p Acquaforte è il nome con cui anticamente era conosciuto l'acido nitrico.

^q Il 21 maggio del 1714, in occasione dell'inaugurazione della Biblioteca Lancisiana, a cui partecipano il Papa Clemente XI, cardinali prelati e nobili romani, viene presentata l'edizione delle tavole anatomiche di Eustachio, corredata dal commento di Giovanni Maria Lancisi. La vicenda ha inizio con il fortunato ritrovamento dei rami delle tavole anatomiche nel 1712 da parte dello stesso Lancisi, ad Urbino. I rami si trovavano presso il canonico Paolo Andrea de' Rossi, pronipote di Pier Matteo Pini, discepolo dell'Eustachio. Papa Clemente XI patrocinò sia il

rappresenta un esempio di illustrazione anatomica eseguita con la tecnica dell'acquaforte.

Il titolo nel frontespizio (Fig. 7) recita: *Tabulae anatomicae clarissimi viri Bartholomaei Eustachii, quas a tenebris tandem vindicatasset SS. D. Clementis XI Pont. Max munificentia dono acceptas, Prefazione, notisque illustravit, ac ipso suae Bibliothecae dedicationis die publici juris fecit Jo: Maria Lancisius intimus Cubicularius, & Archiater Pontificius*^r.

L'incisione stampata sul frontespizio reca il nome dell'autore, il pittore romano Pier Leone Ghezzi^s.

La scena si svolge all'interno di un teatro anatomico, dove al centro è raffigurato un medico, probabilmente Eustachio, nel gesto di dissezionare un cadavere umano giacente sul tavolo settorio. Sullo sfondo, un pubblico di scienziati assisi dietro i banchi disposti a semicerchio, commenta con gesti lo svolgersi

recupero che la pubblicazione delle tavole che acquistò per 600 scudi. I rami delle tavole anatomiche furono conservati nella biblioteca Lancisiana fino al 1740 anno in cui furono messi a disposizione dell'anatomista Gaetano Petrioli, che pubblicò le *'Riflessioni Anatomiche Sulle Note Di Monsignor Gio: Maria Lancisi Fatte Sopra le tavole del celebre Bartolomeo Eustachio. Coll'aggiunta di molte cose ommesse nelle sudette Note'*, a Roma presso la stamperia di Giovanni Zempel a Monte Giordano. Nel 1783 il chirurgo Andrea Massimini pubblica un'elegante edizione delle tavole di Eustachio con un nuovo commento. Da quel momento si perdono le tracce dei rami che non risultano essere conservati in nessuna istituzione pubblica.

^r *Tavole anatomiche dell'illustrissimo Bartolomeo Eustachii, le quali liberate finalmente dalle tenebre e ricevute in dono dalla generosità del Pontefice Massimo Clemente XI, Giovanni Maria Lancisi intimo Cubicolare e Arcimedico pontificio arricchì con una Prefazione e delle note, e pubblicò nello stesso giorno della dedica della sua biblioteca.*

^s Pier Leone Ghezzi, nominato accademico di San Luca e insignito di onorificenze, aveva un rapporto privilegiato con Clemente XI, molto probabilmente dovuto al fatto che entrambi avevano origini marchigiane. Il pontefice apprezzava molto l'opera del Ghezzi come testimoniano le numerose committenze pubbliche. La prima committenza pubblica affidatagli, nel 1712, era destinata alla cappella della famiglia Albani, fatta erigere su disegno di Carlo Fontana, nella chiesa di S. Sebastiano fuori le Mura.

della lezione di anatomia. In primo piano, uno scheletro in piedi, con l'arto sollevato come a volere ammonire, mentre, adagiati sul pavimento ai piedi del tavolo anatomico, vi sono corpi di animali pronti a essere sezionati.

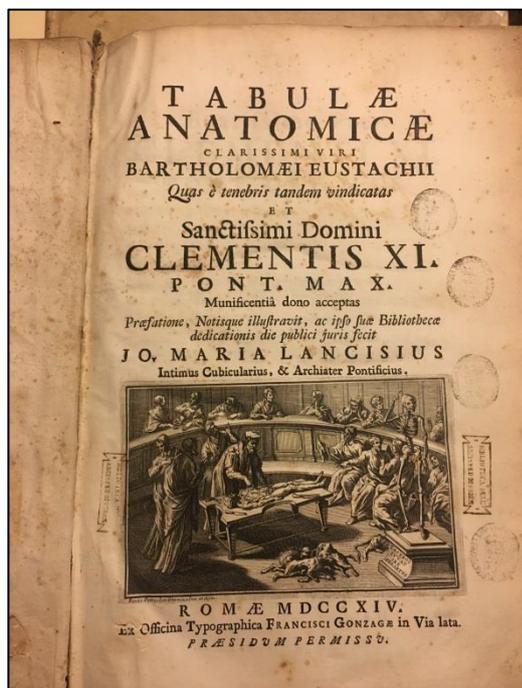


Fig. 7: Frontespizio. Codice Lancisiano LXXI.2.12. Tavole Anatomiche di Bartolomeo Eustachio. Biblioteca Lancisiana, Roma.

Le tavole anatomiche (Fig. 8) presenti nel codice sono 47, di queste, le prime 8 sono state pubblicate negli *Opuscula Anatomica*^t del 1564. Per quanto riguarda i disegni preparatori delle grandi tavole, molto probabilmente furono eseguiti dallo stesso Eustachio o da pittori che gravitavano nella sua cerchia^u.

^t Tra il 1563/64 Eustachio pubblica a Venezia presso l'editore Vincenzo Luchino, gli *Opuscula anatomica*, corredato di 8 tavole che riguardano principalmente l'anatomia renale. Si tratta di una raccolta di cinque trattati, in cui espone i risultati che aveva raggiunto nelle sue ricerche anatomiche.

^u Per quanto riguarda gli autori dei disegni sono state fatte molte ipotesi come ad esempio Giulio Romano, allievo di Raffaello, oppure Tiziano, tuttavia senza mai giungere a un dato attendibile da fonte certa.

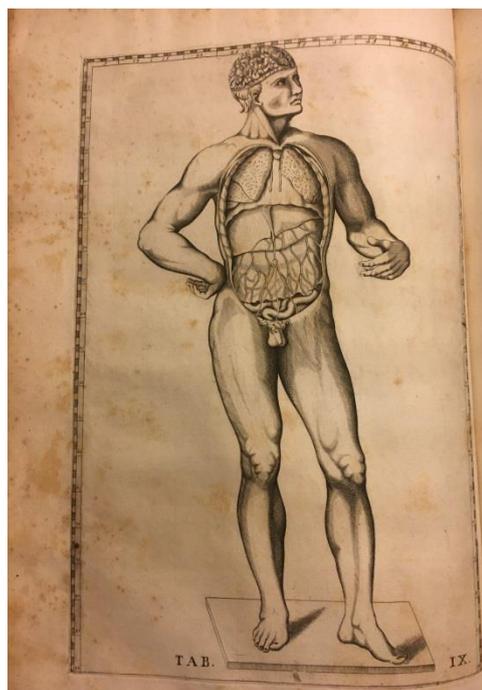


Fig. 8: Part. Tavola. Codice Lancisiano LXXI.2.12. Tavole Anatomiche di Bartolomeo Eustachio. Biblioteca Lancisiana, Roma.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Bonifati G. Dal libro manoscritto al libro stampato. Sistemi di mercato a Bologna e Firenze agli albori del capitalismo. Torino: Rosenberg & Sellier, 2008.

Brown M. Understanding illuminated manuscripts: a guide to technical terms. London: J. Paul Getty Museum in association with the British Library, 1994.

Bussagli M. Anatomia Artistica, Manuale di disegno. Il corpo nell'arte. Le ossa e i muscoli. Le proporzioni. Firenze: Giunti, 1996.

Cosmacini P. La scienza medica nell'affresco della biblioteca di Sant'Alessio. Studi Romani 2019, n.s. I; 1: 157-74.

Fortuna S. Le Tabulae anatomicae di Bartolomeo Eustachio. Medicina e Chirurgia, Quaderni delle Conferenze Permanenti delle Facoltà di Medicina e Chirurgia 2014; 64: 2913-2916.

Lo Bianco A. Ghezzi Pier Leone. Dizionario Biografico degli Italiani; 53. Roma: Istituto della Enciclopedia Italiana, 2000.

Montecchi G. Il Rinascimento. La stampa e la diffusione del sapere scientifico. In: Storia della scienza, vol. IV. Roma: Istituto della Enciclopedia Italiana, 2001.

Puccinotti F. Medicina nei secoli XV e XVI. In: Puccinotti F. Storia della Medicina. Livorno: presso M. Wagner, 1850.

Ricca P. La Biblioteca Lancisiana di Roma. In: Manzari F., Ricca P. Medicina illuminata. La Biblioteca Lancisiana di Roma. Alumina 2016; 55: 30-35.

Starita B. Xilografia, calcografia, litografia. Manuale tecnico. Napoli: Guida, 1991.

Strazza G. Il gesto e il segno. Apeiron Editori, 1995.

Dott.ssa Patrizia Ricca, U.O.C. Patrimonio Aziendale e Complesso Monumentale di S. Spirito in Sassia, ASL Roma 1

Per la corrispondenza:
patrizia.ricca@aslroma1.it

La storia delle spezie tra cucina e Medicina

R. Russo

Introduzione

Il vocabolo spezie deriva dal latino “*species*” che indica merci speciali, poi derrate infine droghe. Le spezie comprendono diverse sostanze aromatiche di origine vegetale di cui si utilizzano diverse parti della pianta ad esempio: il seme per il cumino, la radice per la curcuma, il frutto per il coriandolo, la corteccia per la cannella e il fiore per i chiodi di garofano e per lo zafferano. La loro provenienza è principalmente dall’estremo oriente, India e Cina. Le spezie venivano usate oltre che per aromatizzare e insaporire cibi e bevande, anche per profumi e cosmetici, nei riti magici, presso varie religioni, sia nel culto degli dei che dei morti e essenzialmente in Medicina. I venditori di spezie vennero chiamati aromatarì, la loro arte fu una delle maggiori assieme a medici, giudici e notai, che alla fine del 1300 e inizio 1400 furono indicati come speziali e nella seconda metà dell’1800 farmacisti. Gli speziali, oltre che vendere spezie per cibi, erano un punto di riferimento per medici e malati. Molti speziali preparavano la Teriaca, un polifarmaco capace di combattere i veleni prodotti dall’organismo stesso, dalle malattie e dai veleni di varia origine, usata dal re del Ponto Mitridate (132-63 a.C.).

Gli aromatarì, poi speziali, furono presenti in varie città del nostro Paese; ricordiamo nella metà del 500 in Sicilia, a Palermo, si formò una corporazione, poi collegio degli speziali, il cui santo protettore era Sant’Andrea, uno degli apostoli che aveva unto il corpo di Gesù dopo la crocifissione. La chiesa di Sant’Andrea degli Amalfitani e Aromatarì è situata nel centro storico di Palermo vicino al mercato della Vucciarda. Infine ricordiamo un recente libro di Stefania Auci “*I Leoni di Sicilia. La Saga dei Florio*”

sugli aromatarì calabresi che aprirono la loro attività commerciale a Palermo.

Roma sorge nel tempio di Antonio e Faustina, ora San Lorenzo in Miranda al Foro Romano, il Nobile Collegio degli Aromatarì, fondato da Papa Martino V nel 1429 che divenne poi il Collegio degli Speziali, ora Nobile Collegio Chimico Farmaceutico Universitas Aromatariorum Urbis considerata la più antica istituzione professionale dei farmacisti.

Verranno prese in considerazione le spezie nelle antiche civiltà, il loro uso nell’antica Roma e nei secoli successivi, il loro valore commerciale, le vie seguite per il loro rifornimento, sino alle scoperte delle nuove vie marittime e di nuovi mondi. L’elencazione delle spezie più usate in cucina e principalmente in Medicina è tutta rivolta con le loro proprietà, nei vari usi, al benessere psicofisico umano.

Le spezie nelle antiche civiltà

Le civiltà orientali da sempre conoscevano ed apprezzavano le spezie sia per la cucina che per la Medicina. Le usavano Sumeri, Egizi Fenici, Assiro-Babilonesi, Cinesi, Persiani, Indiani e antichi Greci e Romani. Numerose sono le testimonianze delle spezie negli antichi testi come nella Bibbia, dove Mosè aveva unto l’Arca dell’Alleanza con cannella. Nella Genesi Giuseppe viene venduto in schiavitù, dai suoi fratelli, a venditori di spezie. Nel Cantico dei Cantici contenuto sia nella Bibbia Ebraica (Tanakh) che Cristiana, poema d’amore tra il re Salomone e Sulamita, si cercano e si attraggono nel giardino degli aromi “*i tuoi germogli formano un giardino di melograni dai frutti squisiti, i ligustri con nardo e zafferano, canna odorosa e cinnamomo, ogni*

specie di pianta di incenso, mirra e aloe e tutti i migliori aromi”.

Gli Archeologi affermano che l'utilizzo umano di spezie è antichissimo a partire dal Neolitico (8000-5000 a.C.).

Spezie furono trovate nella piramide di Cheope (2560 a.C.), nel Papiro di Ebers (1547 a.C.). Si trovano ricette mediche che utilizzano le spezie per medicinali e per mummificare le salme con cannella e cassia, viatico per il passaggio all'oltretomba. Alcuni grani di pepe furono estratti dalle narici della mummia di Ramses II (1303-1212 a.C.).

Anche nella piramide di Kha (1543-1292 a.C.) architetto capo del faraone Amenhotep furono trovate spezie di vario genere. Una recente e interessante iniziativa del Museo Egizio di Torino è stata “Egitto Essenziale” un viaggio olfattivo tra i profumi della civiltà Nilotica, che ci introduce tra unguenti, oli profumati, e spezie a scoprire come gli antichi egizi celebravano Dei e Faraoni ed esaltavano la propria bellezza.

Infine dei ricercatori dell'Università di Cincinnati hanno reperito negli scavi di Pompei un'ampia quantità di spezie nei cibi usati dagli abitanti.

Nei miti e leggende, Erodoto ritiene che le spezie abbiano una origine semidivina. Nel medioevo le spezie sono nate dalle lacrime di Adamo cadute sulla terra dopo la sua cacciata dal Paradiso Terrestre.

Roma e le spezie

I Romani appresero il mondo delle spezie dai Greci e le apprezzarono sia per la novità che per la loro provenienza esotica e magica usandole per i cibi e le bevande e per le applicazioni mediche. Anche la scomparsa nel I secolo del silfio, conosciuto anche col nome di laser o laserpico, pianta proveniente dalla Cirenaica, usata sia in cucina come aromatizzante che in Medicina, favorì l'uso delle spezie. Questa utilizzazione è stata riferita sia per la conservazione degli

alimenti, teoria contestata, da alcuni autori, sapendo che a questo scopo già si usavano il sale, l'aceto, il miele e l'olio, che per mascherare il gusto e l'olfatto di cibi avariati. Con la battaglia di Azio nel 31 a.C. vinta da Ottaviano, Alessandria d'Egitto divenne Provincia Romana ed un suo emporio e porto divennero un centro importante per il commercio delle spezie. Il pepe arrivò a Roma in grande quantità, nel 408 d.C. si crearono i granai del pepe “*Horrea Pipetaria*” per la sua conservazione. Il prezzo delle spezie e principalmente del pepe, chiamato anche “oro nero”, era altissimo, uguale all'oro. Diocleziano nel IV secolo con un suo editto aveva calmierato anche il prezzo delle spezie che subì varie fluttuazioni del suo valore a seconda dei periodi storici.

Pareri diversi sull'uso delle spezie nell'antica Roma

È interessante vedere come sull'uso delle spezie vi fossero pareri discordi nell'antica Roma.

Catone il Censore (234-149 a.C.) raccomandava, come norma di vita, una austerità rigida e severa e una frugalità dei cibi insieme ad una rigida disciplina.

Al contrario Tito Livio (59-17 a.C.) dice che i cuochi esperti erano molto ricercati e pagati.

Plinio il Vecchio (23-79 d.C.), autore della “*Naturalis Historia*”, grande enciclopedia in 37 libri, ci parla delle spezie (aromata) e pensa come sia inconcepibile, da un punto di vista morale ed economico, lo spreco delle risorse auree dell'Impero Romano per l'uso di beni non necessari, solo per soddisfare la gola e la vanità femminile. Infatti le spezie sono utili per la funzione salutistica e medicamentosa, ma nessuna indulgenza per i profumi che nel sesso femminile, per la scia che lasciano, possono attirare l'attenzione maschile. Plinio il vecchio diceva “*l'uomo deve concentrarsi sulla fame e non stimolare l'appetito con il pepe*”.

L'Imperatore Eliogabalo (203-222 d.C.), noto per la sua eccentricità, fece ricoprire i triclini di zafferano per una importante cena, in un altro banchetto fece cadere dall'alto una enorme quantità di fiori, prevalentemente rose, che provocarono la morte per soffocamento di alcuni commensali.

Nerone (37-68 d.C.) usò per il funerale della moglie Poppea una quantità sproporzionata di cannella fatta cospargere sulla pira della morta.

Anche i banchetti dell'antica Roma erano criticati servendo a segnalare e ostentare la ricchezza, il prestigio e il potere. Il *Satyricon* di Petronio Arbitro (14-66 d.C.) è uno spaccato della società dell'epoca neroniana corrotta e avida con una classe emergente dei nuovi ricchi ignoranti e volgari, e proprio a casa del ricchissimo liberto Trimalcione si imbandisce una cena con portate incredibili e stravaganti che possono suscitare anche un senso di fastidio e disgusto.

Marco Gavio Apicio, tra I e II sec d.C. (23-79 d.C.), amante dello sfarzo e del lusso rappresenta la principale fonte della cucina romana. Autore del "*Re Coquinaria*" manuale di ricette che mostrano una grande passione per la raffinata gastronomia, parla dell'uso delle spezie per un vino mielato condito con il pepe e raccomanda per le salse il coriandolo, zafferano, cumino e soprattutto pepe come supporto alla cucina mimetica che viene usata per impedire che i cibi vengano riconosciuti. I cuochi non solo dovevano soddisfare il gusto e la vista ma anche comprendere i sapori al fine di meravigliare i convitati.

Nel V secolo fu compilata una raccolta di ricette di cucina "*Apici excerpta*" da un presunto Vinidarius. Antimo, medico greco alla corte di Teodorico il Grande re degli Ostrogoti, scrisse tra il 511 e il 534 "*De Observatione ciborum*", fonte di prescrizioni mediche e dietetiche. Questo trattato viene considerato l'unico documento di letteratura

gastronomica dell'intero periodo che va dal 500 al 1000 d.C.; inoltre facendo cenno alle spezie è una testimonianza del loro uso in quel periodo storico.

Giovenale nelle sue satire dimostra l'indignazione verso il degrado della società in cui vive nel 79-80 d.C., disapprova la sregolatezza elogiando la sobrietà: "*vomitano per mangiare, mangiano per vomitare*".

Orazio (65 a.C.-08 d.C.) è autore delle Satire alla cui base c'è una filosofia di vita del poeta che si richiama al buonsenso, al rifiuto di tutto ciò che è estremo, al perseguimento della *mediocritas*, intesa come equilibrio tra gli estremi, quindi al fine di sviluppare la ricerca di una legge morale ispirata all'equilibrio. Nella IV satira di Orazio, Cazio Milziade, liberto esperto di arte culinaria, ricordato da Cicerone, è orgoglioso della sua salsa con zafferano e della mescolanza del pepe nero con quello bianco: "*nessuno si attribuisca con presunzione l'arte delle cene prima di aver acquisito con esatta conoscenza quella dei sapori*". Nella gastronomia non basta saper scegliere e cucinare i cibi migliori ma bisogna anche saperli condire. Anche i vini venivano aromatizzati sia per migliorare il gusto, specie per quelli di bassa qualità.

Molto usato come condimento era il *garum* o *liquamen* un liquido derivato dalla macerazione di alcuni pesci sotto sale e sostanze aromatiche, usato fino al Medioevo anche come medicamento. Forse oggi lo possiamo comparare alla colatura di alici di Cetara e "*cetaria*" erano chiamati dai Romani gli stabilimenti di lavorazione del pesce. Nel medioevo si usava l'ippocrasso una bevanda aromatizzata. In questo periodo le spezie venivano già preparate in misture e vi era la tendenza a sovrapporre ed amalgamare i sapori; era usato il dolce, l'agro, il salato insieme alle spezie. Sempre nel medioevo è da ricordare la Scuola Medica Salernitana che ha rappresentato la prima e più importante istituzione medica d'Europa tra il X e XI secolo. Questa Scuola si fondava sull'unione

delle tradizioni greco-latine e le nozioni della cultura araba ed ebraica. Costantino l'Africano (1020-1087) medico, letterato, monaco cristiano uno dei maestri di questa Scuola Medica Salernitana in suo scritto "*Particulares Diete*" afferma: le spezie sono legate all'elemento fuoco, sono le più raffinate e le più adatte a conservare la salute rendendo una pietanza più calda e secca e facilitandone l'assimilazione.

Le vie delle spezie

Il commercio delle spezie in epoca romana comportava viaggi molto lunghi e rischiosi per l'attraversamento di vari Paesi. Le spezie arrivavano a Roma dalla Cina e dall'India. Il libro di J. Innes Miller "*Roma e la Via delle Spezie dal 29 a.C. al 641 d.C.*" è una ricostruzione storica, precisa sul mondo antico, nella quale l'Occidente e l'Oriente sono perfettamente consapevoli l'uno dell'altro e in contatto tra loro, quindi non due mondi a parte. Si prenderanno in considerazione le prime vie terrestri, marittime.

Considerando le vie delle spezie è doveroso ricordare Alessandro Magno (336-323 a.C.) genio militare e politico, creatore del primo ed enorme sistema di comunicazione della storia nel suo grandissimo Impero, sia per incrementare il commercio sia per ristabilire le reti tributarie e monetarie. Si descriveranno le vie delle spezie iniziando dalle più antiche.

Nella "*via dell'incenso*" la preferita era "*la strada del Mar Rosso*" una tratta carovaniera, che collegava l'estremità della Penisola Arabica (l'Oman e lo Yemen) con il Mediterraneo, in uso fin dall'epoca romana, trasportava oltre che l'incenso e mirra anche preziose spezie sia per l'alimentazione che per la farmacopea. La "*via Reale Persiana*" era un'antica strada fatta costruire dal Re persiano Dario I nel I secolo a.C. descritta da Erodoto che racconta: "*non c'è nulla al mondo che viaggi più veloce dei corrieri*

persiani che percorrevano 2.699 chilometri in nove giorni."

La "*via della seta*" è l'insieme di itinerari terrestri, marittimi e fluviali di circa 8.000 Km lungo i quali dall'antichità si snodavano gli scambi commerciali e culturali tra Oriente e Occidente, in particolare della seta, ma anche delle spezie tra Cina e Roma.

Il libro "*Il Milione*" ci descrive il lungo viaggio di Marco Polo (1254- 1324) che ha offerto all'Occidente la conoscenza dell'Asia (Mongolia, Cina e India). Nel 1271 partì con il padre Niccolò e lo zio Matteo percorrendo la *Via della Seta* da Venezia al Catai (Cina) e, dal 1271 sino al 1295, in qualità di mercante e ambasciatore riportando in patria merci sconosciute, in particolare seta e anche spezie. Dopo più di 2000 anni la Repubblica Popolare Cinese ha riproposto una nuova Via della Seta per migliorare i suoi collegamenti commerciali con l'Eurasia "*one belt one road*".

Nel VII-VIII secolo l'Europa venne in parte occupata dagli Arabi nella costa meridionale del Mediterraneo, che presero il monopolio anche delle spezie.

Carlo Magno nell'800 d.C. emanò un editto, "*Capitulare de villis ortis imperii*", con almeno 100 piante medicinali, alimentari e aromatiche tra cui senape, cumino, coriandolo, aneto e papavero, che dovevano essere coltivate nelle terre imperiali e nei Monasteri.

Proprio nel Medioevo soprattutto i monaci benedettini, cistercensi e certosini rappresentarono delle funzioni importanti come salvaguardia della cultura classica con i monaci amanuensi nello scriptorium, sia una funzione sanitaria con una infermeria per gli stessi monaci che per i forestieri. Inoltre coltivavano l'orto dei semplici (medicamenti, piante officinali) per avere a disposizione una vera e propria farmacia. Ricordiamo a Roma a Trastevere l'Antica Spezieria di Santa Maria della Scala in cui i Carmelitani Scalzi già nel

500 aprirono questa spezieria con orto accanto per la coltivazione di piante medicinali, poi divenuta farmacia.

Con le Crociate (1096-1270) iniziò nuovamente il commercio delle spezie con l'Oriente, anche dovuto ai viaggi di ritorno dei loro combattenti. Le Repubbliche Marinare Genova, Pisa ma soprattutto Venezia tra il IX e XV secolo costruirono parte delle loro fortune con il commercio di provenienza orientale, tra cui anche le spezie. I veneziani si installarono a Costantinopoli aprendo magazzini ad Alessandria d'Egitto e Antiochia.

A monte del sistema mercantile occidentale vi erano gli Arabi che importavano le spezie dai lontani paesi orientali. Forse la cucina araba ha in parte condizionato quella europea specie nelle regioni meridionali del nostro Paese. Il ritorno di abbondanti spezie permise una mescolanza delle stesse. A Milano si vendeva non solo pepe ma la piperata una miscela di varie spezie in polvere. In questo periodo vi era la tendenza a sovrapporre ed amalgamare i sapori piuttosto che a distinguerli e scomporli. Veniva usato molto l'aceto così che il dolce, l'agro e il salato convivevano con uno speziato di forte intensità. L'accoppiamento dello zucchero e le spezie fu molto apprezzato, come ai giorni nostri, nel pane speziato o pan pepato in cui troviamo tra le spezie il pepe, chiodi di garofano, zenzero e cannella. L'artificio della mescolanza rendeva difficile distinguere i sapori, inoltre la colorazione mascherava gli ingredienti dei cibi, per cui anche l'occhio aveva la sua parte. Per il giallo veniva usato lo zafferano, il bianco si usava nel periodo quaresimale e con il tempo per i malati e convalescenti, per il verde veniva usato il prezzemolo, per il rosso la cocciniglia e il kermes o grana del tintore, un insetto parassita disseccato che schiacciato e diluito dava un rosso scarlatto, ingrediente del liquore alchermes. Infine, nel "*liber de*

coquina" viene citata anche la limatura d'oro già preparate in misture. Ma la scoperta delle "*Vie delle Indie*" segnò una battuta d'arresto di questo commercio della Serenissima insieme all'intermediazione dei commercianti arabi, persiani e turchi che gravavano sul prezzo delle spezie; la rottura di questo monopolio commerciale delle spezie portò anche a un calo del loro prezzo, per l'aumento delle spezie disponibili.

Si navigò sempre alla ricerca delle spezie (John Keay), chi verso est come Vasco de Gama e Ferdinando Magellano, chi verso ovest come Cristoforo Colombo. Venendo alle "*vie marittime*", tra il 1415 e 1552 i protagonisti di esplorazioni furono i portoghesi e gli spagnoli. Bartolomeo Diaz circumnavigò il Capo di Buona Speranza. Nel 1492 Cristoforo Colombo alla ricerca dell'India scoprì un "Nuovo Mondo" che nel 1502 Amerigo Vespucci capì non essere l'India e questo "Nuovo Mondo" fu chiamato nel 1507 America. Il principe portoghese Enrico il Navigatore fu l'ideatore e promotore della ricerca di una via marittima per l'India che fu realizzata da Vasco de Gama nel 1498. La rotta iniziava da Lisbona fino a doppiare il Capo di Buona Speranza, risaliva la costa dell'Africa Orientale per raggiungere la città di Goa poi Calicut e Cochín nel Malabar attuale Kerala. La seconda parte della rotta delle spezie circumnavigava l'India e Ceylon sino ad arrivare alle Molucche, arcipelago indonesiano che comprende le "*isole delle spezie*" come Ambon, Tidore, Ternate, Banda e Seram.

Ferdinando Magellano (1480-1521), al servizio della corona spagnola di Carlo V, fu il primo esploratore e navigatore portoghese che intraprese la prima circumnavigazione del globo (1505-1511) visitando anche le Molucche. Questo viaggio successivamente costò la vita a Magellano ucciso a Mactán. Insieme a Magellano viaggiava Antonio Pigafetta (1492-1531), vicentino uomo d'armi, navigatore, geografo e scrittore che ci narra questa incredibile esperienza nella

“Relazione del primo viaggio intorno al mondo” ed anche la meravigliosa scoperta delle spezie. Un recente congresso a Vicenza “L’Oro di Pigafetta, Spezie Profumi Sapori” ci immerge con le spezie nei loro profumi, colori e sapori preziosi e ricercati in un percorso multisensoriale che risveglia i nostri sensi. Queste scoperte portarono un enorme profitto commerciale, e guerre per il possesso di queste nuove terre dando inizio al Colonialismo. Portogallo e Spagna rivendicarono il possesso delle Molucche, arcipelago indonesiano delle spezie, e solo nel 1529 con il trattato di Saragozza la Spagna dovette cedere le proprie pretese.

Tra il XVII e XIX secolo si costituirono le Compagnie delle Indie Occidentali e Orientali, compagnie di diversi paesi europei come la Gran Bretagna, Olanda, Francia e Portogallo che ottennero dai rispettivi governi il monopolio commerciale da e per una determinata area geografica.

Dopo anni di guerra tra Olandesi e Inglesi per il controllo dell’Oceano Indiano nel 1623 ai Britannici andò l’India, agli Olandesi Ceylon e l’Indonesia che fruttarono alle due nazioni notevoli guadagni. Umberto Eco ci riferisce che nel 1667 Olandesi e Inglesi barattarono l’isola di Run (centro di produzione della noce moscata) con quella di Manhattan che allora si chiamava New Amsterdam, che prese il nome di New York (dal duca fratello di Re Carlo II). Gli Olandesi avevano comprato il territorio dagli Indiani Lenape in cambio di Wampum (cintura di conchiglie) per insediarsi un emporio commerciale. Questo portava fine ad una guerra feroce tra le potenze marittime e commerciali dell’epoca, confermando l’importanza non solo delle spezie, ma del guadagno che si ricava nel commercio mondiale. Tutte queste Compagnie furono sciolte fra la fine del 1700 e del 1800 e i loro beni passarono al rispettivo Stato.

Tutte queste traversate hanno significato una rivoluzione geografica, economica e

politica, spostando il confine della conoscenza per abbracciare un orizzonte più vasto di mondializzazione. D’altro canto hanno iniziato il Colonialismo che portava alla conquista dei Paesi scoperti per ricavare forti guadagni e imporre una nuova legislazione e religione ai loro nativi. Tutto ciò in Sociologia rappresenta un “trauma storico” che si trasmette da generazione a generazione nelle popolazioni occupate.

Il declino delle spezie

Il declino delle spezie è stato rappresentato da due avvenimenti storici. Il primo: dalla caduta dell’Impero Romano d’Occidente (476 d.C.) che, con la sua disgregazione, con le invasioni barbariche e guerre civili arrestò l’arrivo delle spezie dovuto anche alle diminuite possibilità economiche del popolo; il secondo dovuto alle nuove vie marittime che produssero un aumento dell’importazione, e allargamento dell’utilizzo, per un prezzo più basso, quindi una maggiore accessibilità ma con la tendenza, in Europa, specie Francia e Italia, a mettere in discussione l’uso delle spezie privilegiando una cucina più autentica, meno aggressiva per un cibo più rispondente al naturale. Il libro di cucina più rappresentativo del Rinascimento è l’opera dell’Arte di Cucina di Bartolomeo Scappi (1500-1577), stampato a Venezia nel 1570. Scappi, cuoco del Papa Pio IV e Pio V, è storicamente il primo cuoco ad introdurre i prodotti del nuovo mondo, anche le spezie, nella cucina tradizionale del nostro territorio. Infatti, alle spezie si sostituiscono le erbe per valorizzare il gusto del cibo con i suoi valori discreti. Si afferma la separazione del dolce dal salato, il dolce viene usato solo a fine pasto. Molti ricettari settecenteschi precorrono quelli che successivamente chiamiamo “*la nouvelle cuisine*”.

Al tramonto delle spezie tradizionali grande impatto gastronomico e sociale acquistarono il caffè, il thè e la cioccolata.

Le spezie nell'era moderna

Nuove piantagioni di spezie furono avviate in altre colonie come quelle francesi in modo che nessun paese avesse più il monopolio esclusivo delle spezie. Pertanto i prezzi scesero e le spezie divennero meno care e alla portata di molti perdendo una aura di mistero e magia per la loro lontana provenienza orientale.

Lo studio delle spezie ha contribuito all'origine della nutraceutica e dell'aromaterapia.

La nutraceutica prende in considerazione i principi nutrienti degli alimenti che offrono effetti benefici sulla salute, che come raccomandava Ippocrate *“lasciate che il cibo sia la nostra medicina e la vostra medicina sia il cibo”*.

L'Aromaterapia sfrutta la meraviglia delle spezie nelle loro infinite varietà ed efficacia nelle loro qualità olfattive spesso intriganti con molte sfumature.

Le spezie sono utilizzate anche per i profumi e nella cosmesi. La cosmetica odierna ha le sue origini da Galeno, medico turco nato a Pergamo nel 131 d.C. Per i profumi si dividono nelle fragranze femminili con la cannella e vaniglia, per quelle maschili privilegiando il pepe nero, il coriandolo, il cardamomo abbinati a legni odorosi.

Infine le spezie sono state considerate anche sostanze afrodisiache capaci di aumentare sia il desiderio che le prestazioni sessuali. Le spezie più usate a questo scopo sono state il pepe nero, il peperoncino, lo zafferano, i chiodi di garofano, lo zenzero e il maca del Perù e il Fieno Greco (*trigonella foenum graecum*) per il contenuto di diosgenina.

Si elencheranno le spezie più conosciute e le loro proprietà, non dimenticando il loro utilizzo terapeutico in medicina.

Particolari delle spezie più usate

Il pepe. Il pepe è prodotto da una pianta (liana rampicante) appartenente alla famiglia delle piperacee. Il pepe nero (*piper nigrum*) è il più usato e apprezzato anche se in commercio troviamo il pepe verde (pepe nero immaturo), il pepe bianco (pepe nero senza buccia). Il pepe è originario delle foreste tropicali (preferendo le zone umide) dell'India nel Malabar, attuale Kerala. Il pepe contiene principalmente un alcaloide, la piperina, isolata dal chimico danese Orsted nel 1820 che insieme alla cavicina gli conferisce un sapore pungente, amaro e piccante. Ha una azione antiflogistica, antiossidante e digestiva, specialmente in questi anni del terrore del sovrappeso una azione dimagrante con la sua attività termogenica (dispendio di energia) e di stimolo del metabolismo basale con l'ossidazione dei grassi. La quantità standard consigliata negli integratori è 5 mg/die. Sconsigliata nelle ulcere gastriche, gastriti e affezioni dell'apparato gastroenterico, e in gravidanza. Essendo presenti in molti integratori alimentari insieme altri tipi di spezie, è da segnalare che aumenta la biodisponibilità della curcuma. Inoltre ha interazioni con farmaci antiepilettici, broncodilatatori e betabloccanti. Il pepe è una delle spezie che meno ha risentito delle crisi storiche ed è stata una delle spezie più usate e costose specie nei secoli passati. Il pepe è anche ricco di storia; nella rubrica *“il tappeto volante”* di Umberto Eco si narra che il pepe era nella Roma Imperiale carissimo: una sua oncia si comprava con un'oncia d'oro. Oggi con un chilo d'oro compriamo quattro tonnellate di pepe.

Infatti ricordiamo come Alarico (370-410 d.C.) re dei Visigoti chiese a Roma come tributo una grande quantità d'oro e argento e una tonnellata di pepe. Infine nel libro *“Allegro ma non troppo”*, Carlo M. Cipolla in un ironico paradosso ci narra *“il ruolo delle spezie (e del pepe in particolare) nello sviluppo economico del Medioevo”*.

Peperoncino. *Peperoncino capsicum* (piccola scatola) della famiglia delle solinacee se ne utilizzano i frutti. Originario del Perù e del Messico, dove è chiamato chili, è la spezia più consumata nel mondo dopo il pepe nero. Fu portata da Cristoforo Colombo al ritorno dal suo primo viaggio di ritorno dall'America e la denominò pepe rosso, pensando che si trattasse del pepe delle Indie. Tra il XVI e XVII secolo la coltivazione dei peperoni e peperoncini si estese a tutti i continenti vista la facilità della sua coltivazione e ambientazione. Il peperoncino contiene capsaicina, pigmenti naturali carotenoidi come capsantina e capsorubina, vitamine C e A. Viene usato come anti-dolorifico, nei dolori reumatici, osteoarticolari, nelle nevralgie trigeminali. A livello gastrico ha una azione tonica e stimolante favorendo la digestione. Viene riferita una azione antitumorale, specie nei tumori prostatici e mammari. Ha una azione anticoagulante.

Curcuma. La curcuma proviene dal rizoma della pianta *curcuma longa* della famiglia delle zingiberacee come lo zenzero. Nel 1450 le fu attribuito il nome di "terra merita" a causa delle sue virtù medicinali e del suo aspetto, viene anche chiamata "zafferano dei poveri" per il suo prezzo inferiore è però "l'oro dell'India", dove è ampiamente usata sia nella cucina, sia come tintura per l'intenso colore giallo che conferisce, che per le sue proprietà preventive e curative. Il suo principio attivo è la curcumina che esplica una azione antiossidante, antiflogistica e neuro-protettiva, di particolare interesse è quella anti-tumorale. La curcumina può modulare i fattori di crescita, citochine, fattori di trascrizione e geni che regolano la proliferazione e l'apoptosi (morte programmata) delle cellule tumorali. I ricercatori del Jonsson Comprehensive Cancer Center dell'Università della California hanno evidenziato una azione anti-cancro della curcumina soprattutto nei tumori del distretto cervico-facciale. In altri centri si usa

come coadiuvante nelle terapie del cancro mammario. Infine ha effetti benefici sull'Alzheimer, gli indiani che consumano circa 2 grammi al giorno di curcuma ne sono meno affetti degli statunitensi. La curcumina si degrada rapidamente nel circolo sanguigno se ne ricerca a scopo terapeutico una a più lunga biodisponibilità. Ha pochi effetti collaterali ha un effetto anticoagulante da tener presente nei soggetti che assumono anticoagulanti.

Il Masala (significa spezia) ampiamente usata in India è una miscela di spezie: curcuma, zenzero, cardamomo, coriandolo, pepe nero, cumino, noce moscata, fieno greco, chiodi di garofano, cannella e peperoncino il cui ingrediente principale è la curcuma. Sono stati gli inglesi a colonizzare la denominazione del masala in curry (in tamil significa salsa), polvere che contiene le stesse spezie ma privo di secoli di storia come il masala diverso nei suoi sapori grazie ai vari dosaggi delle spezie usate nelle tante e diverse regioni e persino nelle stesse famiglie indiane.

Zafferano. Lo zafferano, dal latino *safranum*, cioè giallo, della famiglia delle iridacee è una polvere dorata che colora in giallo la tavola di tutto il mondo. Il valore commerciale di questa spezia e la sua rarità sono dovute al processo produttivo che richiede estrema cura e attenzione in ogni passaggio dal campo alla trasformazione finale. I fiori purpurei originari dal bulbo *Crocus Sativus (Linnaeus)* da cui viene estratto lo zafferano possono essere raccolti una volta l'anno durante l'unica fioritura autunnale, a mano uno per uno nelle prime ore del mattino quando la corolla è ancora chiusa. Rapidamente i tre stimmi racchiusi in ciascun fiore vengono separati dai petali e collocati in appositi setacci per l'essiccazione. Per produrre un chilo di zafferano essiccato servono gli stimmi di 20.000 fiori e 500 ore di lavoro. Una bustina da 0,15 grammi di zafferano si ottiene da 20 fiori e dai rispettivi

60 pistilli. Il prezzo di zafferano puro in Italia è di 20-25 mila euro al chilo. Lo zafferano è prodotto in Iran, Kashmir, Spagna e in Italia principalmente in Abruzzo, Toscana (San Gimignano), Marche, in Sardegna e Sicilia. Lo zafferano è ricco di carotenoidi come la zeoxantina, e molti alfa e beta caroteni. Molecole bioattive sono oli essenziali di safranale e crocina, crocetina, vitamine A e B, e più di 150 sostanze aromatiche volatili.

Una recente ricerca condotta presso la Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli e Università Cattolica di Roma pubblicata su *Nutrients* ha dimostrato come lo zafferano possa frenare una grave malattia degenerativa della macula, la malattia di Stargardt, che può portare a cecità. Ugualmente viene prescritto nella degenerazione maculare senile. Lo zafferano viene usato nella depressione in quanto il safranale e la crocina agiscono nell'incremento di neurotrasmettitori quali la serotonina e la dopamina; inoltre ha effetto sulla memoria, sull'apparato digestivo e cardiovascolare, effetti antitumorali. In Ginecologia ha utilizzazione nella sindrome premestruale e nella dismenorrea, considerato anche afrodisiaco prevalentemente nel sesso femminile. Le dosi di zafferano superiori al grammo possono causare nausea e vomito, dosi tra i 12 e 20 grammi possono essere letali. Lo zafferano ha un effetto trombocitopenico, da considerare nei soggetti che assumono anticoagulanti.

Una leggenda narra che il risotto alla milanese avrebbe avuto origine nel 1574 per la caduta accidentale di un po' di zafferano nella ciotola di riso del maestro Valerio di Fiandra mentre lavorava alle vetrate del Duomo di Milano.

Un'altra leggenda narra come Alessandro Magno amasse lo zafferano oltre che per i cibi anche per i suoi bagni e i suoi capelli, come Cleopatra che lo usava per la cura della sua bellezza.

Zenzero. Lo zenzero (*Zingiber officinale* radice cornuta o a forma di dita), in inglese ginger, si ricava dal rizoma di una pianta perenne della famiglia delle zinziberacee, proveniente inizialmente dall'India e Malesia. Era raccomandata da Confucio (V secolo a.C.) perché schiariva la mente ed eliminava le impurità. I principi attivi contenuti nello zenzero sono dei gingeroli come la gingerina, zingerina, e oli essenziali volatili che gli conferiscono il caratteristico aroma e gusto. Lo zenzero, con questi principi attivi, ha una azione antiossidante, antiflogistica, molto usato nelle malattie da raffreddamento. Possiede una azione regolatrice sul sistema gastrointestinale, ma soprattutto è usato nella nausea e vomito nelle chinetosi, nel periodo postoperatorio e in gravidanza. Risultati scientifici dimostrano un effetto maggiore dello zenzero nei confronti della vitamina B6 nella nausea in gravidanza, ma l'AIFA ne sconsiglia un dosaggio massiccio per possibili effetti mutageni fetali. Ugualmente sconsigliato nei pazienti in terapia anticoagulante potendo provocare emorragie. Come curiosità "*Un Tocco di Zenzero*" è un film che attraverso le varie metafore delle spezie ci fa entrare nella colorata cucina turco ellenica.

Cannella. La cannella, della famiglia delle cinnamomum, se ne usa la corteccia; è anche detta cassia, prediletta dai pasticciari. Viene usata per il controllo della glicemia ipotizzando una azione insulinica, usata anche in Ginecologia nella poli-cistosi ovarica.

Cardamomo. Il cardamomo, della famiglia delle eleterie, proviene dalle foreste fluviali dell'India meridionale. Il cardamomo vero autentico è quello verde chiamato Regina delle Spezie; esiste anche uno marrone. Verso la fine del medio Evo, quando il prezzo delle spezie aumenta, il cardamomo era fra le più care. Ha una azione antiossidante, aiuta la digestione ha anche un effetto anti-infiammatorio ed antispastico

che agisce migliorando la digestione e gli spasmi gastrici. Con il cineolo combatte l'alitosi ed inoltre è un antiaggregante piastrinico: Oli essenziali sono il cineolo, il mimonene, cimene e nerolo. In cucina è un ingrediente primario del garam masala e del curry.

Chiodi di garofano. I Chiodi di garofano della famiglia delle mirtacee (eugenia cario filata), i suoi botoni fiorali sembrano chiodini arrugginiti, tra i suoi oli essenziali vi è il leuginono, originario delle Molucche, usato come antisettico orale, per i batteri sia gram positivi che gram negativi. Ha un effetto stimolante sul sistema nervoso e una attività analgesica. Queste attività furono nei tempi passati, usati nelle affezioni del cavo orale. Nel linguaggio popolare i chiodi di garofano servono per il "mal di denti" ed erano molto usati dagli odontoiatri.

Nella guerra delle spezie nel 1816 gli olandesi per evitare che francesi ed inglesi si impadronissero della tanto pregiata spezia bruciarono quasi tutte le piantagioni di chiodo di garofano delle Molucche, tranne una nascosta, ma questa strategia non funzionò. Il francese Pierre de Poivre riuscì a rubare alcuni esemplari della pianta e da questi esemplari pare derivi la maggiore parte delle piante di questa specie che crescono attualmente in tutto il mondo.

Coriandolo. Il Coriandolo (cilantro) pianta della famiglia delle ombrellifere è una delle spezie più antiche. I suoi oli essenziali sono il geraniolo, l'acetato di linalolo. Possiede una spiccata funzione digestiva e spasmolitica. Ha anche un potere antisettico, antibiotico e antifungino specie per la candida albicans.

Considerazioni

A causa delle spezie si combatterono guerre, interi regni crollarono, nella loro ricerca l'uomo scoprì nuove terre.

Le spezie nei vari periodi storici hanno avuto una grande richiesta con prezzi elevati come l'oro, periodi di declino con prezzi accessibili e facile reperibilità.

Nella nostra epoca contemporanea le spezie sono usate in cucina e in Medicina. Anche le neuroscienze raccomandano la "Cooking Therapy" per allenare mente e spirito in cucina, infatti l'attività ai fornelli è una straordinaria palestra, capace di rendere più plastico il cervello.

Inoltre tutti i mezzi d'informazione ci martellano per farci diventare *chef* incoronati e raffinati gastronomi. Nei nostri mercati, come in tutta Europa, troviamo varie qualità di spezie anche per cittadini immigrati africani, cinesi, filippini, indiani che ci hanno fatto conoscere le loro abitudini alimentari favorendo una globalizzazione anche dei cibi speziati. Si sono aperti ristoranti etnici soprattutto cinesi, ma anche messicani, indiani e indonesiani questi ultimi, in Olanda, sono considerati nazionali.

In Medicina, dai tempi più antichi, le spezie fanno parte integrante della farmacopea orientale: in Cina con la Medicina Tradizionale Cinese ed in India con la Medicina Ayurvedica (scienza della vita). Queste antiche arti mediche sono state prese in considerazione dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) nella Nuova Via delle Spezie, droghe, vegetali della Medicina Tradizionale Cinese in Italia rilevando problematiche di qualità, sicurezza ed efficacia.

Le spezie, spesso associate tra loro, vengono classificate in Italia come Integratori alimentari che non prevedono il foglio informativo o bugiardo che deve accompagnare nella confezione la descrizione dell'attività, indicazioni, posologia, effetti indesiderati e collaterali.

Le azioni che vengono attribuite alle diverse spezie sono le antiossidanti, antinfiammatorie, antidiabetiche, dimagranti, anti degenerative e anche antitumorali. Ma

non è chiaro quali siano le sostanze farmacologicamente attive e quali quelle salutistiche.

In una indagine della Coop in Italia nell'anno 2019 le vendite dello zenzero sono cresciute del 72% quelle della curcuma del 22%; il 62% degli acquirenti lo fa per salutismo solo il 34% per il gusto in cucina.

Per la salute umana tutti sono concordi nel raccomandare una riduzione del consumo del sale negli alimenti. Infatti l'eccessivo consumo di sodio è associato a ipertensione arteriosa, aumento delle cardiopatie e ictus, per cui un consiglio, per la riduzione del sale, è quello di insaporire con le spezie il cibo.

Nei pazienti affetti da tumori i così detti prodotti naturali non sono considerati una alternativa alla chemioterapia. Inoltre questi prodotti possono avere principi attivi che interagiscono diminuendo l'efficacia di molti farmaci usati in oncologia.

Le spezie aumentando il gusto e l'aroma dei cibi e possono essere utili nelle inappetENZE provocate dalle chemioterapie. Viene falsamente ritenuto che tutto quello che è "naturale" faccia bene non tenendo conto che prodotti erboristici, erbe e spezie possono interagire con i farmaci che si assumono, diminuendone o aumentandone la loro disponibilità. Un esempio erbe come

le brassicacee e alcune spezie ad alto contenuto di potassio sono sconsigliate nei pazienti che assumono anticoagulanti.

Infine, alcuni lavori scientifici prendono in considerazione gli abitanti orientali che, con l'uso delle spezie, presentano minori patologie degenerative o tumori non prendendo in considerazione il sistema di vita, il clima, l'alimentazione abituale seguita dalla nascita nei rispettivi paesi.

Tenendo presente che i principi attivi sono nelle spezie in percentuali dello 0,5% al 4% è evidente che per poter avere benefici se ne dovrebbero consumare grandi quantità, che si possono ottenere con gli integratori alimentari. Quindi è compito non solo dei medici ma dei loro preziosi alleati farmacisti consigliare la condotta migliore da seguire.

Concludendo esiste una abbreviazione, q.b. "*quanto basta*" valida in cucina e q.s. dal lat. "*quantum satis*" o "*quantum sufficit*" in Medicina che accomuna Medicina e cucina nella conoscenza, nell'esperienza e nell'equilibrio per il benessere umano.

Prof. Roberto Russo, già Professore Associato Cattedra di Clinica Ostetrica Ginecologica, "Sapienza" Università di Roma

Per la corrispondenza: r-russo@libero.it

Premio Giovanni Maria Lancisi - Anno Accademico 2019-2020

Tesi di Laurea: “Analisi retrospettiva delle caratteristiche cliniche e di laboratorio di una coorte di pazienti con infezione da SARS-CoV-2” (Sintesi)

Autore: E. Rando

Relatore: C. M. Mastroianni

Correlatore: A. Oliva

Abstract

Introduzione: dai primi mesi del 2020 la pandemia da SARS-CoV-2 continua a rappresentare un serio problema di salute pubblica.

Obiettivo dello studio: scopo primario dello studio era di contribuire ulteriormente al processo di conoscenza del nuovo agente virale, valutando le caratteristiche cliniche e di laboratorio di una coorte di pazienti affetti da SARS-CoV-2.

Obiettivo secondario era quello di valutare i fattori di rischio associati alla mortalità intraospedaliera.

Materiali e metodi: studio di tipo retrospettivo monocentrico su una coorte di pazienti con diagnosi confermata di COVID-19 ricoverati nei reparti di Malattie Infettive del Policlinico Umberto I di Roma dal mese di marzo 2020 a maggio 2020. Sono stati raccolti in maniera anonima dati demografici, clinici, laboratoristici e di terapia che sono stati comparati tra deceduti e non deceduti. È stato realizzato un modello di regressione logistica multipla per valutare i fattori predittivi di mortalità intraospedaliera.

Risultati: 258 pazienti sono stati inclusi nello studio, 34 (13.2%) sono deceduti. L'età mediana della popolazione era di 62 anni

(IQR, 52-74), 106 (40%) erano donne e 152 (60%) erano maschi, 172 (66.7%) avevano ≥ 1 comorbilità. I segni e i sintomi più comuni erano febbre (221 [85.6%]), tosse (135 [52.3%]) e dispnea (133 [51.5%]). Il rapporto PaO₂/FiO₂ era spesso alterato (352 [IQR, 308-424]) e tra le alterazioni laboratoristiche sono state ritrovate la linfopenia (conta linfociti, 875/ μ L [IQR, 640-1250]) e i livelli elevati di D-dimero (mg/dL, 874 [IQR, 484-1518]). I deceduti rispetto ai non deceduti erano più anziani (età mediana, 74 [IQR, 67-85]) contro 61 [IQR, 51-72]), in maggioranza uomini (25 [73.5%]) e con più spesso ≥ 2 comorbilità (21 [61.8%] contro 94 [42.1%]), presentavano meno frequentemente febbre rispetto (22 [64.7%] contro 198 [88.8%]), un rapporto PaO₂/FiO₂ inferiore (249 [IQR, 168-326] contro 367 [IQR, 314-438]) e avevano alterazioni di emoglobina (g/dL, 11.4 [IQR, 10.2-13.7] contro 13.9 [IQR, 12.8-14.9]), azotemia (mg/dL, 24 [IQR, 18-33] contro 13 [IQR, 11-19]), albumina (g/dL, 3.2 [IQR, 2.9-3.4] contro 3.8 [IQR, 3.4-4.1]), ferritina (μ g/L, 1638 [IQR, 622-2371] contro 480 [IQR, 254-923]) e PCR (mg/L, 10.57 [IQR, 4.35-22.84] contro 3.37 [IQR, 402-556]). Nel modello di regressione logistica multipla le variabili associate alla mortalità intraospedaliera erano età (OR, 3.65 [95% CI, 1.22-10.89]), sesso maschile (OR, 2.99 [95% CI, 1.18-7.54]),

azotemia (OR, 2.76 [95% CI, 1.20-6.35]) e basso rapporto PaO₂/FiO₂ (OR, 0.28 [95% CI, 0.12-0.62]).

Conclusioni: i fattori di rischio associati a mortalità intraospedaliera ritrovati sono stati l'età avanzata, il sesso maschile, l'azotemia aumentata e la riduzione del rapporto PaO₂/FiO₂.

Introduzione

Nel dicembre del 2019 sono stati riportati numerosi casi di polmonite ad eziologia ignota nella città di Wuhan, capitale della provincia di Hubei in Cina¹. Successivamente, l'origine di questo focolaio epidemico è stata riconosciuta grazie all'isolamento di un nuovo coronavirus chiamato SARS-CoV-2², causa di una severa sindrome respiratoria acuta a cui l'Organizzazione Mondiale della Sanità nel febbraio 2020 ha attribuito il nome di COVID-19³. L'epidemia si è rapidamente diffusa, dapprima all'interno dello Stato cinese e coinvolgendo in seguito un numero via via maggiore di Paesi fino al primo isolamento del virus in un paziente italiano il 20 febbraio 2020 nella regione Lombardia.

Numerosi studi clinici condotti dai primi mesi del 2020 hanno messo in luce le principali caratteristiche della COVID-19, in particolare la notevole eterogeneità delle manifestazioni cliniche che possono variare da un'infezione asintomatica a una grave polmonite virale che può condurre a morte i pazienti colpiti⁴⁻²¹. Scopo del nostro studio è stato quello di contribuire ulteriormente alle attuali conoscenze sulle caratteristiche cliniche dell'infezione indagando il decorso clinico, i sintomi, le principali alterazioni laboratoristiche e analizzando secondariamente la relazione tra i suddetti fattori e l'esito clinico.

Obiettivi dello studio

Alla luce delle attuali conoscenze sulla presentazione clinica dei soggetti affetti da COVID-19 e delle relazioni indagate tra mortalità e aspetti clinico-laboratoristici,

scopo del nostro studio è quello di aggiungere ulteriori informazioni a un tema di così cruciale importanza come la pandemia da SARS-CoV-2. Pertanto, l'obiettivo primario è stato quello di descrivere le caratteristiche cliniche e laboratoristiche di presentazione di una popolazione di 258 pazienti ospedalizzati presso le Malattie Infettive del Policlinico Umberto I di Roma tra i mesi di marzo e maggio 2020. Obiettivo secondario è stato quello di valutare i fattori di rischio associati alla mortalità intraospedaliera.

Materiali e metodi

Disegno dello studio

Lo studio di tipo retrospettivo monocentrico è stato condotto da marzo a maggio 2020 reclutando tutti i pazienti affetti da SARS-CoV-2 ricoverati nei reparti di Malattie Infettive del Policlinico Umberto I di Roma. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico del Policlinico (ID del protocollo: 109/2020).

Raccolta dati

I dati sono stati raccolti e inseriti in modo anonimo in un database elettronico che è stato usato per condurre le analisi finali. Le informazioni raccolte comprendevano dati demografici (età e sesso), comorbidità (ipertensione arteriosa, diabete, malattia coronarica, insufficienza cardiaca, vasculopatia, malattia cerebrovascolare, demenza, asma, BPCO, ulcera peptica, connettivopatia, epatopatia, emiplegia, tumore negli ultimi 5 anni, AIDS, malattia metastatica), data di esordio dei sintomi, segni e sintomi di presentazione (febbre, tosse, dispnea, astenia, diarrea, ageusia/anosmia, artromialgie, vomito e nausea, sincope e episodi lipotimici, cefalea), parametri vitali (frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, pressione arteriosa sistolica e diastolica), Glasgow Coma Scale (GCS), valutazioni emogasanalitiche (pH, PaO₂, PaCO₂, PaO₂/PaCO₂, lattati, HCO₃⁻), dati laboratoristici (emoglobina, ematocrito, leucociti, polimorfonucleati, linfociti, monociti,

piastrine, creatininemia, azotemia, glicemia, AST, ALT, bilirubina totale, albumina plasmatica, K⁺ ematico, Na⁺ ematico, LDH, troponina, INR, aPTT, ferritina, D-dimero, fibrinogeno, PCR, CPK). Sono stati inoltre calcolati Charlson Comorbidity Index, qSOFA, rapporto polimorfonucleati/ linfociti e la stima del filtrato glomerulare (eGFR).

Analisi statistica

Le variabili categoriche sono state analizzate riferendosi a frequenze e percentuali, le variabili continue a mediane e valori dello scarto interquartile. Nell'analisi primaria, per la comparazione dei non deceduti e deceduti, sono stati effettuati il test χ^2 e il test di Kruskal-Wallis quando appropriato.

È stato realizzato anche un modello di regressione logistica multipla per valutare l'effetto di 5 variabili di tipo demografico (età e sesso), emogasanalitico (rapporto PaO₂/FiO₂) e laboratoristico (emoglobina e azotemia). Tali variabili sono state identificate, a partire da un primo insieme, sulla base del processo di selezione del modello come quelle costituenti il miglior sottoinsieme per la costruzione dello stesso, riferendosi all'errore predittivo del modello come metrica della sua efficienza. Sono stati calcolati gli odds ratio standardizzati e gli intervalli di confidenza (CI) per ciascuna variabile. Gli intervalli di confidenza non sono stati costruiti tenendo conto del processo di selezione del modello e pertanto non possono essere considerati sufficientemente affidabili. Le analisi sono state condotte con Python, i grafici sono stati realizzati su R, partendo dai dati categorici relativi ai trattamenti farmacologici.

Risultati

La popolazione in esame era composta da 258 pazienti che sono stati ospedalizzati al Policlinico Umberto I di Roma tra i mesi di febbraio e maggio 2020.

Caratteristiche della popolazione

Dei 258 pazienti arruolati nello studio, 106 (40%) di essi erano donne, mentre gli uomini erano 152 (60%). L'età mediana era di 62 anni (IQR, 52-74). Complessivamente, 172 (66.7%) di essi presentava una o più comorbilità, 115 (44.6%) ne presentava invece due o più (Tab. 1). Di queste le più frequenti erano: ipertensione arteriosa (114 [44.2%]), vasculopatia (52 [20.2%]), malattia coronarica (38 [14.7%]), BPCO (33 [12.8%]), cancro negli ultimi 5 anni (25 [9.7%]), insufficienza cardiaca (24 [9.3%]) e demenza (22 [8.5%]). Il Charlson Comorbidity Index mediano della popolazione totale era di 1 (IQR, 0-3).

I casi di decesso riportati sono stati 34 (13.2%), questi erano più anziani rispetto ai non deceduti (età mediana, 74 [IQR, 67-85]) contro 61 [IQR, 51-72]; $P<0.001$). Inoltre, gli uomini ne rappresentavano la maggior parte (25 [73.5%]). I deceduti avevano più spesso una o più o due o più comorbilità quando comparati ai sopravvissuti (28 [82.3%] contro 144 [64.6%]), tra cui demenza (12 [35.3%] contro 10 [4.5%]; $P<0.001$) e insufficienza cardiaca (7 [20.6%] contro 17 [7.6%]; $P=0.04$). Infine, il CCI dei deceduti era maggiore dei non deceduti (6 [IQR, 4-7] contro 3 [IQR, 1-5]; $P<0.001$) (Tab. 1).

Caratteristiche popolazione, n (%)	Totale (n=258)	Deceduti (n=34)	Non deceduti (n=224)	P Value
Età	62 (52-74)	74 (67-85)	61 (51-72)	0.001
Maschi	152 (60)	25 (73.5)	127 (57)	0.15
Femmine	106 (40)	9 (26.5)	96 (43)	
Comorbidità ≥1	172 (66.7)	28 (82.3)	144 (64.6)	0.1
Comorbidità ≥2	115 (44.6)	21 (61.8)	94 (42.1)	0.048
Diabete	46 (17.8)	7 (23.5)	39 (17.5)	0.62
Ipertensione arteriosa	114 (44.2)	14 (41.2)	100 (44.8)	0.92
Malattia coronarica	38 (14.7)	9 (26.5)	29 (13)	0.06
Insufficienza cardiaca	24 (9.3)	7 (20.6)	17 (7.6)	0.04
Vasculopatia	52 (20.2)	8 (23.5)	44 (19.7)	0.54
Malattia cerebrovascolare	16 (6.2)	3 (8.8)	13 (5.8)	NS
Demenza	22 (8.5)	12 (35.3)	10 (4.5)	0.001
Asma	10 (3.9)	0 (0.0)	10 (4.5)	NS
BPCO	33 (12.8)	6 (17.6)	27 (12.1)	0.38
Ulcera peptica	5 (1.9)	0 (0.0)	5 (2.2)	NS
Epatopatia	10 (3.9)	4 (11.8)	6 (2.7)	NS
Emiplegia	7 (2.7)	3 (8.8)	4 (1.8)	NS
Tumore (ultimi 5 anni)	25 (9.7)	5 (14.7)	20 (8.9)	0.39
AIDS	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	NS
Metastasi	5 (1.9)	2 (5.9)	3 (1.3)	NS
CCI	3 (1-6)	6 (4-7)	1 (1-5)	0.001

Tab. 1: Caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione.

Presentazione clinica

La durata mediana dei giorni intercorsi dall'insorgenza dei sintomi e l'ospedalizzazione era di 6 (IQR, 3-9). I segni e sintomi di presentazione più frequenti erano febbre (221 [85.6%]), tosse (135 [52.3%]), dispnea (133 [51.5%]) seguiti da astenia (41 [15.9%]), diarrea (33 [12.8%]), ageusia e/o

anosmia (29 [11.2%]) e artromialgie (23 [8.9%]).

Rispetto ai non deceduti, i deceduti andavano incontro a ricovero ospedaliero precoce (3 [IQR, 1-4] contro 7 [IQR, 3-10]; $P < 0.001$). In aggiunta questi presentavano meno spesso febbre all'esordio (22 [64.7%] contro 198 [88.8%]; $P = 0.04$) (Tab. 2).

Segni e sintomi, n (%) e mediana (IQR)	Totale (n=258)	Deceduti (n=34)	Non deceduti (n=224)	P Value
Febbre	221 (85.6)	22 (64.7)	198 (88.8)	0.04
Tosse	135 (52.3)	12 (35.3)	123 (55.1)	0.23
Dispnea	133 (51.5)	19 (55.9)	114 (51.1)	0.45
Astenia	41 (15.9)	6 (17.6)	35 (15.7)	NS
Diarrea	33 (12.8)	1 (2.9)	32 (14.3)	NS
Ageusia/Anosmia	29 (11.2)	0 (0.0)	28 (12.6)	NS
Artromialgie	23 (8.9)	0 (0.0)	23 (10.3)	NS
Altro GI	16 (6.2)	1 (2.9)	15 (6.7)	NS
Altro SNC	15 (5.8)	3 (8.8)	12 (5.4)	NS
Cefalea	6 (2.3)	0 (0.0)	5 (2.2)	NS
Durata esordio - ricovero	6 (3-9)	3 (1-4)	7 (3-10)	<0.001

Tab. 2: Segni e sintomi di presentazione all'ingresso ospedaliero.

Parametri vitali e respiratori

Nella popolazione, il rapporto PaO₂/FiO₂ era frequentemente inferiore ai limiti della norma (352 [IQR, 308-424]). All'ingresso in ospedale non vi erano differenze tra i deceduti e non deceduti per quanto riguardava la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa sistolica e diastolica, la frequenza respiratoria, il Glasgow Coma Scale e il qSOFA. Per contro, i pazienti deceduti mostravano all'ingresso un rapporto PaO₂/FiO₂ inferiore rispetto ai non deceduti (249 [IQR, 168-326] contro 367 [314-438]; *P*<0.001), così come una SpO₂ minore (92 mmHg [IQR, 87-97] contro 97 mmHg [IQR, 94-98]; *P*<0.001) (Tab. 3).

Analisi di laboratorio

Globalmente, le alterazioni laboratoristiche più spesso ritrovate sono state la linfopenia (conta linfociti, 875/μL [IQR, 640-1250]), i livelli elevati di D-dimero (mg/dL, 874

[IQR, 484-1518]) e di ferritina (μg/L, 518 [IQR,254-1027]). Quando comparati ai non deceduti, i deceduti sperimentavano più spesso alterazioni di laboratorio (Tab. 4), nello specifico mostravano diminuzione dell'emoglobina (11.4 g/dL [IQR, 10.2-13.7] contro 13.9 g/dL [IQR, 12.8-14.9]; *P*<0.001) e dell'ematocrito (34.4% [IQR, 30.7-41.1] contro 40.6% [IQR, 37.7-43.4]; *P*<0.001), aumento della creatinina (1.0 mg/dL [IQR, 0.8-1.4] contro 0.9 mg/dL [IQR, 0.7-1.0]; *P*=0.003), diminuzione dell'eGFR (52.5 mL/min [IQR, 42.4-69.9] contro 64.4 mL/min [IQR, 52.6-84.2]; *P*=0.008), aumento dell'azotemia (24 mg/dL [IQR, 18-33] contro 13 mg /dL [IQR, 11-19]; *P*<0.001), diminuzione dell'albumina (3.2 g/dL [IQR, 2.9-3.4] contro 3.8 g/dL [IQR, 3.4-4.1]; *P*<0.001), aumento della ferritina (1638 μg/L [IQR, 622-2371] contro 480 μg/L [IQR, 254-923]; *P*<0.001) ed infine aumento della PCR (10.57 mg/L [IQR, 4.35-22.84] contro 3.37 mg/L [IQR, 1.03-9.44]; *P*<0.001).

Parametri vitali e respiratori, mediana (IQR)	Totale (n=253)	Deceduti (n=34)	Non deceduti (n=219)	P Value
Frequenza cardiaca	90 (80-103)	90 (80-115)	90 (80-100)	0.4
PAS	130 (120-140)	120 (110-130)	130 (120-140)	0.1
PAD	80 (70-80)	70 (70-80)	80 (70-80)	0.3
Frequenza respiratoria	18 (16-20)	20 (16.5-22)	17 (16-19)	0.03
pH	7.46 (7.44-7.49)	7.44 (7.39-7.47)	7.47 (7.44-7.49)	0.036
PaO ₂ , mmHg	80 (68-96)	68 (58-98)	81 (69.0-95)	0.2
PaCO ₂ , mmHg	34 (31-37)	35 (33-40)	34 (31-37)	0.1
PaO ₂ /FiO ₂	352 (308-424)	249 (168-326)	367 (314-438)	<0.001
Lattati mmol/L	1.0 (0.8-1.2)	1.0 (0.8-1.5)	1.0 (0.7-1.2)	0.7
HCO ₃ , mmol/L	25 (23-26)	26 (24-29)	24 (23-26)	0.1
SpO ₂	97 (94-98)	92 (87-97)	97 (94-98)	<0.001

Tab. 3: Parametri vitali e emogasanalitici all'ingresso ospedaliero.

Esami di laboratorio, mediana (IQR)	Totale (n=253)	Deceduti (n=34)	Non deceduti(n=219)	P Value
Hb, g/dL	13.8 (12.4-14.8)	11.4 (10.2-13.7)	13.9 (12.8-14.9)	<0.001
Ht, %	40.4 (36.7-43.4)	34.4 (30.7-41.1)	40.8 (37.7-43.4)	<0.001
Globuli bianchi, x10 ³ /μL	5.68 (4.38-7.21)	6.92 (4.83-8.35)	5.61 (4.31-7.12)	0.12
PMN, x10 ³ /μL	4.03 (2.87-5.70)	4.83 (3.01-6.44)	3.97 (2.84-5.68)	0.26
LYM, x10 ³ /μL	0.87 (0.64-0.25)	0.84 (0.56-1.09)	0.88 (0.64-1.29)	0.29
Monociti, x10 ³ /μL	0.31 (0.25-0.45)	0.31 (0.23-0.46)	0.31 (0.25-0.45)	0.76
PMN/LYM	4.8 (2.8-7.0)	5.1 (3.6-10.3)	4.4 (2.7-6.9)	0.09
Piastriane, x10 ³ /μL	193 (160-244)	169 (140-220)	195 (162-247)	0.06
Creatininemia, mg/dL	0.9 (0.7-1.1)	1.0 (0.8-1.4)	0.9 (0.7-1.0)	0.003
eGFR, ml/min	63.3 (52.0-83.1)	52.5 (42.4-69.9)	64.4 (52.6-84.2)	0.008
Azotemia, mg/dL	14 (11-21)	24 (18-33)	13 (11-19)	<0.001
Glicemia, mg/dL	102 (90-126)	115 (94-141)	101 (90-126)	0.16
AST, U/L	26 (20-40)	25 (20-50)	26 (20-39)	0.57
ALT, U/L	22 (16-34)	18 (13-43)	22 (16-34)	0.69
Bilirubina totale, mg/dL	0.46 (0.24-0.69)	0.44 (0.32-0.67)	0.48 (0.35-0.69)	0.95
Albumina, g/dL	3.8 (3.4-4.1)	3.2 (2.9-3.4)	3.8 (3.45-4.15)	<0.001
Potassiemia, mmol/L	4.0 (3.7-4.3)	4.0 (3.6-4.3)	4.0 (3.7-4.4)	0.57
Natriemia, mmol/L	138 (135-141)	139 (137-142)	138 (135-140)	0.07
LDH, U/L	290 (230-390)	359 (267-512)	285 (228-375)	0.030
Troponina	0.014 (0.006-0.029)	0.027 (0.018-0.046)	0.012 (0.006-0.025)	0.002
INR	1.03 (0.99-1.08)	1.06 (1.02-1.13)	1.02 (0.99-1.07)	0.06
aPTT	0.96 (0.89-1.06)	1.08 (0.93-1.20)	0.95 (0.88-1.04)	<0.001
Ferritina, ng/mL	518 (254-1027)	1638 (622-2371)	480 (254-923)	<0.001
D-Dimero, mg/L	874 (484-1581)	1345 (670-2054)	862 (467-1549)	0.08
Fibrinogeno, mg/dL	528 (402-556)	488 (369-537)	537 (402-556)	0.07
PCR mg/L	3.84 (1.21-9.89)	10.57 (4.35-22.84)	3.37 (1.03-9.44)	<0.001
CPK, U/L	93 (51-157)	75 (43-143)	96 (53-159)	0.18

Tab. 4: Riscontri laboratoristici dei pazienti affetti da SARS-CoV-2.

Modello di regressione logistica multipla

In principio si è partiti da 183 osservazioni, divise in 2 gruppi, di cui uno composto da 146 usate per costruire il modello e il secondo con le rimanenti 37 utilizzate alla fine del processo per valutarne l'accuratezza. L'età, il sesso maschile e l'azotemia sono risultati fattori associati a un alto rischio di mortalità intraospedaliera. Per

l'età, l'odds ratio era di 3.65 (95% CI, 1.22-10.89), per il sesso maschile 2.99 (95% CI, 1.18-7.54), per l'azotemia 2.76 (95% CI, 1.20-6.35). Mentre l'odds ratio per il rapporto PaO₂/FiO₂ era di 0.28 (95% CI, 0.12-0.62) (Tab. 5).

La Curva ROC del modello, quando applicata alle 37 osservazioni separate in principio, ha mostrato uno score di 0.863.

Fattori Di Rischio	OR(95% CI)	P Value
Hb	0.57 (0.24-1.34)	0.199
PaO ₂ /FiO ₂	0.28 (0.12-0.62)	0.002
Azotemia	2.76 (1.20-6.35)	0.017
Età	3.65 (1.22-10.89)	0.020
Sesso Maschile	2.99 (1.18-7.54)	0.020

Tab. 5: Modello di regressione logistica.

Discussione

Questo studio retrospettivo monocentrico ha evidenziato diverse alterazioni di rilevanza clinica e ha indagato i fattori di rischio associati a mortalità intraospedaliera in una popolazione di pazienti affetti da COVID-19 ricoverati nei reparti di Malattie Infettive del Policlinico Umberto I di Roma. Nello specifico, dei 258 pazienti della coorte 34 (13.2%) sono deceduti, gran parte dei pazienti ricoverati (172 [66.7%]) aveva una o più comorbidità in anamnesi, le più comunemente riscontrate erano l'ipertensione arteriosa, la vasculopatia, la malattia coronarica e la BPCO. La modalità di presentazione più comune era rappresentata da un quadro di febbre, tosse, dispnea e astenia. Altri sintomi riportati di particolare interesse sono stati la diarrea e altre manifestazioni riconducibili a coinvolgimento gastroenterico come nausea e vomito, ageusia e anosmia, artromialgie diffuse e sintomatologia neurologica. I pazienti deceduti erano più anziani (età mediana 74 [IQR, 67-85]) e con due o più comorbidità in percentuale maggiore rispetto ai sopravvissuti. All'interno di questi è importante notare la percentuale di pazienti di sesso maschile, in quanto questi rappresentavano il 73.5% dei decessi (n=25). I non sopravvissuti sperimentavano meno spesso febbre e il tempo mediano che intercorreva tra l'esordio clinico e il ricovero ospedaliero era minore, essendo di soli 3 giorni (IQR, 1-4) contro i 7 giorni dei non deceduti (IQR, 3-10). I dati demografici e clinici qui riportati sono stati confermati anche da studi precedenti^{6, 7, 21}. Riveste interesse il più severo coinvolgimento degli individui di sesso maschile; in passato studi su modelli animali di SARS avevano mostrato un simile sbilanciamento, soprattutto all'aumentare dell'età²². Sono state trovate ancora differenze nella saturazione di ossigeno e nel rapporto PaO₂/FiO₂, i quali erano significativamente inferiori all'esordio

nei deceduti, nonché negli esami di laboratorio dove particolare interesse riveste il valore inferiore di emoglobina che i pazienti deceduti mostravano rispetto ai sopravvissuti, così come un valore di azotemia più elevato, diminuzione dei livelli di albumina ematici, aumento delle LDH, della ferritina e infine della PCR. L'abbassamento dei livelli di emoglobina è meritevole di attenzione in quanto, sebbene questa fosse di valore inferiore nei deceduti, nella regressione logistica non è risultata significativa la sua associazione con l'*exitus*. Questo abbassamento era stato già descritto in letteratura nei pazienti affetti da forme severe di malattia²⁰⁻²³, ciononostante un recente studio non ha evidenziato modificazioni dell'affinità dell'emoglobina per l'ossigeno durante il decorso²⁴. Nel modello di regressione logistica i fattori associati ad un maggior rischio di mortalità intraospedaliera sono stati l'età avanzata, il sesso maschile, l'azotemia aumentata e il rapporto PaO₂/FiO₂ diminuito alla presentazione. Il presente studio perciò conferma dati precedentemente riportati in altre pubblicazioni, in particolar modo riguardo l'età e il sesso maschile, aggiungendo informazioni importanti sul parametro dell'azotemia. Infatti, quest'ultimo era stato trovato essere correlato ad un aumento del rischio di morte ospedaliera²⁵, ma le evidenze a riguardo non sono ancora numerose. Il lavoro contribuisce così ulteriormente a mettere in luce le caratteristiche di maggiore interesse della patologia e fornendo delle potenziali variabili di interesse nella formulazione di uno score di gravità della malattia.

Conclusioni

In definitiva questo studio retrospettivo ha evidenziato come l'età avanzata, il sesso maschile, l'aumento dell'azotemia e la diminuzione del rapporto PaO₂/FiO₂ siano fattori di rischio di morte ospedaliera nei pazienti affetti da COVID-19.

BIBLIOGRAFIA

1. Lu H, Stratton CW, Tang Y. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol* 2020; 92: 401-2.
2. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.07.937862>.
3. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
4. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr* 2020; 63: 119-24.
5. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.
6. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507-13.
7. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061.
8. Li L, Huang T, Wang Y, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol* 2020; 92: 577-83.
9. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 2020; 382: 2268-70.
10. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77: 683-90.
11. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 428-30.
12. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; 5: 811-8.
13. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020; 5: 802-10.
14. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: e102.
15. Corrales-Medina VF, Musher DM, Shachkina S, Chirinos JA. Acute pneumonia and the cardiovascular system. *Lancet* 2013; 381: 496-505.
16. Madjid M, Vela D, Khalili-Tabrizi H, Casscells SW, Litovsky S. Systemic infections cause exaggerated local inflammation in atherosclerotic coronary arteries: clues to the triggering effect of acute infections on acute coronary syndromes. *Tex Heart Inst J* 2007; 34: 11-8.
17. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, et al. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA* 2020; 323: 2089.
18. Tay HS, Harwood R. Atypical presentation of COVID-19 in a frail older person. *Age Ageing* 2020; 49: 523-4.
19. McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. *N Engl J Med* 2020; 382: 2005-11.
20. Liu X, Zhang R, He G. Hematological findings in coronavirus disease 2019: indications of progression of disease. *Ann Hematol* 2020; 99: 1421-8.
21. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054-62.
22. Channappanavar R, Fett C, Mack M, Ten Eyck PP, Meyerholz DK, Perlman S. Sex-Based Differences in Susceptibility to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *J Immunol* 2017; 198: 4046-53.
23. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-20.

24. Daniel Y, Hunt B, Retter A, et al. Haemoglobin Oxygen Affinity in Patients with Severe COVID-19 Infection. *Br J Haematol* 2020; 190: e126-e156.
25. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020; 97: 829-38.

Sintesi della Tesi di Laurea discussa il 25 giugno 2020

Dott. Emanuele Rando, Prof. Claudio M. Mastroianni, Dott.ssa Alessandra Oliva

Facoltà di Medicina e Odontoiatria,
Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie
Infettive, "Sapienza" Università di Roma

Per la corrispondenza:
emanuele.rando@outlook.com

Tesi di Laurea: “Fiov study. Fisiologia della isoglicemia tra oral glucose tolerance test (OGTT) ed intra-venous glucose tolerance test (IVGTT): un modello matematico” (Sintesi)

Autore: B.M. Sancetta

Relatore: P. Pozzilli

Correlatore: D. Tuccinardi

Introduzione

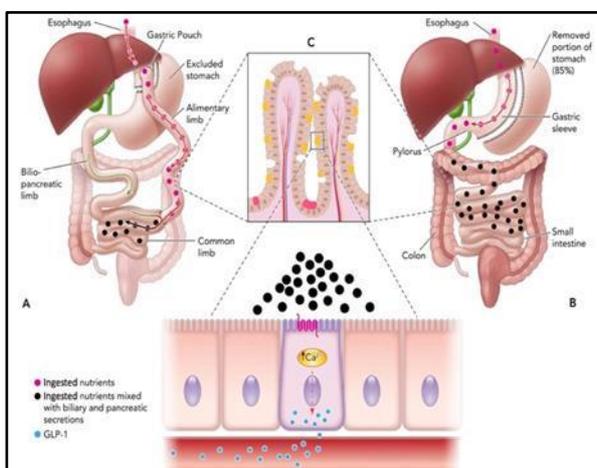


Fig. 1: Produzione di incretine e chirurgia bariatrica (da “GLP-1: A Mediator of the Beneficial Metabolic Effects of Bariatric Surgery?”, S. Manning et al, American physiological society, 2014)

Il Diabete Mellito di tipo 2 (DM2) è una malattia cronica caratterizzata da un’alterazione del metabolismo glucidico causata da un deficit periferico dell’azione insulinica. La risoluzione del DM2 sembra costituire un beneficio addizionale offerto dal trattamento chirurgico dell’obesità. Pur non essendo stati definitivamente chiariti i meccanismi alla base della remissione del diabete dopo chirurgia bariatrica, è oggi certo che l’effetto della chirurgia non possa essere soltanto giustificato dal calo ponderale. In tal senso, diversi autori hanno candidato le incretine come mediatori chiave nella remissione del diabete dopo chirurgia bariatrica. Le incretine, tra le quali ricordiamo

il GIP (Peptide insulinotropico glucosio dipendente) e GLP-1 (glucagon-like peptide-1), sono ormoni secreti dalle cellule enteroendocrine del tratto gastrointestinale dopo l’ingestione di alimenti. Fra i numerosi compiti svolti dalle incretine vi è quello di regolare la secrezione di insulina. A tal proposito, numerosi studi hanno descritto che:

1. i livelli di GLP-1 a digiuno dopo roux en y gastric bypass (RYGBP) e sleeve gastrectomy (SG) non sono alterati, anche rispetto ai pazienti obesi con una perdita di peso simile ottenuta con una dieta ipocalorica (1.300–1.800 kcal / giorno);
2. si osservano vivaci risposte postprandiali di GLP-1 anche a 1-3 giorni dopo l’intervento;
3. i livelli di GLP-1, sia totale che attivo, migliorano dopo RYGB e SG;
4. la risposta del GLP-1 è maggiore dopo RYGBP che dopo SG (circa cinque volte e tre volte della risposta preoperatoria, rispettivamente);
5. la più vigorosa risposta del GLP-1 non è stata osservata nei pazienti obesi che sono stati sottoposti a restrizione calorica per imitare la dieta post-chirurgica o nei pazienti obesi che hanno avuto una perdita di peso simile ottenuta con una dieta ipocalorica (1.300-1.800 kcal / giorno);
6. vi è un progressivo aumento della risposta GLP-1 durante il primo anno postoperatorio;
7. l’aumentata risposta di GLP-1 persiste a

lungo termine;

8. i cambiamenti nella secrezione di GLP-1 sono in netto contrasto con la secrezione relativamente inalterata della sua controparte, l'ormone GIP;
9. i risultati indicati sopra sono anche generalizzabili ai pazienti con T2DM.

Il bypass di un tratto di intestino prossimale e/o l'aumento dell'esposizione dei nutrienti alle cellule L dell'intestino distale sono due potenziali spiegazioni per giustificare il profilo ormonale intestinale alterato osservato dopo RYGBP. In primo luogo, anche dopo SG si osservano risposte potenziate di GLP-1, nonostante l'assenza di alterazioni nel percorso di transito dei nutrienti. In secondo luogo, gli studi condotti su pazienti sottoposti a JIB hanno mostrato un'iperplasia delle cellule enteroendocrine all'interno del circuito del bypass, incluso un aumento significativo del numero di cellule contenenti enteroglucagone. Sebbene questo non sia stato studiato in pazienti sottoposti a RYGBP, uno studio su ratti sottoposti a RYGBP ha mostrato un aumento del numero di cellule L nel Roux e nei tratti intestinali comuni ma non nel tratto biliopancreatico bypassato, provando un legame diretto tra la stimolazione da parte dei nutrienti e l'adattamento delle cellule L. Il progressivo aumento postoperatorio delle risposte del GLP-1 con il tempo potrebbe rappresentare un'ulteriore prova di questa risposta adattativa cellulare enteroendocrina; tuttavia, ciò non può spiegare i cambiamenti acuti nella della risposta del GLP-1. In particolare, il ridotto assorbimento dei nutrienti nell'intestino prossimale o il transito accelerato dei nutrienti (o entrambi) potrebbero teoricamente spiegare questa migliorata esposizione dei nutrienti alle cellule L intestinali (e ciò condurrebbe ad una migliore risposta del GLP-1). A sostegno di questa ipotesi, studi di imaging con tecniche di risonanza magnetica scintigrafica hanno dimostrato un'associazione tra risposte di GLP-1 esagerate con uno svuotamento più rapido

del sacchetto gastrico nel caso di RYGBP e una maggiore motilità intestinale dopo SG. Esistono numerosi altri meccanismi che potrebbero essere alla base della migliorata risposta del GLP-1. Ad esempio, è stata osservata una ridotta attività del DPP-4 e alterazioni nel flusso di acido biliare o nel microbiota intestinale dopo RYGBP. È interessante notare che le suddette manipolazioni non bariatriche, tra cui la digiunostomia, la vagotomia e la duodenectomia portino a una più rapida comparsa del glucosio nella circolazione, che potrebbe potenzialmente influenzare la quantità di GLP-1 secreto. Tuttavia, nonostante la pletora di teorie fisiopatologiche, i meccanismi precisi sottostanti la risposta GLP-1 migliorata dopo la chirurgia bariatrica e il legame tra la consegna migliorata di nutrienti e la secrezione aumentata di GLP-1 rimangono non completamente chiariti.

Descrizione dello studio

Obiettivo primario

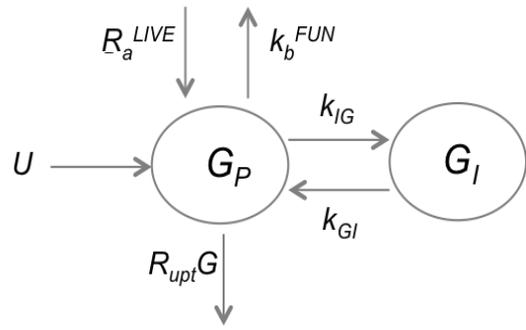
Al fine di valutare il contributo dell'effetto incretinico, abbiamo confrontato la funzione delle cellule beta pancreatiche valutata durante un Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) e durante un successivo Intra-Venous Glucose Tolerance Test (IVGTT) isoglicemico rispetto al precedente OGTT. L'effetto incretinico è stato quindi calcolato sulla base delle differenze indotte dalle due differenti metodiche di somministrazione di glucosio. Pertanto, l'obiettivo di questo studio è stato quello di validare un modello matematico con l'obiettivo di calcolare l'input ottimale (velocità infusione) per abbinare l'uscita IVGTT con le misurazioni OGTT e ottenere, in tutti i tempi di rilevamento previsti dalla sperimentazione, una differenza statisticamente non significativa tra la glicemia ottenuta con OGTT e IVGTT.

Descrizione dello studio

Dopo un opportuno digiuno di 12 h al partecipante è stato somministrato un bolo di 50 g di glucosio per os. Sono stati effettuati prelievi ai tempi -15, 0, +15, +30, + 45, +60 +90, +120, + 150, + 180 per il dosaggio di glicemia, insulinemia e C-peptide. Inoltre, la glicemia è stata misurata ogni 5 minuti per 180 min tramite stick glicemico usando un'aliquota di sangue prelevata da un accesso posizionato nella vena antecubitale. Il giorno successivo dopo 12 ore di digiuno, verrà effettuata una infusione di glucosio e.v. tramite accesso venoso: una soluzione glucosata al 20% verrà infusa tramite pompa infusione per 180 minuti. La glicemia verrà controllata ogni 5 minuti (in maniera del tutto analoga a quanto fatto nella giornata precedente durante l'OGTT) e il rate infusione verrà calcolato tramite algoritmo elaborato sulla base del modello riportato di seguito al fine di rendere la differenza tra le glicemie ottenute tramite IVGTT e quelle ricavate il giorno prima con OGTT statisticamente non significative. Ai partecipanti verranno effettuati prelievi di sangue venoso per la misurazione della glicemia, dell'insulinemia e del C-peptide ai tempi -15, 0, +15 +30 + 45 +60 +90 +120 + 150 + 180.

Modello utilizzato per descrivere l'IVGTT

In tale modello vengono utilizzati una serie di compartimenti di assorbimento del glucosio, cioè un certo numero di sezioni, attraverso le quali il glucosio transita sequenzialmente, prima di diventare disponibile nel plasma. Il modello comprende due compartimenti, corrispondenti indicativamente al plasma e all'interstizio. L'ingresso del glucosio si verifica direttamente nel compartimento plasmatico. La rappresentazione compartimentale del modello è la seguente:



Dalla figura, in prima istanza, possiamo scrivere l'equazione differenziale che descrive la concentrazione di glucosio nel compartimento interstiziale. Dal bilancio di massa, si ottiene che la concentrazione nell'interstizio al tempo t deriva dall'equilibrio che si viene ad instaurare tra l'entrata di glucosio dal compartimento interstiziale al plasma e dal passaggio di questo dall'interstizio al plasma:

$$\frac{dG_I^{(t)}}{dt} = k_{IG}G_P^{(t)}\frac{V_P}{V_I} - k_{GI}G_I^{(t)} \quad (1.1)$$

Al tempo $t=0$, il glucosio interstiziale è all'equilibrio con quello plasmatico ed è pertanto rappresentato dal livello glicemico basale G_b :

$$G_I^\emptyset = G_P^\emptyset = G_b \quad (1.2)$$

andando a sostituire all'equazione 1.1 le condizioni della relazione 1.2 otteniamo:

$$0 = k_{IG}G_P^{(\emptyset)}\frac{V_P}{V_I} - k_{GI}G_I^{(\emptyset)}$$

da cui:

$$0 = k_{IG}\frac{V_P}{V_I} - k_{GI}$$

ed infine, apportando le dovute sostituzioni e isolando il termine k_{GI} :

$$k_{GI} = k_{IG}\frac{V_P}{V_I} \quad (1.3)$$

la relazione 1.3 rappresenta matematicamente la prima condizione di equilibrio (stato stazionario). In modo del tutto analogo, possiamo ricavare l'equazione che descrive la variazione della concentrazione di glucosio plasmatico al tempo

t. La relazione che possiamo ricavare è la seguente:

$$\begin{aligned} \frac{dG_P^{(t)}}{dt} &= k_{GI}G_I^{(t)} \frac{V_I}{V_P} - k_{IG}G_P^{(t)} + \frac{U^t}{V_P} - R_{upt}G^{(t)} \\ &\quad - \frac{k_B^{FUN}}{V_P} + \frac{R_a^{LIVER}^{(t)}}{V_P} \end{aligned} \quad (1.4)$$

dove U^t rappresenta l'ingresso di glucosio tramite infusione endovena di glucosata al tempo t . All'interno di questa relazione troviamo il tasso di eliminazione di glucosio da parte dei tessuti periferici, il tasso di assorbimento di glucosio da parte del SNC e il tasso di produzione epatico di glucosio. Il tasso di assorbimento periferico del glucosio è direttamente proporzionale al glucosio plasmatico; la relazione è la seguente:

$$\begin{aligned} R_{upt}G^{(t)} &= k_{XG}G_P^{(t)} \end{aligned} \quad (1.5)$$

il tasso di produzione epatico di glucosio dipende dalla glicemia e dal livello di insulinemia secondo la seguente relazione:

$$\begin{aligned} R_a^{LIVER}^{(t)} &= k_G e^{-\gamma_G G_P^{(t)}} \end{aligned} \quad (1.6)$$

all'interno di questa relazione:

$$\gamma_G = \tilde{\gamma}_G \bar{I}$$

dove $\tilde{\gamma}_G$ rappresenta il valore nominale e \bar{I} il valore medio di insulina ($150 \pm$ *insulinemia*). L'assorbimento cerebrale di glucosio, invece, è costante e dipende dal peso del soggetto:

$$k_B^{FUN} = \frac{104}{1440} \cdot \frac{1000}{180} \cdot \frac{1}{PESO} \quad (1.7)$$

dove 1440 sono i minuti giornalieri, 1000 sono i grammi giornalieri di consumo e 180 è il peso molecolare del glucosio. Sostituendo alla *relazione 1.4* le *equazioni 1.5* e *1.6*, otteniamo:

$$\begin{aligned} \frac{dG_P^{(t)}}{dt} &= k_{GI}G_I^{(t)} \frac{V_P}{V_I} - k_{IG}G_P^{(t)} \\ &\quad - k_{XG}G_P^{(t)} + \frac{U^t}{V_P} \\ &\quad - \frac{k_B^{FUN}}{V_P} + \frac{k_G e^{-\gamma_G G_P^{(t)}}}{V_P} \end{aligned}$$

al tempo $t=0$ (all'equilibrio), la variazione di glucosio plasmatico nel tempo e l'ingresso di glucosio tramite canula sono nulli; pertanto possiamo scrivere:

$$\begin{aligned} 0 &= k_{GI}G_I^{(0)} \frac{V_P}{V_I} - k_{IG}G_P^{(0)} - k_{XG}G_P^{(0)} \\ &\quad + \frac{0}{V_P} - \frac{k_B^{FUN}}{V_P} \\ &\quad + k_G e^{-\gamma_G G_P^{(0)}} \end{aligned}$$

sostituendo adesso alla relazione appena ricavata le condizioni ricavate in precedenza (*equazione 1.2* e *equazione 1.3*) ricaviamo:

$$\begin{aligned} 0 &= k_{GI}G_I^{(t)} \frac{V_I}{V_P} G_b - k_{GI}G_I^{(t)} \frac{V_I}{V_P} G_b \\ &\quad - k_{XG}G_B - \frac{k_B^{FUN}}{V_P} \\ &\quad + k_G e^{-\gamma_G G_P^{(t)}} \end{aligned}$$

e a sua volta:

$$k_G e^{-\gamma_G G_P^{(t)}} = k_{XG}G_B + \frac{k_B^{FUN}}{V_P}$$

infine, isolando il termine k_G , otteniamo la seconda relazione allo stato stazionario:

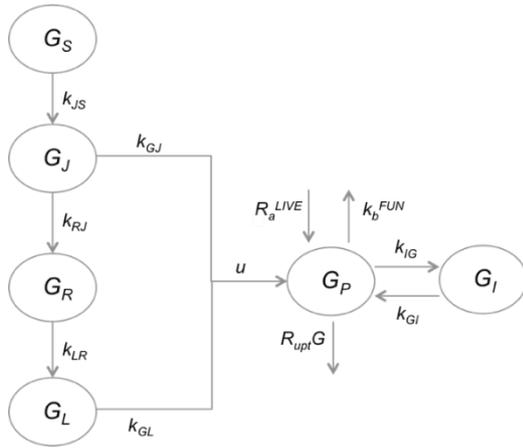
$$\begin{aligned} k_G &= \frac{k_{XG}G_B + \frac{k_B^{FUN}}{V_P}}{e^{-\gamma_G G_P^{(t)}}} \end{aligned} \quad (1.8)$$

Questa rappresenta la seconda condizione di equilibrio per il modello dell'IVGTT.

Modello utilizzato per descrivere l'OGTT

Il modello comprende quattro compartimenti, corrispondenti allo stomaco, al digiuno e l'ileo, oltre ad un compartimento di ritardo tra digiuno ed ileo; quest'ultimo compartimento è necessario per avere una

descrizione del passaggio di glucosio nell'apparato gastro-intestinale più vicina possibile al processo fisiologico effettivo. La rappresentazione compartimentale del modello è la seguente:



La rappresentazione matematica della dinamica del glucosio nello stomaco è rappresentata tramite l'equazione 2.1, dove la condizione iniziale indica che all'istante $t=0$ (inizio della somministrazione del bolo orale di 75g di glucosio) la quantità di glucosio presente nello stomaco è pari alla dose (bolo) somministrata per via orale. Il termine di svuotamento gastrico è direttamente proporzionale alla quantità di glucosio nello stomaco, dove k_{jg} è la velocità di trasferimento del glucosio dallo stomaco al digiuno:

$$\frac{dG_S^{(t)}}{dt} = k_{jg}G_S^{(t)} \quad G_S^{(0)} = \text{bolo} \quad 2.1$$

La seconda equazione rappresentante la dinamica del flusso di glucosio nel digiuno (relazione 2.2): descrive la variazione di glucosio in tale compartimento. Nella parte destra dell'equazione si hanno tre termini, di cui il primo rappresenta l'ingresso di glucosio nel compartimento, e coincide con lo svuotamento gastrico; il secondo termine rappresenta il tasso di assorbimento del glucosio dal digiuno, che costituisce parte del coefficiente di comparsa del glucosio nel compartimento relativo al glucosio plasmatico; il terzo termine rappresenta

invece la quantità di glucosio non assorbita nel tratto prossimale intestinale, che quindi transita dall'ileo attraverso il compartimento di ritardo. Ovviamente, all'istante 0, il glucosio non è ancora transitato dallo stomaco al duodeno e, pertanto, la concentrazione di glucosio in tale distretto sarà nulla. Di seguito viene riportata la relazione:

$$\begin{aligned} \frac{dG_J^{(t)}}{dt} &= k_{jg}G_S^{(t)} - k_{RJ}G_J^{(t)} \\ &\quad - k_{GJ}G_J^{(t)} \quad G_J^{(0)} \\ &= 0 \quad 2.2 \end{aligned}$$

Per quanto riguarda la dinamica degli ultimi due compartimenti, ovvero ritardo (equazione 2.3) ed ileo (equazione 2.4), questi presentano una struttura simile all'equazione 2.2, dove però abbiamo solo due termini: per la dinamica del compartimento di ritardo (equazione 2.3) abbiamo un termine rappresentante la quantità di glucosio che passa nel compartimento dal digiuno e uno che rappresenta la quantità di glucosio che passa dal ritardo all'ileo; invece, per la dinamica dell'ileo (equazione 2.4) si ha un termine rappresentante la quantità di glucosio che transita dal ritardo all'ileo e uno rappresentante il contributo di glucosio che contribuisce al glucosio plasmatico. Anche in questi due compartimenti, al tempo $t=0$ il glucosio non è ancora transitato dallo stomaco a tali compartimenti e, pertanto, la concentrazione è pari a 0. Pertanto si ha:

Compartimento di ritardo

$$\begin{aligned} \frac{dG_R^{(t)}}{dt} &= k_{RJ}G_J^{(t)} - k_{LR}G_R^{(t)} \quad G_R^{(0)} \\ &= 0 \quad 2.3 \end{aligned}$$

Compartimento ileale

$$\begin{aligned} \frac{dG_L^{(t)}}{dt} &= k_{LR}G_R^{(t)} - k_{GL}G_L^{(t)} \quad G_L^{(0)} \\ &= 0 \quad 2.4 \end{aligned}$$

Le seguenti equazioni rappresentano matematicamente il transito di glucosio

lungo il tratto gastro-intestinale. Ammettiamo adesso che, al pari della secrezione incretinica, l'assorbimento di glucosio avvenga unicamente nel duodeno e nell'ileo (stomaco e compartimento di ritardo fungono unicamente da zone di ritardo del flusso, ma non sono deputate all'assorbimento dei macronutrienti). Pertanto, andando adesso a scrivere la relazione che descrive l'assorbimento di glucosio intestinale, otteniamo che l'assorbimento glucidico è dato dalla somma della quota proviene dall'ileo e quello proveniente dal digiuno:

$$u^{(t)} = (k_{GJ}G_J^{(t)} + k_{GL}G_L^{(t)}) \cdot \frac{frac}{PESO} \quad 2.5$$

Andiamo adesso ad analizzare il bilancio del glucosio a livello plasmatico esplicitando i termini e sommando all'equazione 1.4 ottenuta nella sezione presente l'equazione 2.5. da tale integrazione otteniamo:

$$\begin{aligned} \frac{dG_P^{(t)}}{dt} &= k_{GI}G_I^{(t)} \frac{V_I}{V_P} - k_{IG}G_P^{(t)} \\ &+ (k_{GJ}G_J^{(t)} + k_{GL}G_L^{(t)}) \cdot \frac{frac}{PESO} \\ &- R_{upt}G^{(t)} - \frac{k_B^{FUN}}{V_P} \\ &+ \frac{R_a^{LIVER}^{(t)}}{V_P} \end{aligned} \quad 2.6$$

La relazione 2.6 permette di rappresentare ad ogni singolo istante temporale t la concentrazione plasmatica di glucosio durante un test di OGTT.

Risultati dello studio

Come da protocollo, dopo la firma del consenso informato, dopo 12 h di digiuno, il paziente è stata sottoposta all'OGTT con 50 g di bolo di glucosio: al fine di rendere la raccolta dei campioni ematici più agevole per l'operatore e per la paziente, è stata inserita

nella vena mediana dell'avambraccio un Ago-canula di 30 G. Tramite tale accesso venoso sono stati prelevati i campioni della sieroteca per i saggio immuno-enzimatici per il dosaggio di glicemia, insulina e C-peptide ai tempi previsti dal protocollo di studio e dei piccoli campioni di sangue venoso ogni 5 minuti; da questi ultimi campioni delle piccole gocce sono state poste sull'apposita striscia reattiva del glucometro al fine di ricavarne le glicemie istantanee e trarne la curva glicemica (Fig. 2).

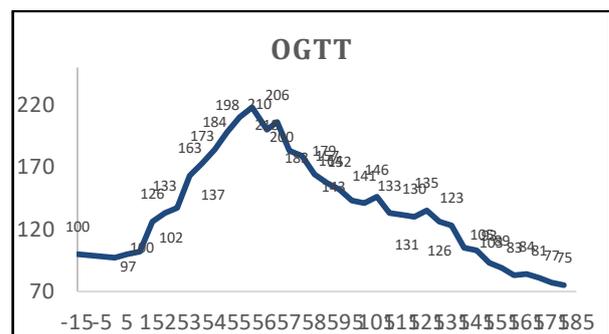


Fig. 2: Curva glicemica ricavata durante l'OGTT con bolo di 50 g ottenuta graficando i valori riportati nella Tabella 2.

Dopo l'esecuzione dell'esperimento, i campioni ottenuti dai 10 campioni ematici ottenuti durante l'OGTT ai tempi -15, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 e 180 minuti sono stati inviati al laboratorio analisi per il dosaggio di glicemia, insulinemia e C-peptide. I risultati sono riportati nella Tab. 1.

Prelievi (minuti)	Glicemia (mg/dl)	Insulina (uUI/ml)	C-peptide (ng/ml)
-15	87	5.8	1.26
0	87	5.10	1.27
15	104		2.67
30	148		6.16
45	186	100.40	
60	193	93.5	10.66
90	139		7.54
120	132	34.10	7.33
150	78	5.4	2.58
180	65	3.40	

Tab. 1: Risultati dei prelievi venosi ricavati durante l'OGTT.

Dopo 2 giorni, come da protocollo, dopo la firma del consenso informato e dopo 12 h di digiuno, il paziente è stato sottoposto all'infusione di glucosio (IVGTT). Sono state inserite due agocanule (una per l'infusione di una soluzione di glucosata al 20% ed una per ottenere i prelievi da inviare al laboratorio e per le glicemie). Al fine di ottenere le stesse glicemie ottenute durante l'OGTT, sono state prelevate ogni 5 minuti delle piccole gocce di sangue venoso da un'agocanula posta nel braccio controlaterale rispetto a quello dove veniva infusa la glucosata; tali campioni sono stati analizzati da un glucometro al fine di ricavarne la glicemia istantanea. Ad ogni glicemia ricavata, l'algoritmo ottenuto dai modelli matematici precedenti ha estrapolato la velocità di infusione più idonea per far raggiungere al prelievo ematico successivo la stessa glicemia ottenuta precedentemente con l'OGTT con carico di 50 g. Pertanto, ogni 5 minuti, una volta ricavata la glicemia istantanea ed una volta inserita come input nell'algoritmo, si procedeva ad impostare la velocità di infusione (espressa in ml/h) ottenuta come output dall'algoritmo. Il confronto tra la curva glicemica ottenuta durante l'OGTT e durante l'IVGTT sono riportati nella Fig. 3.

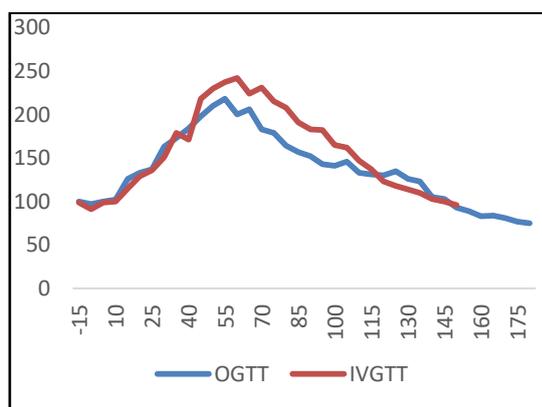


Fig. 3: Confronto tra la curva glicemica ricavata durante l'OGTT con bolo di 50 g e quella ottenuta durante l'IVGTT.

Inoltre, durante l'esecuzione dell'esperimento, sono stati ricavati 10 campioni ematici ai tempi -15, 0, 15, 30, 45,

60, 90, 120, 150 e 180 minuti e sono stati inviati al laboratorio analisi per il dosaggio di glicemia, insulinemia e C-peptide (in modo del tutto simile rispetto all'OGTT). I risultati sono riportati nella Tab. 2.

Prelievi (minuti)	Glicemia (mg/dl)	Insulina (UI/ml)	C-peptide (ng/ml)
-15	77	3.1	1.04
0	80	3.5	1.04
15	97	8.5	1.49
30	187	18.8	3,46
45	209	21.6	3.80
60	222	24.0	4.56
90	169	49.6	8.17
120		16.2	5.12
150		7.0	2.73
180	-	-	-

Tab. 2: Risultati dei prelievi venosi ricavati durante l'IVGTT.

Una volta ottenute le due curve glicemiche, sono stati analizzati i dati al fine di vedere se le differenze delle due curve risultava non significativa. Come si può vedere in Fig. 4, il p value finale ottenuto è di $p=0.333$. Essendo il p value superiore a 0.05, la differenza tra le due curve ottenute è statisticamente non significativa: ciò dimostra la validità dell'algoritmo elaborato al fine di ottenere le iso-glicemie durante l'IVGTT rispetto all'OGTT.

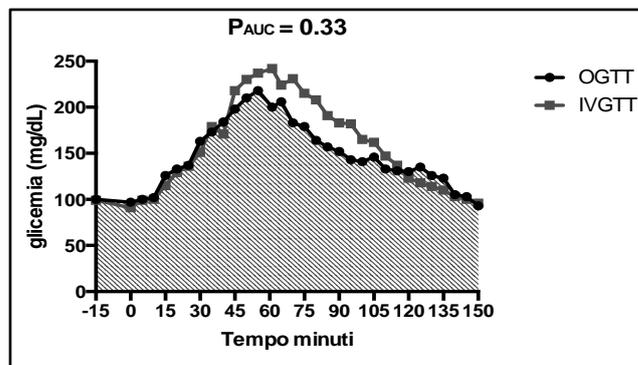


Fig. 4: Curve AUC delle glicemie ottenute durante l'OGTT e durante l'IVGTT.

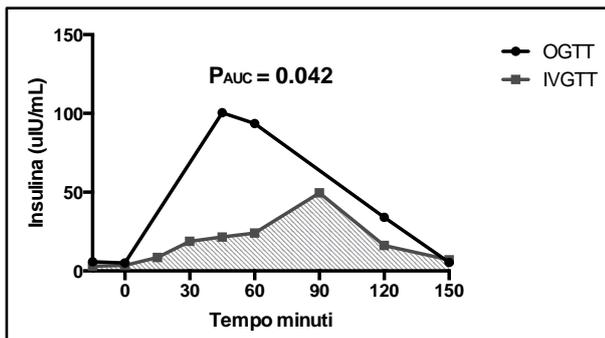


Fig. 5: Curve AUC dell'insulinemie ottenute durante l'OGTT e durante l'IVGTT.

In Fig. 5 sono state graficate le aree sotto la curva (AUC) sottese dai valori di insulinemia ottenuti durante l'OGTT e durante l'IVGTT. L'AUC della insulinemia ottenute durante l'OGTT è significativamente maggiore rispetto a quella ottenuta con IVGTT (OGTT 8330 mIU/mL*min IVGTT 3428 mIU/mL*min, $p = 0.042$). Lo scarto esistente tra le due curve e la significatività della differenza tra le due curve sono espressione del contributo dell'effetto incretinico ottenuto durante l'OGTT. Tale risultato è pertanto un surrogato dell'effetto incretinico.

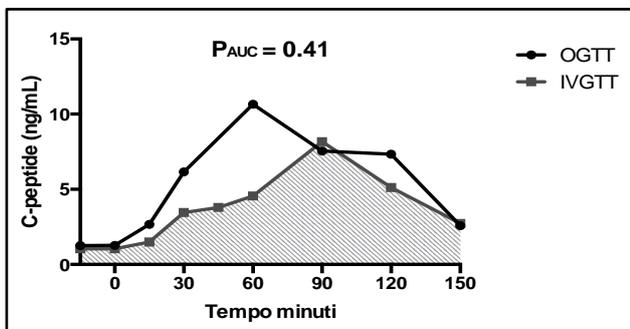


Fig. 6: Curve AUC dei valori di C-peptide ottenute durante l'OGTT e durante l'IVGTT.

In Fig. 6 sono state graficate le aree sotto la curva (AUC) sottese dai valori di C-peptide ottenuti durante l'OGTT e durante l'IVGTT. In questo caso l'AUC della curva dei valori di C-peptide ottenuti durante l'OGTT non è significativamente maggiore rispetto a quella ottenuta con IVGTT (OGTT 1012 ng/mL*min, IVGTT 696,9 ng/mL*min, $p = 0.41$).

Conclusioni

Per chiarire il ruolo dell'intestino nell'omeostasi glucidica e per trarne un dato quantitativo, nel seguente studio abbiamo confrontato la funzione delle cellule beta valutata durante un test di tolleranza al glucosio orale (OGTT) e un'infusione isoglicemica endovenosa di glucosio (iso-IVGC). Lo studio seguente fornisce, pertanto, uno strumento valido per la caratterizzazione dell'asse incretinico. Il nostro studio ha importanti ripercussioni sul piano sia clinico che sul piano sperimentale. Oltre alla caratterizzazione accurata dell'asse intestino-pancreas e al suo ruolo nella fisiopatologia del T2DM, uno dei più interessanti contributi potrebbe fornirlo nell'ambito della comprensione della remissione della malattia diabetica dopo la chirurgia metabolica. Infatti, meccanismi responsabili della notevole remissione del diabete di tipo 2 dopo bypass gastrico tipo Roux-en-Y (RYGBP) sono ancora in parte sconosciuti. Grazie a questo studio sarà possibile caratterizzare meglio il ruolo dell'asse incretinico nella remissione clinica e biochimica del T2DM.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Borg CM, Le Roux CW, Ghatei MA, Bloom SR, Patel AG, Aylwin SJ. Progressive rise in gut hormone levels after roux-en-y gastric bypass suggests gut adaptation and explains altered satiety. *Br J Surg* 2006; 93: 210-5.

Buchan AM, Pederson RA, Koop I, Gourlay RH, Cleator IG. Morphological and functional alterations to a sub-group of regulatory peptides in human pancreas and intestine after jejuno-ileal bypass. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; 17: 109-13.

Drake AJ, 3rd O'Brien K, Tanenberg RJ, Dohm GL, Pories WJ. GLP-1 response to a mixed meal: what happens 10 years after roux-en-y gastric bypass (RYGB)? *Obes Surg* 2012; 22: 1077-83.

Evans S, Pamuklar Z, Rosko J, et al. Gastric bypass surgery restores meal stimulation of the anorexigenic gut hormones glucagon-like peptide-1 and peptide yy independently of caloric restriction. *Surg Endosc* 2012; 26: 1086-94.

- Falken Y, Hellstrom PM, Holst JJ, Naslund E. Changes In glucose homeostasis after roux-en-y gastric bypass surgery for obesity at day three, two months, and one year after surgery: role of gut peptides. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2227-35.
- Hansen EN, Tamboli RA, Isbell JM, et al. Role of the foregut in the early improvement in glucose tolerance and insulin sensitivity following roux-en-y gastric bypass surgery. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 300: G795-G802.
- Jacobsen SH, Olesen SC, Dirksen C, et al. Changes in gastrointestinal hormone responses, insulin sensitivity, and beta-cell function within 2 weeks after gastric bypass in non-diabetic subjects. *Obes Surg* 2012; 22: 1084-96.
- Jimenez A, Casamitjana R, Flores L, Delgado S, Lacy A, Vidal J. GLP-1 and the long-term outcome of type 2 diabetes mellitus after roux-en-y gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *Ann Surg* 2013; 257: 894-9.
- Jorgensen NB, Jacobsen SH, Dirksen C, et al. Acute and long-term effects of roux-en-y gastric bypass on glucose metabolism in subjects with type 2 diabetes and normal glucose tolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 303: e122-e131.
- Kashyap SR, Bhatt DL, Wolski K, et al. Metabolic effects of bariatric surgery in patients with moderate obesity and type 2 diabetes: analysis of a randomized control trial comparing surgery with intensive medical treatment. *Diabetes Care* 2013; 36: 2175-82.
- Korner J, Inabnet W, Febres G, et al. Prospective study of gut hormone and metabolic changes after adjustable gastric banding and roux-en-y gastric bypass. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33: 786-95.
- Laferrere B, Teixeira J, Mcginty J, et al. Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2479-85.
- Le Roux CW, Welbourn R, Werling M, et al. Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after roux-en-y gastric bypass. *Ann Surg* 2007; 246: 780-5.
- Morinigo R, Lacy AM, Casamitjana R, Delgado S, Gomis R, Vidal J. GLP-1 and changes in glucose tolerance following gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *Obes Surg* 2006; 16: 1594-601.
- Mumphrey MB, Patterson LM, Zheng H, Berthoud HR. Roux-En-Y gastric bypass surgery increases number but not density of CCK, GLP-1, 5-ht-, and neurotensin-expressing enteroendocrine cells in rats. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 70-9.
- Peterli R, Steinert RE, Woelnerhanssen B, et al. Metabolic and hormonal changes after laparoscopic roux-en-y gastric by-pass and sleeve gastrectomy: a randomized, prospective trial. *Obes Surg* 2012; 22: 740-8.
- Ramon JM, Salvans S, Crous X, et al. Effect Of Roux-En-Y Gastric bypass vs sleeve gastrectomy on glucose and gut hormones: a prospective randomised trial. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 1116-22.
- Romero F, Nicolau J, Flores L, et al. Comparable early changes in gastrointestinal hormones after sleeve gastrectomy and roux-en-y gastric bypass surgery for morbidly obese type 2 diabetic subjects. *Surg Endosc* 2012; 26: 2231-9.
- Scott WR, Batterham RL. Roux-En-Y Gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: understanding weight loss and improvements in type 2 diabetes after bariatric surgery. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011; 301: R15-R27.
- Valderas JP, Iribarra V, Rubio L, et al. Effects of sleeve gastrectomy and medical treatment for obesity on glucagon-like peptide 1 levels and glucose homeostasis in non-diabetic subjects. *Obes Surg* 2011; 21: 902-9.
- Yip S, Signal M, Smith G, et al. Lower glycemic fluctuations early after bariatric surgery partially explained by caloric restriction. *Obes Surg* 2014; 24: 62-70.
- Yousseif A, Emmanuel J, Karra E, et al. Differential effects of laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic gastric bypass on appetite, circulating acyl-ghrelin, peptide YY3-36 and active GLP-1 levels in non-diabetic humans. *Obes Surg* 2014; 24: 241-52.

Sintesi della Tesi di Laurea discussa il 15 giugno 2020

Dott. Biagio Maria Sancetta, Corso di Laurea
Magistrale in Medicina e Chirurgia, Facoltà di
Medicina e Chirurgia, Università Campus Bio-
Medico di Roma

Prof. Paolo Pozzilli, Direttore Endocrinologia e
Diabetologia, Professore Ordinario di
Endocrinologia e Malattie del Metabolismo,
Università Campus Bio-Medico di Roma

Dott. Dario Tuccinardi, Endocrinologia e
Diabetologia e Centro Check-up, Università
Campus-Biomedico di Roma

Per la corrispondenza:
biagiosancetta@outlook.it

Tesi di laurea: “Stimolazione magnetica transcranica statica per il trattamento della sclerosi laterale amiotrofica” (Sintesi)

Autore: A. Todisco

Relatore: V. Di Lazzaro

Correlatore: F. Ranieri

Introduzione. Sclerosi laterale amiotrofica

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è un disordine neurodegenerativo evolutivo che colpisce primariamente i motoneuroni¹.

La forma paradigmatica della patologia, dall'evoluzione costantemente infausta, presenta la coesistenza di segni di compromissione di I e di II motoneurone, con una progressione da una regione all'altra del neurone, fino all'exitus, tipicamente per insufficienza respiratoria.

Descritta in principio da Charcot, nota negli Stati Uniti come “malattia di Lou Gehrig” e in Europa come “malattia del motoneurone”, è la patologia degenerativa del sistema motorio più comune dell'adulto, con un'incidenza annua di circa 2 casi per 100.000 individui, nonché una prevalenza approssimativa di 6 per 100.000, che riflette la rapida letalità della malattia².

Il picco d'incidenza è tra i 55 e i 75 anni, sebbene esistano forme “*early onset*”, con esordio tra i 20 e i 40 anni, e forme giovanili, con esordio in età inferiore ai 20 anni; il sesso maschile è lievemente più colpito del femminile (M:F = 1.4 2.5:1).

La mediana di sopravvivenza è di 2-4 anni dall'esordio: solamente il 5-10% dei pazienti sopravvive oltre i 10 anni.

La diagnosi di SLA è essenzialmente clinica, e supportata dagli esami neurofisiologici: elettroencefalografia (ENMG), potenziali evocati motori (PEM) e somatosensoriali (PES).

I criteri diagnostici per la diagnosi di SLA sono stati formulati nel 1994 a El Escorial, dalla World Federation of Neurology, e revisionati a Airlie House, con integrazione di dati neurofisiologici³. Il ruolo di questi ultimi è stato ulteriormente valorizzato nel 2008 ad Awaji, per consentire una diagnosi più precoce e favorire l'inclusione tempestiva dei pazienti nei trial clinici⁴.

Allo stato, non esiste terapia efficace. Gli unici farmaci approvati sono il riluzolo⁵, inibitore presinaptico del rilascio di glutammato, e l'edaravone⁶, un antiossidante, che consentono di ottenere un modesto rallentamento della progressione di malattia.

La maggior parte dei trattamenti è da considerarsi pertanto palliativo, mirato a migliorare la qualità di vita del paziente, nelle diverse fasi della malattia.

Fenomeni di alterata eccitabilità neuronale

Le cause della SLA rimangono sconosciute. L'ipotesi più accreditata ritiene la patologia multifattoriale, originante da un'interazione sfavorevole tra fattori genetici e ambientali; nondimeno, l'alterazione dei meccanismi di neurotrasmissione eccitatoria è considerata elemento centrale nella patogenesi della SLA⁷

La valutazione delle caratteristiche cliniche e neurofisiologiche, mediante tecniche non invasive di stimolazione magnetica transcranica (TMS)⁸⁻¹⁰, di differenti

gruppi di pazienti affetti da SLA familiare, ha rilevato, nonostante le discrepanze genetiche, l'ipereccitabilità quale elemento comune (ugualmente osservata in un'ampia coorte di soggetti affetti da SLA sporadica) (Fig. 1.1). I fattori alla base delle modificazioni dell'eccitabilità dei neuroni all'esordio di malattia, come nella progressione, non sono tuttavia chiari; nondimeno, è possibile descriverne diversi potenzialmente causa di ipereccitabilità, centrale e periferica (Fig. 1.2).

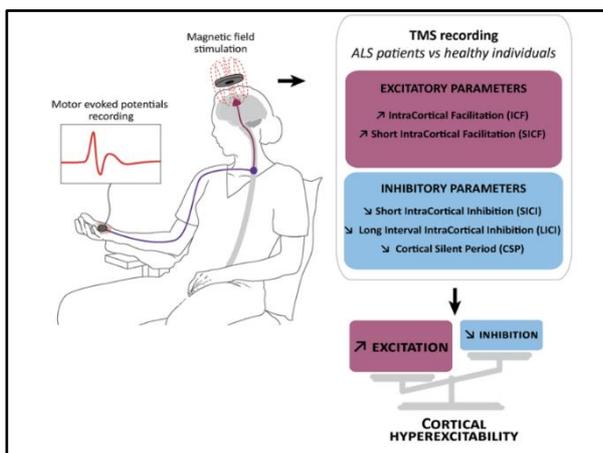


Fig. 1.1: Rappresentazione schematica della TMS e dell'ipereccitabilità corticale nella SLA. La tecnica ha mostrato (destra): riduzione o assenza di parametri legati all'inibizione intracorticale (SICI, CSP e LIC); aumento dei parametri legati all'eccitabilità corticale (ICF e SICF); (immagine tratta da Brunet A et al., 2020¹¹).

La stimolazione cerebrale per il trattamento della sclerosi laterale amiotrofica: dati preliminari

In studi preliminari, il gruppo del Prof. Di Lazzaro ha valutato gli effetti della rTMS della corteccia motoria, a frequenze che ne riducono l'eccitabilità, sulla progressione della SLA¹³⁻¹⁷.

I risultati di questi studi dimostrano in maniera convincente che la rTMS determina una lieve ma significativa riduzione della velocità di progressione della SLA, monitorata con la scala ALSFRS-R.

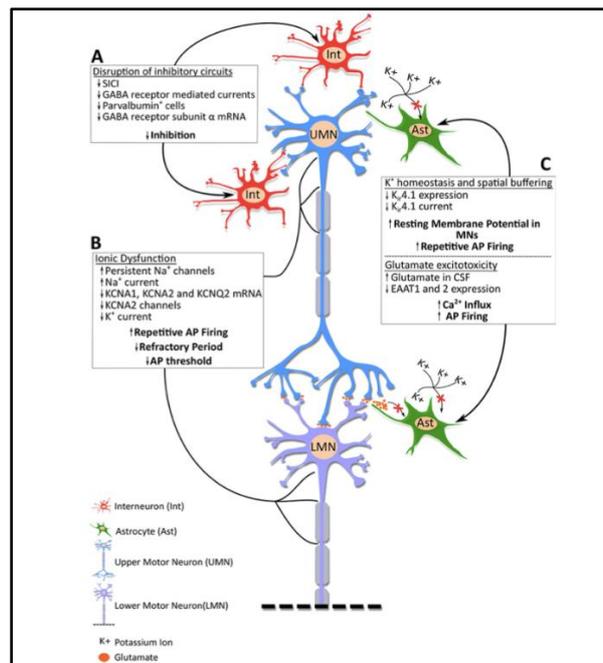


Fig. 1.2: Sintesi dei meccanismi responsabili di ipereccitabilità nella SLA. Lo schema riassume le modificazioni patologiche di interneuroni (A), motoneuroni (B) e astrociti (C); (immagine tratta da Do-Ha D. et al., 2018¹²).

È verosimile che tali effetti siano correlati alle modificazioni della neurotrasmissione eccitatoria corticale indotte dalla rTMS, in grado di antagonizzare l'eccitotossicità mediata dal glutammato. In studi precedenti è stato dimostrato, inoltre, che la rTMS può modulare nell'uomo i livelli plasmatici di un potente fattore neurotrofico per i motoneuroni, il Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)¹⁸. L'effetto limitato della rTMS sulla progressione di malattia potrebbe essere legato alla breve durata delle modificazioni dell'eccitabilità corticale: è ipotizzabile, pertanto, che modalità di stimolazione protratta possano risultare in una maggiore efficacia nel ridurre la progressione di malattia.

Stimolazione cerebrale transcranica con campo magnetico statico (tSMS)

È stato accertato che una nuova tecnica di stimolazione cerebrale non invasiva, la stimolazione transcranica con campo magnetico statico (tSMS), è in grado indurre

una soppressione dell'eccitabilità della corteccia motoria primaria, al pari delle altre metodiche di stimolazione cerebrale.

Recentemente, è stato dimostrato che la tSMS, applicata per 10-30 minuti, può modificare l'eccitabilità della corteccia motoria primaria per un tempo prolungato dopo il termine della stimolazione stessa¹⁹⁻²⁰ (Fig. 1.3).

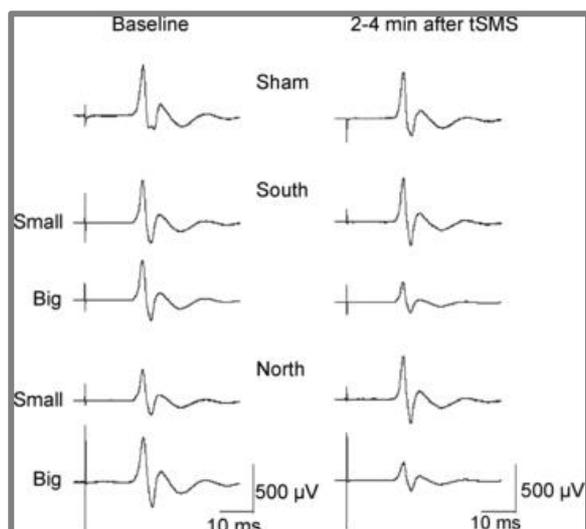


Fig. 1.3: Effetti della stimolazione con tSMS, sull'ampiezza dei potenziali evocati motori (MEP), ottenuti con TMS in un soggetto rappresentativo. La colonna *sinistra* mostra la baseline dei MEP, mentre la colonna *destra* mostra i MEP a 2-4 minuti dopo l'applicazione della tSMS a diverse intensità (magnete grande, *big*, e magnete piccolo, *small*) e con differente polarità (sud, *south*, e nord, *north*). La stimolazione sham è riportata sulla *prima riga* (immagine tratta da Karandreas N. et al., 2007²¹).

La tSMS sta suscitando notevole interesse perché più maneggevole e facile da applicare, nonché meno costosa rispetto alla rTMS. La tecnica, infatti, non richiede altro che un magnete per essere erogata. A differenza della TMS "classica", il campo magnetico non varia nel tempo; pertanto, verosimilmente, gli effetti della stimolazione sono dovuti ad una modulazione della funzionalità dei canali ionici di membrana, tramite cambiamento delle proprietà diamagnetiche anisotropiche delle membrane fosfolipidiche. È possibile,

dunque, ipotizzare l'utilizzo di tale metodica di stimolazione cerebrale non invasiva, economica e di facile applicazione, nel tentativo di ottenere un rallentamento della progressione della SLA.

Materiali e Metodi. Pazienti

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Università Campus Bio-Medico di Roma; i pazienti hanno fornito il proprio consenso informato prima della partecipazione. Sono stati reclutati due pazienti con diagnosi di SLA definitiva, in accordo con i criteri di El Escorial modificati³, con chiari segni clinici di interessamento del I e di II motoneurone e rapida progressione di malattia. Entrambi i pazienti erano in terapia con riluzolo. La severità di malattia è stata valutata tramite la scala ALSFRS-R²².

Il primo paziente, di sesso maschile e di età di 50 anni, ha iniziato a presentare ipostenia dell'arto superiore destro in novembre 2015. Il paziente era ulteriormente valutato in agosto 2018: tracheostomizzato, presentava un punteggio ALSFRS-R di 13.

Il secondo paziente, di sesso femminile e di età di 54 anni, ha iniziato a manifestare ipostenia degli arti inferiori in dicembre 2017. Il punteggio ALSFRS-R era di 30. Il paziente era rivalutato in maggio 2019 e presentava una marcata progressione di malattia, con disfagia severa e punteggio ALSFRS-R di 17.

Contestualmente all'ultima valutazione clinica, i soggetti iniziavano il trattamento con stimolazione magnetica statica, eseguito con frequenza quotidiana, senza alcuna interruzione, ancora in corso al momento della stesura di questa tesi.

Stimolazione transcranica con campo magnetico statico

Il trattamento con tSMS è stato effettuato utilizzando un magnete cilindrico in Neodimio-Ferro-Boro (NdFeB) nichelato di 45 mm di diametro, 30 mm di spessore e di

360 g di peso, con un'intensità di campo nominale di ~69 kg (MAG45r, Neurek SL, Toledo, Spain) (Fig. 2.1), mantenuto in sede mediante un caschetto ergonomico, specificamente progettato per indirizzare il campo verso la corteccia motoria (MAGmv1.0, Neurek SL) (Fig. 2.2). Un ulteriore cilindro non magnetico d'acciaio nichelato (MAG45s, Neurek SL) (Fig. 2.2) è stato posizionato nel caschetto, in un alloggiamento in corrispondenza della corteccia motoria controlaterale, per controbilanciare il peso del magnete attivo. Il MAG45s presenta la stessa dimensione e peso del MAG45r. Il peso complessivo del sistema di stimolazione è di ~2 kg. Per il trattamento cronico, la tSMS è stata autosomministrata a domicilio, per 3 volte al giorno ad almeno 4 ore di distanza, in sessioni di 20 minuti consecutivi per ciascun emisfero cerebrale.

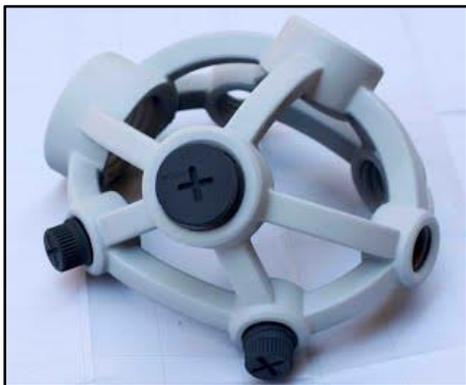


Fig. 2.1: Caschetto MAGmv1.0, Neurek SL.



Fig. 2.2: MAGbox45: magneti MAG45r e MAG45s.

Valutazione degli effetti del trattamento in cronico con tSMS sulla progressione di malattia

È stata confrontata la velocità di progressione di malattia prima e durante la stimolazione, misurata come variazione del punteggio ALSFRS-R nel periodo di osservazione. Inoltre, lo stesso elemento è stato confrontato con quello di pazienti di controllo con compromissione funzionale comparabile.

Le funzioni della probabilità di sopravvivenza sono state calcolate nei campioni di controllo estratti dal database Pooled Resource Open-Access ALS Clinical Trials (PRO-ACT), forniti dal Consorzio PRO-ACT.

Sono stati estratti i dati di 2960 pazienti assegnati ai gruppi placebo, con relativo punteggio ALSFRS-R.

Sono stati poi filtrati sottogruppi di pazienti con punteggi ALSFRS-R, ad un dato tempo, compatibili con i corrispettivi punteggi dei due pazienti, reclutati nel presente studio, al momento dell'inizio dell'osservazione (ovvero nell'intervallo 29-31) e al momento dell'inizio della tSMS (ovvero nell'intervallo 12-14 per il Paziente 1 e 16-18 per il Paziente 2): sono stati ottenuti dati di 857 pazienti con un punteggio ALSFRS-R di 29-31 (G29-31), di 196 pazienti con un punteggio ALSFRS-R di 12-14 (G12-14) e di 312 pazienti con un punteggio ALSFRS-R di 16-18 (G16-18).

Il tasso di sopravvivenza per ogni punto di tempo è calcolato come il rapporto tra il numero di pazienti vivi e il numero di pazienti a rischio, escludendo quindi i pazienti non più in osservazione al suddetto tempo ("censored").

I pazienti sono stati esaminati clinicamente almeno 6 mesi prima del trattamento e ad intervalli regolari dall'inizio della tSMS. L'ultima valutazione è stata effettuata a 18 e 9 mesi, dalla data di inizio del trattamento con tSMS, rispettivamente nel Paziente 1 e nel Paziente 2.

Risultati

Entrambi i pazienti e i rispettivi caregiver non hanno riferito alcuna difficoltà nell'eseguire il trattamento cronico con tSMS; è stato utilizzato un poggiatesta per sostenere il caschetto durante la procedura. Non sono stati riferiti effetti collaterali.

Effetti del trattamento in cronico con tSMS sulla progressione di malattia

La velocità di progressione mensile (*monthly progression rate*, MPR) prima e dopo l'inizio del trattamento per entrambi i pazienti è riportata in Fig. 3.1.

Paziente 1

La probabilità di sopravvivenza al momento dell'ultima osservazione dopo l'inizio del trattamento con tSMS (18 mesi) era stimata a 0.23 sulla base della popolazione del gruppo G12-14 (n = 165), estratta dal database PRO-ACT (Figura 3.2).

La MPR nel corso del periodo di osservazione prima dell'inizio del trattamento con tSMS era di 1.31 punti/mese (con un decremento del punteggio ALSFRS-R da 30 a 13). Questo valore cade nel limite superiore del 25° percentile della popolazione di controllo, indicando una rapida progressione di malattia (Fig. 3.3).

Dopo l'inizio della stimolazione, lo stato funzionale globale è rimasto stabile, con un valore finale di 14. Durante i 18 mesi di osservazione, si è registrato un miglioramento della deglutizione (tale da eliminare la necessità di nutrizione enterale supplementare o di modificazioni della consistenza dei cibi) ma una perdita della funzione motoria degli arti inferiori (la sottoscala "deambulazione" è cambiata da 1 – "presenza di movimento non funzionale alla deambulazione" a 0 – "nessun movimento volontario"). Inoltre, il paziente ha continuato a richiedere supporto ventilatorio, sebbene esclusivamente notturno.

La MPR durante il trattamento con tSMS cade nel limite inferiore del 20° percentile della popolazione di controllo (Fig. 3.3).

Paziente 2

La probabilità di sopravvivenza, al momento dell'ultima osservazione dopo l'inizio del trattamento con tSMS (9 mesi), era stimata a 0.43 sulla base della popolazione del gruppo G16-18 (n = 262) (Fig. 3.2).

La MPR nel corso del periodo di osservazione, prima dell'inizio del trattamento con tSMS, era di 1.86 punti/mese (con un decremento del punteggio ALSFRS-R da 30 a 17). Questo valore cade nel limite superiore del 13° percentile della popolazione di controllo, indicando una rapida progressione di malattia (Fig. 3.3).

Dopo l'inizio della stimolazione, la velocità di progressione si è ridotta a 0.56 punti/mese, con un modesto deterioramento della funzione bulbare e perdita della funzione motoria residua degli arti inferiori.

La MPR durante il trattamento con tSMS cade nel limite inferiore del 40° percentile della popolazione di controllo (Fig. 3.3).

Discussione

In questo studio *proof-of-principle* è stata osservata una significativa e prolungata riduzione nella progressione di malattia in due pazienti affetti da SLA tipica, rapidamente progressiva, trattata in cronico con tSMS. I pazienti non hanno riferito effetti collaterali e l'autosomministrazione a domicilio della stimolazione è stata ritenuta fattibile da entrambi i pazienti e dai relativi caregiver. In considerazione della forma di SLA rapidamente progressiva, della mediana di sopravvivenza inferiore a 9 mesi²³ di un paziente affetto da SLA dopo tracheostomia, del fatto che il primo paziente sia ancora in vita e stabile, con un miglioramento della funzione verbale e della deglutizione, e del fatto che il secondo paziente sia ugualmente stabile e ancora non sia stato sottoposto a tracheostomia né gastrostomia suggeriscono un pronunciato mutamento nella progressione di malattia.

Il confronto con un'ampia popolazione di controllo estratta dal database PRO-ACT indica che entrambi i pazienti presentavano una bassa probabilità di sopravvivenza, al tempo dell'ultima osservazione, e che hanno avuto una progressione di malattia più lenta, durante il trattamento con tSMS, dei rispettivi gruppi di controllo. Infatti, la probabilità globale a priori di sopravvivenza e di raggiungere le condizioni cliniche finali osservate può essere stimata a ~ 0.05 (ovvero 0.23×0.20) per il Paziente 1 e a ~ 0.17 (ovvero 0.43×0.40) per il Paziente 2. Deve essere ulteriormente considerato che potrebbe essere stata sovrastimata la sopravvivenza dei pazienti SLA di controllo nell'analisi del periodo di 2 anni, poiché numerosi pazienti nel database PRO-ACT presentavano un follow-up più breve e il calcolo della sopravvivenza cumulativa tiene conto dei soli individui non altrimenti persi nel corso del periodo di osservazione (Fig. 3.2).

Il rationale del presente studio si fonda sull'utilizzo della stimolazione non invasiva della corteccia motoria per sopprimere l'ipereccitabilità corticale, al fine di ridurre l'eccitotossicità nella SLA.

Lo studio dell'eccitabilità della corteccia motoria prima e dopo una singola sessione di tSMS nel primo paziente mostra, per la prima volta, un effetto compatibile con quanto osservato nei soggetti normali e dimostra che è possibile ridurre l'eccitabilità corticale nella SLA.

I presenti risultati mostrano che il trattamento con tSMS può ridurre l'eccitabilità della corteccia motoria nella SLA e che l'autosomministrazione a lungo termine di tSMS è sicura e fattibile a domicilio e che ha un potenziale come trattamento modificante la malattia nella SLA. Una limitazione chiave è che sono stati trattati solo due pazienti e, pertanto, la generalizzazione alla popolazione di pazienti affetti da SLA dovrebbe essere effettuata con cautela.

Sulla base di queste osservazioni preliminari, è stato iniziato presso l'Università Campus Bio-Medico di Roma un trial clinico controllato con placebo per valutare il trattamento con tSMS quale trattamento modificante la malattia nella SLA (Clinicaltrials.gov, NCT: 04393467).

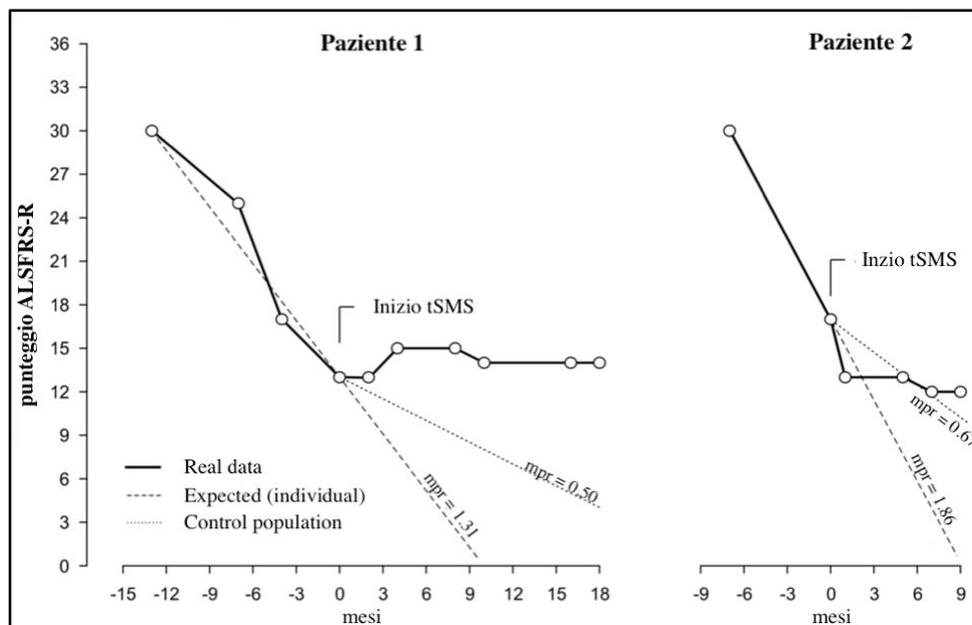


Fig. 3.1: Progressione di malattia valutata con la scala ALSFRS-R. La tSMS è stata iniziata al mese 0. La *linea tratteggiata* indica lo stato clinico atteso sulla base della progressione dell'individuo prima del trattamento con tSMS, assumendo un peggioramento lineare della performance funzionale. La *linea punteggiata* indica la progressione di malattia nella popolazione di controllo estratta dal database PRO-ACT. Lo stato clinico attuale è indicato dalla *linea continua*. Mpr: monthly progression rate (punti/mese).

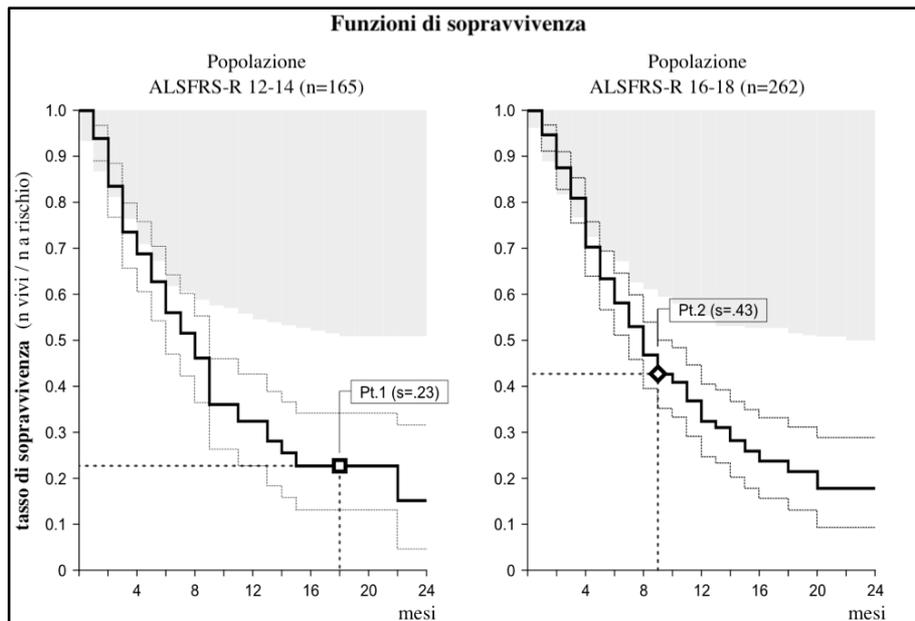


Fig. 3.2: Il pannello descrive le funzioni della probabilità di sopravvivenza (*linee spesse*) calcolate nei campioni di controllo estratti dal database PRO-ACT; sono inclusi pazienti affetti da SLA e punteggio iniziale ALSFRS-R di 12-14 (controlli per il Paziente 1) e di 16-18 (controlli per il Paziente 2), osservati per due anni. I limiti superiore e inferiore delle curve di sopravvivenza (*linee sottili*) delimitano il 95% dell'intervallo di confidenza. Il tasso di sopravvivenza per ogni punto di tempo è calcolato come il rapporto tra il numero di pazienti vivi e il numero di pazienti a rischio, ovvero escludendo i pazienti "censored". Le *barre grigie* indicano la porzione di popolazione ancora in osservazione in ogni punto di tempo (ovvero popolazione iniziale meno i pazienti censored). La probabilità di sopravvivenza stimata al tempo dell'ultima osservazione dopo l'inizio del trattamento con tSMS è di 0.23 per il Paziente 1 e 0.43 per il Paziente 2.

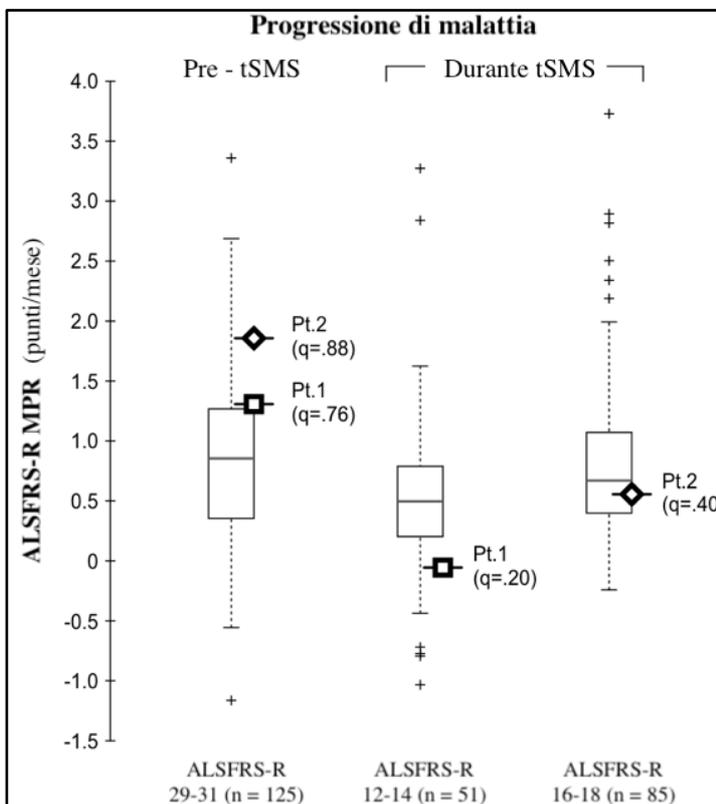


Fig. 3.3: MPR del Paziente 1 e 2, nel periodo di osservazione precedente e successivo al trattamento con tSMS, confrontato con l'MPR dei campioni di controllo con punteggio ALSFRS-R di 29-31, 12-14 e 16-18. I *boxplot* rappresentano il quartile inferiore, la mediana e il quartile superiore della distribuzione del campione; i *whisker* sono impostati con una lunghezza massima di 1.5 volte l'intervallo interquartile; i simboli *+* indicano i valori anomali. Il Paziente 1 si colloca nel limite superiore del 25° percentile del suo gruppo di riferimento prima di iniziare la tSMS (ovvero progressione più rapida) e nel limite inferiore del 20° percentile durante il trattamento con tSMS (ovvero progressione più lenta). Il Paziente 2 si colloca nel limite superiore del 13° percentile del suo gruppo di riferimento prima di iniziare la tSMS e nel limite inferiore del 40° percentile durante il trattamento con tSMS.

BIBLIOGRAFIA

1. Katirji B, Kaminski HJ, Ruff RL. Neuromuscular Disorders in Clinical Practice. 2 ed: Springer-Verlag New York; 2014.
2. Chio A, Logroscino G, Traynor BJ, et al. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology* 2013; 41: 118-30.
3. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL, World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron D. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1: 293-9.
4. Costa J, Swash M, de Carvalho M. Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol* 2012; 69: 1410-6.
5. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev* 2012: CD001447.
6. Writing G, Edaravone ALSSG. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 505-12.
7. Tandan R, Bradley WG. Amyotrophic lateral sclerosis: Part 1. Clinical features, pathology, and ethical issues in management. *Ann Neurol* 1985; 18: 271-80.
8. Vucic S, Kiernan MC. Novel threshold tracking techniques suggest that cortical hyperexcitability is an early feature of motor neuron disease. *Brain* 2006; 129: 2436-46.
9. Rossini PM, Burke D, Chen R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol* 2015; 126: 1071-107.
10. Van den Bos MAJ, Higashihara M, Geevasinga N, Menon P, Kiernan MC, Vucic S. Imbalance of cortical facilitatory and inhibitory circuits underlies hyperexcitability in ALS. *Neurology* 2018; 91: e1669-e76.
11. Brunet A, Stuart-Lopez G, Burg T, Scekcic-Zahirovic J, Rouaux C. Cortical Circuit Dysfunction as a Potential Driver of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Neurosci* 2020; 14: 363.
12. Do-Ha D, Buskila Y, Ooi L. Impairments in Motor Neurons, Interneurons and Astrocytes Contribute to Hyperexcitability in ALS: Underlying Mechanisms and Paths to Therapy. *Mol Neurobiol* 2018; 55: 1410-8.
13. Di Lazzaro V, Oliviero A, Saturno E, et al. Motor cortex stimulation for amyotrophic lateral sclerosis. Time for a therapeutic trial? *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 1479-85.
14. Di Lazzaro V, Dileone M, Pilato F, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for ALS. A preliminary controlled study. *Neurosci Lett* 2006; 408: 135-40.
15. Di Lazzaro V, Dileone M, Pilato F, et al. Long-term motor cortex stimulation for amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Stimul* 2010; 3: 22-7.
16. Di Lazzaro V, Ranieri F, Capone F, et al. Motor cortex stimulation for ALS: open label extension study of a previous small trial. *Brain Stimul* 2014; 7: 143-4.
17. Di Lazzaro V, Pellegrino G, Ranieri F, et al. Effects of repetitive TMS of the motor cortex on disease progression and on glutamate and GABA levels in ALS: A proof of principle study. *Brain Stimul* 2017; 10: 1003-5.
18. Angelucci F, Oliviero A, Pilato F, et al. Transcranial magnetic stimulation and BDNF plasma levels in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroreport* 2004; 15: 717-20.
19. Oliviero A, Mordillo-Mateos L, Arias P, Panyavin I, Foffani G, Aguilar J. Transcranial static magnetic field stimulation of the human motor cortex. *J Physiol* 2011; 589: 4949-58.
20. Dileone M, Mordillo-Mateos L, Oliviero A, Foffani G. Long-lasting effects of transcranial static magnetic field stimulation on motor cortex excitability. *Brain Stimul* 2018; 11: 676-88.
21. Karandreas N, Papadopoulou M, Kokotis P, Papapostolou A, Tsvigoulis G, Zambelis T.

Impaired interhemispheric inhibition in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2007; 8: 112-8.

22. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *J Neurol Sci* 1999; 169: 13-21.
23. Chio A, Calvo A, Ghiglione P, et al. Tracheostomy in amyotrophic lateral sclerosis: a 10-year population-based study in Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 1141-3.

Sintesi della Tesi di Laurea discussa il 16 settembre 2020

Università Campus Bio-Medico di Roma

Dott. Antonio TODISCO, Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia, Facoltà di Medicina e Chirurgia

Prof. Vincenzo Di Lazzaro, Preside Facoltà dipartimentale di Medicina e Chirurgia, Direttore Scuola di Specializzazione in Neurologia

Dott. Federico Ranieri, UR di Neurologia

Per la corrispondenza:
todisco.antonio@icloud.com

Tesi di Laurea: “Confronto tra diversi regimi di terapia anticoagulante orale in pazienti sottoposti a procedure di elettrostimolazione cardiaca: studio osservazionale multicentrico” (Sintesi)

Autore: N. Ventrella

Relatore: F. Grigioni

Correlatore: A. Creta

Introduzione

Ogni anno, globalmente, vengono impiantati più di un milione di pacemaker permanenti e circa 400.000 ICD¹. Tra i pazienti sottoposti a procedure di elettrostimolazione cardiaca, il 14-35% assume cronicamente una terapia anticoagulante orale (TAO) al momento dell'intervento, soprattutto per la prevenzione delle complicanze tromboemboliche della fibrillazione atriale (FA)².

Come suggerito da alcuni registri, infatti, tale condizione morbosa interessa addirittura l'1% della popolazione nei paesi occidentali³. La rilevanza clinica della FA risiede nel fatto che, secondo i dati di letteratura, incrementa di circa cinque volte il rischio di ictus ischemico e può essere considerata responsabile del 15% circa di tutti gli ictus nella popolazione generale e del 30% degli ictus nei soggetti con più di 80 anni⁴, rappresentando una importante causa di morte e disabilità, specie nei paesi ad alto reddito^{5, 6}. Le raccomandazioni più recenti suggeriscono, per la prevenzione degli eventi cardio-embolici, di preferire, in assenza di controindicazioni, i nuovi anticoagulanti orali (NAO) agli antagonisti della vitamina K (AVK) in tutti i pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare⁵.

Altra importante indicazione alla TAO è rappresentata dalla sostituzione di valvole cardiache con protesi valvolari meccaniche.

Tale condizione, infatti, si associa ad un sensibile incremento del rischio trombotico.

In questi pazienti, però, gli unici agenti anticoagulanti orali a trovare indicazione sono gli AVK.

Considerata dunque la prevalenza di tali condizioni morbose, la gestione peri-procedurale della TAO rappresenta un quesito di notevole rilevanza clinica. La gestione di questi pazienti, infatti, è complessa, poiché devono essere considerate da una parte le complicanze emorragiche, quale l'insorgenza di ematoma nel sito di impianto, e dall'altra le complicanze tromboemboliche, legate alla eventuale sospensione della terapia anticoagulante, quali embolia periferica, attacco ischemico transitorio (TIA) o ictus disabilitante nei casi più severi.

L'insorgenza di un ematoma nel sito di impianto rappresenta una seria complicanza nella chirurgia dei dispositivi di elettrostimolazione cardiaca⁷. Infatti, nonostante la gestione di tale evento avverso possa essere in alcuni casi conservativa, spesso si rende necessaria una prolungata sospensione della TAO con conseguente aumento del rischio tromboembolico^{8, 9}, l'estensione della durata di ospedalizzazione o una re-ospedalizzazione, nonché un intervento chirurgico¹⁰. In generale, poi, gli ematomi di tasca sono correlati ad un incremento del rischio di infezione del dispositivo di circa 7 volte e fino a 15 volte qualora vi sia indicazione a procedere con l'evacuazione chirurgica^{11,12}. L'infezione dei dispositivi di elettrostimolazione cardiaca rappresenta un evento avverso

particolarmente temibile, poiché generalmente richiede l'estrazione degli elettrocateri, procedura che espone il paziente a gravi complicanze, incluso il decesso¹³. Tali considerazioni rendono evidente come la riduzione dell'incidenza di ematomi di tasca rappresenti un importante obiettivo chirurgico, valutando in ogni caso il rapporto tra rischio di sanguinamento e quello tromboembolico. Non sorprende, dunque, che gli sforzi attuali della comunità scientifica siano volti ad individuare il protocollo di gestione della TAO più sicuro in termini di sanguinamento peri-procedurale.

In particolare, per quanto concerne gli anticoagulanti antagonisti della vitamina K, la strategia di non-interruzione peri-procedurale è quella attualmente raccomandata, in quanto dimostratasi superiore rispetto ad un regime di interruzione associato a bridging con eparina¹⁴.

Invece, ad oggi, sono ancora limitate le evidenze che forniscono indicazioni in merito alla gestione peri-procedurale dei NAO, nonostante questi negli ultimi anni si siano imposti come una valida alternativa ai dicumarolici e siano stati associati, rispetto a quest'ultimi, ad un miglior profilo di sicurezza da un punto di vista emorragico¹⁵. Nell'ambito delle procedure di elettrostimolazione cardiaca, infatti, sia la sospensione che la non-sospensione dei NAO appaiono essere delle alternative ragionevoli¹⁶. Inoltre, le esigue evidenze presenti in letteratura non permettono di stabilire se i NAO, rispetto ai dicumarolici, possano effettivamente ridurre l'incidenza di complicanze emorragiche ed in particolare di ematomi di tasca nei pazienti sottoposti a tal genere di procedure.

Scopo dello studio

Risulta evidente come, nell'ambito delle procedure di elettrostimolazione cardiaca, un effettivo protocollo di gestione della TAO sia ancora da determinare. Inoltre, in letteratura

vi è una scarsità di evidenze in merito alla possibilità che l'impiego dei NAO, rispetto agli AVK, possa ridurre il rischio di sanguinamento peri-procedurale. Vari score clinici sono stati sviluppati per valutare il rischio di sanguinamento dei pazienti in TAO, ma non è ancora stato stabilito se tali score possano essere impiegati per stimare in maniera attendibile il rischio di ematoma di tasca nei pazienti che si sottopongono a procedure di elettrostimolazione cardiaca. Questo studio si propone l'obiettivo di rispondere a tali quesiti e di colmare queste lacune.

Materiali e metodi

Abbiamo condotto uno studio osservazionale non-randomizzato multicentrico, includendo pazienti di due centri europei, il Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma e il St. Bartholomew's Hospital di Londra. Sono stati analizzati i dati di una serie consecutiva di pazienti, in terapia anticoagulante orale con AVK oppure NAO, sottoposti a procedure di elettrostimolazione cardiaca tra gennaio 2015 e gennaio 2020. Nella fattispecie, sono stati inclusi pazienti sottoposti ad impianto, sostituzione del generatore e/o di elettrocateri, upgrade o revisione di tasca di pacemaker, ICD o dispositivi di resincronizzazione cardiaca. I dispositivi sopra menzionati sono stati collocati sia in sede sottocutanea che sottomuscolare. La necessità di posizionare un bendaggio compressivo nel periodo post-operatorio è stata valutata autonomamente da ciascun operatore. Nel gruppo di pazienti in terapia con AVK, la TAO non è stata sospesa nel periodo peri-procedurale e una misurazione di routine dell'INR è stata sempre effettuata il giorno dell'intervento. In presenza di un INR >3,5 la procedura è stata rimandata. L'interruzione o la prosecuzione della assunzione di NAO è stata stabilita sulla base delle preferenze dell'operatore. Nel gruppo in cui l'assunzione di NAO è stata sospesa, l'ultima dose di rivaroxaban, edoxaban ed apixaban è stata somministrata almeno 12

ore prima della procedura (dabigatran è stato sospeso 24-48 ore prima in funzione del filtrato glomerulare) e la prima somministrata almeno 12 ore dopo. Nel gruppo di non-sospensione dei NAO, questi sono stati somministrati al regime usuale, anche il giorno della procedura. Non è mai stato impiegato il bridging peri-procedurale con eparina. Tutti i pazienti si sono recati ad una visita di follow-up ambulatoriale 2-4 settimane dopo la dimissione.

Come outcome primario è stato definito un endpoint composito comprendente qualsiasi ematoma di tasca e episodi di sanguinamento maggiore correlati alla procedura. Gli outcome secondari includono:

- 1) ematomi di tasca clinicamente significativi;
- 2) qualsiasi ematoma di tasca;
- 3) eventi tromboembolici.

Un ematoma di tasca è stato definito come qualsiasi massa palpabile nel sito di impianto protrudente >1 cm anteriormente o lateralmente al generatore. La definizione di ematoma di tasca clinicamente significativo è un ematoma in corrispondenza del sito di impianto che abbia richiesto un'ulteriore procedura chirurgica e/o che abbia determinato un incremento della durata di ospedalizzazione o una re-ospedalizzazione e/o che abbia reso necessaria l'interruzione della terapia anticoagulante. Con ematoma che abbia richiesto un'ulteriore procedura si intendono gli ematomi associati a dolore persistente, in continua espansione o con caratteristiche tali da indurre il sospetto di necrosi o perforazione imminente. Un ematoma è stato definito tale da richiedere l'interruzione della terapia anticoagulante se tutti gli agenti anticoagulanti sono stati sospesi per almeno 24 ore in risposta ad una raccolta ematica nel sito di impianto. Con episodi di sanguinamento maggiore correlati alla procedura si è fatto riferimento a tutte le complicanze emorragiche per le quali sia stato necessario effettuare una

pericardiocentesi o un intervento chirurgico (e.g., tamponamento cardiaco o emotorace), ad ogni versamento pericardico di nuova diagnosi (>1 cm) non associato a tamponamento o a qualsiasi sanguinamento che abbia richiesto una trasfusione. Tra gli eventi trombotici sono stati considerati gli ictus, i TIA, l'infarto del miocardio, l'embolia polmonare o la trombosi venosa profonda avvenuti nei 14 giorni seguenti alla procedura. Abbiamo poi calcolato per ciascun paziente i seguenti score, precedentemente validati per valutare il rischio di sanguinamento o il rischio tromboembolico: ATRIA¹⁷, HAS-BLED¹⁸, ORBIT¹⁹ e CHA₂DS₂VASc²⁰.

Tutte le analisi di statistica descrittiva e inferenziale sono state eseguite tramite IBM SPSS Statistics, Versione 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Risultati

Sono stati inclusi 1706 pazienti, con un'età media di 72,8 ± 12,9 anni. L'indicazione alla TAO era FA o flutter atriale nella maggior parte del campione (88,1%). Un totale di 1009 (59,1%) pazienti assumeva NAO, mentre 697 pazienti (40,9%) erano in terapia cronica con AVK, che non è mai stata interrotta. Nel gruppo NAO, durante il periodo peri-procedurale, la terapia anticoagulante è stata sospesa in 841 pazienti (83,4%) ed invece continuata nei rimanenti 168 (16,7%).

L'endpoint primario composito, definito come qualsiasi ematoma di tasca e/o episodi di sanguinamento maggiore correlati alla procedura, si è verificato in un totale di 111 pazienti, nello specifico in 60 dei 697 pazienti in terapia con AVK e in 51 dei 1009 pazienti in trattamento con NAO (8,6% vs. 5,1%). Tale differenza è risultata statisticamente significativa (P=0,003). Inoltre, l'insorgenza di ematoma di tasca si è verificata in 59 dei 697 pazienti in terapia con AVK rispetto ai 50 dei 1009 pazienti in terapia con NAO (8,5% vs. 5,0%; P=0,004), mentre 20 dei 697 pazienti in

terapia con AVK e 20 dei 1009 pazienti in terapia con NAO hanno presentato un episodio emorragico maggiore nel periodo peri-procedurale (2,9% vs. 2,0%; P=0,234).

Un episodio di sanguinamento di qualsiasi entità si è verificato in 61 pazienti che assumevano AVK e in 51 pazienti in terapia con NAO (8,8% vs. 5,3%; P=0,004). Ematomi di tasca clinicamente significativi si sono verificati in 17 dei 697 pazienti in, terapia con AVK e in 19 dei 1009 pazienti in terapia con

NAO (2,4% vs. 1,9%; P=0,432). In generale l'incidenza di eventi tromboembolici è stata piuttosto bassa in entrambi i gruppi: tali episodi si sono verificati soltanto in 2 pazienti in terapia con AVK (0,3%) e in 9 pazienti che assumevano NAO (0,9%), con una differenza non statisticamente significativa (P=0,125). Gli eventi tromboembolici sono stati 6 ictus cerebrali (con conseguente exitus in un paziente), 1 TIA e 4 TVP. La Tab. 1 riassume gli outcome ottenuti per ciascun regime terapeutico.

	Pazienti totali (n=1706)	AVK (n=697)	NAO (n=1009)	P
Qualsiasi ematoma	6,4% (109)	8,5% (59)	5,0% (50)	0,004
Ematoma clinicamente significativo	2,1% (36)	2,4% (17)	1,9% (19)	0,432
Ematoma richiedente trattamento chirurgico	0,5% (9)	0,9% (6)	0,3% (3)	0,114
Ematoma richiedente sospensione della TAO	1,6% (28)	1,6% (11)	1,7% (17)	0,865
Re-ospedalizzazione o prolungamento della ospedalizzazione	1,1% (18)	1,4% (10)	0,8% (8)	0,202
Tromboembolismo	0,6% (11)	0,3% (2)	0,9% (9)	0,125
Tamponamento	0,2% (3)	0,3% (2)	0,1% (1)	0,363
Versamento pericardico non richiedente pericardiocentesi	0,2% (4)	0% (0)	0,4% (4)	0,096
Qualsiasi episodio emorragico maggiore	2,3% (40)	2,9% (20)	2,0% (20)	0,234
Qualsiasi episodio emorragico	6,7% (114)	8,8% (61)	5,3% (53)	0,004
Qualsiasi ematoma di tasca + qualsiasi episodio emorragico maggiore	6,5% (111)	8,6% (60)	5,1% (51)	0,003

Tab. 1: Outcome ottenuti considerando globalmente la nostra popolazione.

Tali differenze tra il gruppo AVK e NAO non sono state confermate in una sub-analisi condotta considerando solo i pazienti in terapia anticoagulante per FA o flutter atriale. In particolare, l'outcome composito primario si è verificato in 30 dei 519 pazienti in terapia con AVK e in 50 dei 984 pazienti in terapia con NAO (5,8% vs. 5,1%; P=0,56). L'insorgenza di un ematoma di tasca di qualsiasi genere è stata riscontrata in 29 pazienti in terapia con AVK e in 49 pazienti in terapia con NAO (5,6% vs. 5,0%; P=0,61), mentre solo 9 pazienti che assumevano AVK e 20 pazienti in trattamento

con NAO hanno presentato episodi di sanguinamento maggiore (1,7% vs. 2,0%; P=0,69). Ematomi di tasca clinicamente significativi sono stati riscontrati in 7 pazienti trattati con AVK e in 19 pazienti che assumevano NAO (1,3% vs. 1,9%; P=0,41). Invece, in nessuno dei pazienti in terapia con AVK si è verificato un evento tromboembolico rispetto a 9 pazienti in trattamento con NAO (0% vs. 0,9%; P=0,03). Questa differenza è stata determinata da un elevato numero di eventi nel sottogruppo in cui il NAO era stata interrotto. La Tab. 2 mostra gli outcome ottenuti conducendo tale sub-analisi.

	<i>Pazienti totali (n=1503)</i>	<i>AVK (n=519)</i>	<i>NAO (n=984)</i>	<i>P</i>
<i>Qualsiasi ematoma</i>	5,2% (78)	5,6% (29)	5,0% (49)	0,61
<i>Ematoma clinicamente significativo</i>	1,7% (26)	1,3% (7)	1,9% (19)	0,41
<i>Ematoma richiedente trattamento chirurgico</i>	0,4% (6)	0,4% (2)	0,4% (4)	0,95
<i>Ematoma richiedente sospensione della TAO</i>	1,5% (23)	1,2% (6)	1,7% (17)	0,39
<i>Re-ospedalizzazione o prolungamento della ospedalizzazione</i>	0,7% (11)	0,6% (3)	0,8% (8)	0,61
<i>Tromboembolismo</i>	0,6% (9)	0% (0)	0,9% (9)	0,03
<i>Tamponamento</i>	0,1% (2)	0,2% (1)	0,1% (1)	0,64
<i>Versamento pericardico non richiedente pericardiocentesi</i>	0,2% (3)	0% (0)	0,3% (3)	0,55
<i>Qualsiasi episodio emorragico maggiore</i>	1,9% (29)	1,7% (9)	2,0% (20)	0,69
<i>Qualsiasi episodio emorragico</i>	5,4% (81)	5,8% (30)	5,2% (51)	0,62
<i>Qualsiasi ematoma di tasca + qualsiasi episodio emorragico maggiore</i>	5,3% (80)	5,8% (30)	5,1% (50)	0,56

Tab. 2: Outcome ottenuti considerando solo i pazienti in TAO per FA o flutter atriale. Confronto tra gruppo AVK vs. gruppo NAO.

Nel sottogruppo di pazienti in terapia anticoagulante per FA o flutter atriale, è stato inoltre eseguito un confronto tra AVK diversi regimi di NAO (non-sospensione e sospensione). Sulla base di tale analisi, l'incidenza di ematomi clinicamente significativi è risultata numericamente superiore nel gruppo NAO non-sospeso vs. AVK, sebbene tale differenza non abbia raggiunto la significatività statistica ($P=0,052$). Tuttavia, sono state dimostrate differenze statisticamente significative in termini di incidenza di ematomi che hanno richiesto la sospensione della TAO e di ematomi associati a prolungamento della ospedalizzazione o necessità di un nuovo ricovero. Nel dettaglio, in 6 dei 519 pazienti appartenenti al gruppo AVK e in 6 dei 160 pazienti del braccio non-sospensione del NAO sono stati riscontrati ematomi richiedenti la sospensione della TAO (1,2% vs. 3,8%; $P=0,03$). Tre pazienti in trattamento con AVK e 4 pazienti che assumevano NAO hanno richiesto un prolungamento della durata di ospedalizzazione o un nuovo ricovero in risposta all'insorgenza di ematoma nel sito di impianto (0,6% vs. 2,5%; $P=0,003$).

Inoltre, considerando solo i pazienti affetti da FA o da flutter atriale e confrontando il gruppo in terapia con AVK e quello in cui la assunzione di NAO è stata interrotta nel periodo peri-procedurale, l'unica differenza statisticamente significativa si riscontra nell'incidenza di eventi tromboembolici. Infatti, nessuno dei 519 pazienti trattati con AVK ha presentato un simile evento avverso, mentre questi si sono verificati in 9 degli 826 pazienti che assumevano NAO (0% vs. 1,1%; $P=0,002$).

Non sono state rilevate differenze statisticamente significative per nessuno degli end-point emorragici, sebbene l'incidenza di ematomi sia stata numericamente inferiore nel gruppo NAO (4,5% vs. 5,6%).

Importante, poi, anche confrontare i risultati ottenuti nei due regimi di gestione della terapia con NAO: sospensione o non-sospensione. In generale possiamo affermare che la non-sospensione di NAO si associa a un maggior rischio emorragico, che appare statisticamente significativo. In 11 degli 841 pazienti che hanno interrotto la assunzione di NAO si sono verificati ematomi che hanno richiesto la sospensione della TAO, mentre tali eventi si sono verificati in 6 dei 168 pazienti in cui il NAO non è stato mai interrotto (1,3% vs. 3,6%; $P=0,04$). In ciascuno dei due gruppi 4 pazienti hanno necessitato di un prolungamento della durata di ospedalizzazione o di un nuovo ricovero (0,5% vs. 2,4%; $P=0,011$). Un episodio di sanguinamento maggiore si è presentato in 13 dei pazienti appartenenti al gruppo sospensione del NAO e in 7 dei pazienti appartenenti al braccio non-sospensione del NAO (1,5% vs. 4,2%; $P=0,026$). Infine, in 39 dei pazienti che hanno interrotto l'assunzione del NAO nel periodo peri-procedurale si è riscontrato un qualsiasi episodio emorragico rispetto ai 14 pazienti del gruppo non-sospensione del NAO (4,6% vs. 8,3%; $P=0,049$). Tra i due regimi di gestione della terapia con NAO non sono state dimostrate differenze statisticamente significative in termini di eventi tromboembolici correlati alla procedura (1,1% vs. 0%; $P=0,37$). In Tab. 3 si elencano più nel dettaglio tali outcome.

	NAO (n=1009)	Sospensione (841)	Non- sospensione (168)	P
Qualsiasi ematoma	5,0% (50)	4,5% (38)	7,1% (12)	0,15
Ematoma clinicamente significativo	1,9% (19)	1,5% (13)	3,6% (6)	0,08
Ematoma richiedente trattamento chirurgico	0,3% (3)	0,2% (2)	0,6% (1)	0,43
Ematoma richiedente sospensione della TAO	1,7% (17)	1,3% (11)	3,6% (6)	0,04
Re-ospedalizzazione o prolungamento della ospedalizzazione	0,8% (8)	0,5% (4)	2,4% (4)	0,011
Tromboembolismo	0,9% (9)	1,1% (9)	0% (0)	0,37
Tamponamento	0,1% (1)	0% (0)	0,6% (1)	0,16
Versamento pericardico non richiedente pericardiocentesi	0,4% (4)	0,4% (3)	0,6% (1)	0,65
Qualsiasi episodio emorragico maggiore	2,0% (20)	1,5% (13)	4,2% (7)	0,026
Qualsiasi episodio emorragico	5,3% (53)	4,6% (39)	8,3% (14)	0,049
Qualsiasi ematoma di tasca + qualsiasi episodio emorragico maggiore	5,1% (51)	4,5% (38)	7,7% (13)	0,082

Tab. 3: Confronto gruppo sospensione del NAO vs. non-sospensione del NAO.

Gli score più comunemente impiegati per valutare il rischio emorragico e tromboembolico dei pazienti affetti da FA sono stati testati, mediante curve ROC, per definire il loro valore predittivo per eventi emorragici. Dalle nostre analisi risulta che nessuno di questi sia in grado di stimare in maniera attendibile il rischio che si verifichi l'outcome primario. Non è, infatti, stato possibile dimostrare una correlazione statisticamente significativa tra l'outcome primario e nessuno dei seguenti score: ATRIA (AUC=0,506; 95% CI 0,449-0,563), HAS-BLED (AUC=0,504; 95% CI 0,444-0,565), ORBIT (AUC=0,523; 95% CI 0,465-0,581) e CHA₂DS₂VASc (AUC=0,526; 95% CI 0,465-0,587).

È tuttavia di rilievo che l'ATRIA score abbia un valore predittivo, anche se modesto, per l'insorgenza di ematomi clinicamente significativi (AUC=0,603; 95% CI 0,504-0,703). Tale risultato potrebbe permettere di individuare quei pazienti maggiormente esposti al rischio di formazione di ematomi clinicamente significativi nel sito di impianto, in cui potrebbe essere particolarmente indicata una strategia di sospensione del NAO. score ATRIA si è dimostrato ancora più performante escludendo dall'analisi con curve ROC i pazienti in terapia anticoagulante per indicazioni diverse da FA o flutter atriale (AUC=0,639; 95% CI 0,530-0,748).

Attraverso un'analisi multivariata sono stati individuati i fattori predittivi dell'endpoint primario. In particolare, l'impianto del dispositivo in posizione sottopettorale (OR=3,32; 95% CI 1,40-7,86; P=0,006), lo score CHA₂DS₂VASc (OR=1,16; 95% CI 1,00-1,34; P=0,041), l'assunzione concomitante di singola o doppia terapia antiaggregante (OR=1,74; 95% CI 0,95-3,2; P=0,072 e OR=3,97; 95% CI 1,55-10,15; P=0,004) e la presenza di protesi valvolari meccaniche sono risultati fattori predisponenti l'endpoint primario emorragico (OR=3,87; 95% CI 2,14-6,98; P=0,001). Viceversa, il posizionamento di un bendaggio compressivo e l'impiego di NAO con regime interrotto si sono dimostrati fattori protettivi (OR=0,52; 95% CI 0,33-0,83; P=0,006 e OR=0,59; 95% CI 0,37-0,95; P=0,031).

L'analisi multivariata limitata alla popolazione affetta da FA o flutter atriale ha dimostrato che il posizionamento sottopettorale del generatore (OR=2,87; 95% CI 1,16-7,07; P=0,022), così come la concomitante assunzione di singola o doppia terapia antiaggregante (OR=2,70; 95% CI 1,46-4,95; P=0,001 e OR=4,94; 95% CI 1,92-12,59; P=0,001), rappresentano dei fattori predittivi di ematoma e/o emorragie maggiori, mentre l'interruzione del NAO risulta essere un fattore protettivo (OR=0,61; 95% CI 0,38-0,98; P=0,042).

L'interruzione del NAO ed un filtrato glomerulare < 30 mL/min sono risultati invece gli unici fattori predittivi di eventi tromboembolici nei 30 giorni post-procedurali (OR=5,41; 95% CI 1,1-26,7 e OR=10,15; 95% CI 1,27-81,18).

Conclusioni

Nell'ambito delle procedure di elettrostimolazione cardiaca, la terapia con NAO, se confrontata con un regime di non-sospensione dell'assunzione di AVK, appare egualmente efficace nel prevenire gli eventi tromboembolici peri-procedurali e più sicura in termini di rischio emorragico. Tuttavia, in

una sub-analisi che ha incluso i soli pazienti anticoagulati per FA o flutter atriale, non sono state individuate differenze statisticamente significative tra AVK e NAO nell'endpoint emorragico primario, mentre il trattamento con AVK si è rivelato più efficace rispetto alla terapia con NAO in termini di incidenza di eventi tromboembolici. Nei pazienti in trattamento con NAO, la sospensione dell'anticoagulante, rispetto alla non-interruzione, si è associata ad un ridotto rischio emorragico, ma ad una più elevata incidenza di tromboembolismo.

Tali risultati evidenziano l'importanza di un approccio individualizzato per ciascun paziente, con un'appropriata stratificazione sia del rischio tromboembolico che di quello emorragico. L'ATRIA score potrebbe rivelarsi utile in questo contesto, avendo dimostrato, all'analisi della curva ROC, una moderata capacità predittiva di ematomi clinicamente significativi nella nostra popolazione. La sospensione peri-procedurale della terapia anticoagulante, così come l'adozione di particolari accorgimenti tecnici quali l'utilizzo di bendaggio compressivo o l'impianto in sede sottocutanea (piuttosto che sottomuscolare), potrebbero rivelarsi particolarmente utili in pazienti con un ATRIA score elevato. La non-interruzione della terapia anticoagulante dovrebbe essere invece preferita nei soggetti ad elevato rischio tromboembolico.

BIBLIOGRAFIA

1. Mond HG, Proclemer A. The 11th world survey of cardiac pacing and implantable cardioverter-defibrillators: Calendar year 2009 - A world society of Arrhythmia's project. PACE - Pacing Clin Electrophysiol 2011; 34: 1013-27.
2. Sticherling C, Marin F, Birnie D, et al. Antithrombotic management in patients European Heart Rhythm Association (EHRA) position document endorsed by the ESC Working Group Thrombosis, Heart Rhythm Society (HRS), and Asia Pacific Heart Rhythm Society. EP Europace 2015; 17: 1197-214.
3. Stewart S, Murphy N, Walker A, McGuire A, McMurray JJV. Cost of an emerging epidemic:

- An economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004; 90: 286-92.
4. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial Fibrillation as an Independent Risk Factor for Stroke: the Framingham Study 1991; 22: 983-8.
 5. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893-962.
 6. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A global burden of disease 2010 study. *Circulation* 2014; 129: 837-47.
 7. Jamula E, Douketis JD, Schulman S. Perioperative anticoagulation in patients having implantation of a cardiac pacemaker or defibrillator: A systematic review and practical management guide. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1615-21.
 8. Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M, et al. Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation* 2004; 110: 1658-63.
 9. Robinson M, Healey JS, Eikelboom J, et al. Postoperative low-molecular-weight heparin bridging is associated with an increase in wound hematoma following surgery for pacemakers and implantable defibrillators. *PACE* 2009; 32: 378-82.
 10. Reynolds MR, Cohen DJ, Kugelmass AD, et al. The Frequency and Incremental Cost of Major Complications Among Medicare Beneficiaries Receiving Implantable Cardioverter-Defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2493-7.
 11. Essebag V, Verma A, Healey JS, et al. Clinically significant pocket hematoma increases long-term risk of device infection: BRUISE CONTROL INFECTION study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1300-8.
 12. Uslan DZ, Gleva MJ, Warren DK, et al. Cardiovascular implantable electronic device replacement infections and prevention: Results from the REPLACE registry. *PACE* 2012; 35: 81-7.
 13. Bongiorni MG, Kennergren C, Butter C, et al. The European Lead Extraction ConTrolled (ELECTRa) study: A European Heart Rhythm Association (EHRA) Registry of Transvenous Lead Extraction Outcomes. *Eur Heart J* 2017; 38: 2995-3005.
 14. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, et al. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med* 2013; 368: 2084-93.
 15. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955-6.
 16. Creta A, Finlay M, Hunter RJ, et al. Non-vitamin K oral anticoagulants at the time of cardiac rhythm device surgery: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2020; 188: 90-6.
 17. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 395-401.
 18. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The euro heart survey. *Chest* 2010; 138: 1093-100.
 19. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015; 36: 3258-64.
 20. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263-72.

Sintesi della Tesi di Laurea discussa il 16 giugno 2020

Dott.ssa Nicoletta Ventrella, Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Campus Bio-Medico di Roma

Prof. Francesco Grigioni, Professore Ordinario di Cardiologia, Direttore Scuola di Specializzazione in Malattie dell'apparato cardiovascolare, Università Campus Bio-Medico di Roma

Dott. Antonio Creta, Medical Doctor, St Bartholomew's Hospital, Londra

Per la corrispondenza:
ventrella.nicoletta@gmail.com

Norme da rispettare per la pubblicazione delle Relazioni sugli "Atti della Accademia Lancisiana".

Gli "Atti" costituiscono il documento dell'attività scientifica dell'Accademia Lancisiana. Al tempo stesso sono un titolo di prestigio tale da promuovere riconoscimenti morali e contributi economici, indispensabili per la vita dell'Accademia, da parte degli Enti. È quindi impegno di tutti gli Accademici e i Soci che gli "Atti" riportino sempre il resoconto completo dell'attività scientifica svolta.

L'Accademia Lancisiana pubblica sugli "Atti" i testi delle relazioni dei Simposi, Conferenze e Comunicazioni tenute nel corso di ogni anno accademico. A norma dello Statuto dell'Accademia (Regolamento per la pubblicazione degli Atti, art. 5) **«Chiunque svolga una relazione, una conferenza, una comunicazione è tenuto a pubblicarne il testo negli "Atti"».**

I testi dovranno essere inediti, non consegnati contemporaneamente ad altre riviste scientifiche, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia etica della ricerca.

La responsabilità dell'osservanza di quanto sopra e quella del contenuto scientifico è esclusivamente degli Autori.

Testi. I lavori redatti in formato elettronico (Word) dovranno pervenire alla Segreteria dell'Accademia Lancisiana (e-mail: lancisi@aruba.it) **entro il giorno della Seduta** e dovranno riportare: titolo, Autore/i, Istituzione presso cui il lavoro è stato svolto, indirizzo e-mail dell'Autore che si impegna a tenere la corrispondenza con la Rivista.

I Moderatori dei Simposi dovranno impegnarsi a garantire la consegna dei testi da parte dei singoli Relatori inderogabilmente entro il termine sopra indicato, nonché il rispetto delle presenti norme redazionali.

La redazione si riserva il diritto di apportare al testo eventuali necessarie modifiche nel rispetto delle norme redazionali.

I testi dovranno essere accompagnati dalla firma da parte dei singoli Autori della "Dichiarazione di responsabilità/Autorizzazione a pubblicare" allegata alle presenti norme, da consegnare tassativamente prima della Seduta.

Tale "liberatoria" esime la Rivista da eventuale correzione di bozze da parte dell'Autore.

Abbreviazioni e simboli. Eccetto che per quelle standard (unità di misura, simboli chimici,

matematici, statistici ecc.), l'uso delle abbreviazioni deve essere evitato. I termini ricorrenti nel testo possono essere abbreviati riportandoli una prima volta per intero e facendoli seguire dall'abbreviazione.

Bibliografia. Le voci bibliografiche devono essere numerate in ordine di citazione e riportate nel testo con *numero ad esponente senza parentesi*. Per gli acronimi delle riviste si faccia riferimento all'Index Medicus, indicandone, invece, il nome per intero ove non siano tra quelle citate. In caso di *bibliografia essenziale* seguire rigorosamente l'ordine alfabetico delle citazioni, senza alcuna numerazione.

Si usi lo stile più sotto esemplificato:

Citazioni da riviste: 1) Articoli standard (elencare tutti gli Autori quando siano sei o meno; se sono sette o più elencare solo i primi tre ed aggiungere et al.):

You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980; 79: 311-4.

2) Autore non riportato: Coffee drinking and cancer of the pancreas [editoriale]. *BMJ* 1981; 283: 628.

Citazioni da libri ed altre monografie: 1) Capitoli di libri: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganism. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanism of disease*. Philadelphia: Saunders, 1974; 457-72.

2) Atti di congressi: Harley NH. Comparing random daughter dosimetric and risk models. In: Gammage RB, Kaye SV, eds. *Indoor air and human health. Proceedings of the Seventh Life Sciences Symposium, 1984* OcL 29-31; Knoxville (TN). Chelsea (MI): Lewis, 1985; 69-78.

Tabelle e figure. Le tabelle devono avere un breve titolo. Tabelle e figure non devono essere inserite nel testo di Word, ma allegate a parte come file grafici con le relative didascalie.

Per quanto non espressamente specificato nelle presenti norme si rimanda alle indicazioni fornite da *New England Journal Medicine* alla pagina <https://www.nejm.org/author-center/new-manuscripts>

