

Volume LXVII - Nuova Serie
ANNO ACCADEMICO 2022-2023 308° DALLA FONDAZIONE

2022-2023

N. 3
Luglio
Settembre
2023

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

Atti della

Accademia

Lancisiana

*Aspicis effluvia
Arto si qua mentem pergerit ad
Conatio, eloquio medica quantum uniret arto
Docera ni poterit reddere, scripta docent.*

RIVISTA MEDICO-SCIENTIFICA



Periodico trimestrale

Anno Accademico 2022-2023: 308° dalla fondazione

Vol. LXVII - n. 3 - Luglio - Settembre 2023

Proprietà

ACCADEMIA LANCISIANA ETS

Borgo Santo Spirito, 3

00193 Roma

lancisi@aruba.it

www.accademia-lancisiana.com

© Accademia Lancisiana

Direttore Responsabile:

Laura Gasbarrone

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, email lancisi@aruba.it

INDICE

Conferenza

28 marzo 2023

La storia di HIV: dall'evoluzione al successo terapeutico odierno

III-211

C. F. Perno

Celebrazione della Settimana per la Cultura

4 aprile 2023

Conferenze

La ricostruzione delle epidemie del passato mediante le più avanzate biotecnologie

III-212

F. Belli

La nota di Dio: musicoterapia all'Ospedale Santo Spirito in Saxia dal 1500 al 1700

III-225

R. Giordano

L'affascinante storia della guarigione delle ferite attraverso le belle arti

III-237

M. Papi, E. Fiscarelli

Il medico a rovescio ed esempi di illustrazione anatomica nel fondo manoscritto

III-246

Severino della Biblioteca Lancisiana

P. Ricca

Premio Giovanni Maria Lancisi - Anno Accademico 2021-2022

Tesi di laurea: "Valutazione neurofisiologica della progressione della malattia di Parkinson" (Sintesi)

III-252

F. Aiello

Tesi di laurea: "La stimolazione vagale transcutanea (tvns) come terapia adiuvante nella malattia di Parkinson" (Sintesi)

III-264

G. Anzini

Tesi di laurea: "Inibitori delle CDK4/6 nel trattamento del carcinoma metastatico della mammella ER⁺/HER2: l'impatto sul sistema immunitario del paziente correla con la prognosi" (Sintesi)

III-275

C. Silvestri

Tesi di laurea: "Relazione fra completezza di rivascolarizzazione miocardica e myocardial injury in pazienti trattati con angioplastica coronarica percutanea" (Sintesi)

III-281

S. Ungaro

Tesi di laurea: "ENDOZIP™: una nuova frontiera nel trattamento dell'obesità" (Sintesi)

III-295

L. Vinti

Celebrazione della Settimana per la Cultura - Sessione Straordinaria

5 aprile 2023

Presentazione del libro: “Il taglio cesareo. Dal mito alla realtà. Storia delle operazioni ostetriche”

Introduzione III-302
G. Baggieri, P. A. Margariti

“Il taglio cesareo. Dal mito alla realtà. Storia delle operazioni ostetriche” III-305
P. A. Margariti, G. Baggieri

Simposio

18 aprile 2023

L'Accademia Lancisiana incontra la Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare, Sezione Regionale - SIAPAV: il domani del paziente con arteriopatia periferica rivascolarizzata

Moderatori: Raoul Borioni, Federica Pomella

Perché è importante un corretto follow up nel paziente rivascolarizzato? III-309
R. Pepe

La terapia medica nel paziente rivascolarizzato III-312
F. Pomella

Il trattamento delle lesioni trofiche III-315
G. Guarnera

La diagnostica strumentale non invasiva: luci e ombre III-319
S. Tucci

Target diagnostici nel follow-up post-rivascolarizzazione III-327
F. Montanari

Conferenza

28 marzo

La storia di HIV: dall'evoluzione al successo terapeutico odierno*

C. F. Perno

*Testo non pervenuto

Conferenze

La ricostruzione delle epidemie del passato mediante le più avanzate biotecnologie

F. Belli

La narrazione delle epidemie del passato, tra mito, storia e letteratura.

Alle origini della letteratura occidentale, affollata di divinità, semidei ed eroi, protagonisti di miti ancor oggi permeanti la nostra cultura, i versi iniziali dell'Iliade di Omero (epica)¹ e dell'Edipo tiranno di Sofocle (tragedia)² descrivono il diffondersi di «pestilenze»: le cause (supposte), le manifestazioni (σημεῖα), le ricadute (fisiche e mentali, individuali e collettive). Nel primo caso, l'epidemia che colpisce gli Achei è conseguenza di un atto di ὑβρις, arroganza e offesa da parte del capo supremo, Agamennone, nei confronti di Crise, sacerdote di Apollo e, pertanto, verso il dio stesso, che si vendica con i suoi «dardi infallibili». In Sofocle, più che gli dei, peraltro quasi indifferenti, è la natura che reagisce alla contaminazione della terra, insanguinata dal parricida Edipo e alla passività dei Tebani con un'epidemia che colpisce uomini e animali. In entrambi i casi, la fine della «peste» richiederà «sacrifici» a chi è stato riconosciuto colpevole (verso gli dei, la natura, la collettività) con clamorosi «passi indietro» o rinunce³ (un esempio anche per i potenti e i politici di oggi?).

Naturalmente da queste narrazioni nulla si evince riguardo la natura biologica delle epidemie, genericamente nominate «pestilenze»: come tali, a secoli di distanza, le accettiamo, e le inquadrano, soffermandoci sulla bellezza dei versi più che

sulla materia trattata. Dobbiamo attendere il V secolo a.C. per avere la prima descrizione credibile e realistica di un'epidemia: la «peste di Atene» e la narrazione di Tucidide⁴, lucida, dettagliata, storiografica, quando ancora il concetto stesso di «epidemia» non era automaticamente connesso a eventi biologici e di salute pubblica. La lezione di Tucidide, ripresa 4 secoli dopo da Lucrezio⁵ (negli esametri del «*de rerum natura*» e nel modello filosofico epicureo), farà scuola e guida a lungo: Petrarca, Boccaccio, persino Manzoni («*la falce che miete e pareggia*»)⁶ e Camus leggeranno, attualizzeranno, copieranno la descrizione e l'impostazione storico-politica, sociale, persino «clinica» (in assenza di riscontri e osservazioni dei medici dell'epoca) tucididea, a secoli di distanza.

Nel mondo greco, dapprima, e poi romano, tra l'età del mito e la nascente storiografia, dobbiamo sottolineare due aspetti importanti riguardo l'argomento trattato:

1. «Epidemia, epidemico» sono stati termini impiegati per indicare qualcosa «che sta in mezzo al popolo», di qualunque tipo e natura e non necessariamente in senso negativo, vocaboli assai tardi accostati prevalentemente o esclusivamente a fenomeni biologici. Lo stesso Ippocrate, nei ponderosi trattati «Delle epidemie», peraltro di dubbia attribuzione, si occupa di tutt'altro, di patologie non infettive, di casi singoli e non collettivi⁷.

2. Le descrizioni di Tucidide, Lucrezio e successivi epigoni si inseriscono in un panorama in cui i medici, tanto singolarmente, quanto come membri di scuole affermate, non si accostano, almeno letterariamente, alla materia. Durante la peste di Atene, Tucidide sottolinea come fossero coinvolti anch'essi, contagiati o periti, dal morbo; la presenza di Ippocrate, all'epoca trentenne, ad Atene, rimane controversa e non provata. Dovremo attendere il II secolo d.C., durante la «peste antonina», per vedere un medico di fama, Galeno, nel corso dell'epidemia, occuparsi dei malati e scriverne i resoconti⁸.

Un piccolo inciso, per completezza della trattazione, merita la prospettiva religiosa. Se nel mondo greco-romano, ma non solo, anche tra i cosiddetti «barbari o stranieri», tutti comunque accomunati da un marcato politeismo, un'epidemia con il relativo carico di sofferenze e marasma sociale, economico e giuridico era vista come una vendetta, una punizione inviata dagli dei a uomini tracotanti e colpevoli verso le stesse divinità o la natura, l'avvento delle religioni monoteiste non muta, per molti secoli, simili credenze. Nella Bibbia⁹ numerose sono le narrazioni di epidemie inviate in terra come castighi divini, nel Corano¹⁰ la prospettiva non è molto dissimile. I primi Autori Cristiani a scrivere di epidemie (San Cipriano, Procopio da Cesarea) presentano una visione parzialmente modificata: sono punizioni, prove che gli uomini devono sopportare con pazienza e fermezza, assumendo la fede quale unica terapia¹¹; prospettiva che, in certi ambienti oltranzisti del cattolicesimo d'oltreoceano, abbiamo ritrovato ancor oggi durante la pandemia da COVID-19, amplificata da una violenta campagna contro la medicina «ufficiale», i vaccini e le misure di contenimento adottate.

Tornando alle descrizioni del passato e di come possiamo utilizzare il «materiale» letterario pervenutoci, per comprendere le caratteristiche delle epidemie riportate in

versi o in prosa, sono necessarie alcune ulteriori considerazioni. In un mondo di miti, dei corrucati, uomini tracotanti, superstizioni secolari, la lezione storiografica di Tucidide si pone come una vera rivoluzione narrativa e una lezione per il futuro. Tucidide, «il massimo fra gli storici di Grecia, e di ogni tempo» (San Mazzarino)¹², eliminando ogni connessione causale con il «divino» e «il non umano o naturale», offre della peste di Atene una rappresentazione lucida, realistica, dettagliata; considerato un «semiologo» della storia, della politica e delle società, è tale anche in campo medico, descrivendo segni e sintomi (σημεῖα) dei malati, come singoli sofferenti, come comunità devastata. Il limite, inevitabile, che noi moderni rileviamo nella narrazione Tucididea, e nelle cronache successive di epidemie del passato, è l'impossibilità ad andare oltre il generico concetto di «peste o pestilenza», di assegnare un nome biologico causale a eventi così lontani. Dalla peste di Atene a quelle africana e antonina, e così via, leggendo storie e cronache, anche puntuali, non possiamo discriminare tra vera peste, tifo, febbri emorragiche, vaiolo, e quant'altro! Dobbiamo arrivare alla «peste di Giustiniano» e persino alla «peste nera» medievale per una diagnosi di certezza, mediante prove più robuste (epigrafi, iscrizioni, rapporti di medici contemporanei) e cominciare a ricostruire in un'ottica moderna i quadri clinici del passato.

Nella Tab. 1 abbiamo riportato le caratteristiche delle principali «pesti» e pestilenze, nell'area mediterranea, storicamente documentate, prima della «peste nera» del 1300. I numerosi punti interrogativi nella colonna delle diagnosi presuntive, ribadiscono la difficoltà di comprendere su base scientifica e attuale l'esatta natura biologico-causale di eventi ormai remoti, da fonti letterarie perlopiù incomplete, poco aderenti alla realtà clinica, rimarcando lo jato tra concezioni medico-sanitarie di ieri e di oggi, situazione da cui scaturisce l'esigenza di impiegare nuovi strumenti di indagine.

Prima della peste nera. «Pesti» e pestilenze del passato, nell'area mediterranea, storicamente documentate			
EPIDEMIA	DATAZIONE	DIAGNOSI PRESUNTIVA	FONTI LETTERARIE
Peste di Atene	430 aC	Peste? Tifo ? Sepsi? Rickettsiosi?	Tucidide, Lucrezio
Esercito cartaginese, assedio di Siracusa	395 aC	Morbo (peste?) imprecisato	Diodoro Siculo
Roma e altre regioni dell'impero	79-80 dC	«Pestilenza»	Cronache al tempo di Tito
Peste antonina: da M. Aurelio a Commodo	165-190 dC, diverse ondate	Vaiolo?	Galeno, Dione Cassio (2000 morti/di a Roma)
Africa settentrionale, Roma	250 dC	Vaiolo? Febbre emorragica?	Cipriano, vescovo di Cartagine
Peste di Giustiniano, dall' Anatolia alla penisola Iberica	540-580 dC. Altre ondate fino al 750dC	Peste bubbonica	Procopio di Cesarea, Giovanni di Efeso (decine di milioni di morti), Isidoro da Siviglia, Vittore di Tununa
Epidemie di peste nel mondo islamico ●	VII, VIII secolo dC, almeno 5 epidemie	Peste	Autori e medici arabi

Tab.1. “Pesti” e pestilenze del passato, nell'area mediterranea, storicamente documentate, prima della “peste nera”.

● Epidemie di Peste nel mondo islamico, a partire dall'Egira: la "peste di Shirawayh" (627-628), la "peste di 'Amwas" (638-639), la "peste violenta" (688-689), la "peste delle vergini" (706) e la "peste dei notabili" (716-717).

Antropologia molecolare, paleogenetica, paleomicrobiologia

L'antropologia molecolare è una nuova disciplina che in questi ultimi anni ha avuto un enorme sviluppo grazie all'impiego di tecnologie innovative e, in genetica, di marcatori che permettono analisi sempre più approfondite del DNA antico (aDNA) e moderno¹³. Dall'incontro fra antropologia molecolare, archeologia e paleontologia nascono nuove opportunità di studio su antichi genomi umani, di animali e piante e ominidi estinti. In particolare, l'analisi di aDNA umano permette:

- la ricostruzione della storia naturale e dell'evoluzione della nostra specie;
- lo studio delle relazioni fra *H.sapiens* ed altre specie ominine estinte;
- la ricostruzione del quadro storico e geografico delle migrazioni umane e i

rapporti con altri marcatori di evoluzione: ad es, le lingue;

- l'allestimento di orologi molecolari ed alberi filogenetici;
- il confronto fra dati molecolari e antropologici in tema di antiche o più recenti patologie, soprattutto malattie infettive ed epidemie e la loro ricostruzione storico-socio-sanitaria.

Per “ancient-DNA” (aDNA) intendiamo i residui di materiale genetico che si possono estrarre da numerosi campioni biologici del passato, d'età e stato di conservazione differente. Il caso più frequente è quello del DNA recuperabile da denti, ossa antiche e fossili, proveniente dagli osteociti che vanno incontro ad autolisi post-mortem, i cui acidi nucleici rimangono in parte isolati e protetti in nicchie e lacune nell'ambito della matrice interstiziale calcificata¹⁴. Almeno

teoricamente, aDNA può essere estratto da un'ampia tipologia di campioni: ossa e denti; resti mummificati naturalmente o artificialmente; manufatti; coproliti; campioni inglobati in ambra; preparati istologici paraffinati; campioni secchi o disidratati, conservati in ambienti aridi o musei; campioni umidi (da torbiere) o congelati (da ghiacciai, tundra); suolo e terreni frequentati in passato da uomini e/o animali.

La ricerca di materiale genetico, tanto antico, quanto moderno, riguarda sia il DNA nucleare (nDNA) che il DNA mitocondriale (mtDNA), ognuno con caratteristiche specifiche (Tab. 2), problematiche legate alle diverse fasi del lavoro in laboratorio, campi di applicazione¹⁵.

molta acqua, ossigenati favoriscono la crescita di microrganismi i cui enzimi denaturano gli acidi nucleici; ambienti aridi con caldo secco (deserti), freddo e circolazione di aria gelata (steppe siberiane), scarsa ossigenazione e alta salinità offrono invece condizioni opposte e ottimali alla conservazione. Il termine tecnico che riassume le modificazioni chimiche cui va incontro il DNA, senza i fisiologici meccanismi riparativi di una cellula vivente, è "diagenesi"¹⁶. Le conseguenze sono quantitative e qualitative: fra le prime, la frammentazione della molecola, mentre le principali alterazioni strutturali consistono in: depurinazione, idrolisi dei legami fosfodiesterici, azione di radicali liberi, ossidazioni, deaminazione, dimerizzazione

CARATTERISTICHE	n-DNA	mt-DNA
STRUTTURA	lineare a doppia elica	circolare chiusa, a doppia elica
LOCALIZZAZIONE	nucleare	citoplasmatica
NUMERO DI COPIE /CELLULA	2	elevato, alcune centinaia
DIMENSIONI	3.200.000.000 bp (99,75 % del DNA totale)	16.569 bp (0,25 % del DNA totale)
TRASMISSIONE EREDITARIA	materna e paterna	materna
ASSETTO CROMOSOMICO	diploide	aploide
RICOMBINAZIONE	presente	assente
SEGREGAZIONE	presente	assente
MECCANISMI DI RIPARAZIONE	presenti	assenti
INTRONI E SEQUENZE RIPETUTE	presenti	assenti
TEMPI DI EVOLUZIONE	lenti	brevi
TASSO DI MUTAZIONE	basso: 10-20 < mt-DNA	elevato: 1-2 mutazioni puntiformi/100 nucleotidi/1.000.000 anni
DIFFUSIONE PARENTALE	esclusivo in ogni individuo, tranne i gemelli omozigoti	non esclusivo, ma uguale in tutti i parenti per linea materna
BASI PRESENTI	Nessuna predominanza	residui guaninici nelle catene pesanti, citosinici in quelle leggere
PROBABILITA' DI RITROVARLO IN CAMPIONI DEGRADATI	medio-bassa	elevata
PRINCIPALI MARCATORI MOLECOLARI	polimorfismi di lunghezza: micro e mini-satelliti, SNPs, cr.Y, gene per amelogenina, gene per SRY	HVR1, COII/trna lys
ESEMPI DI DIFFERENZE FRA CODONI	U/GA: codone di stop AUA: codone per isoleucina AGA,AGG: codoni per arginina	U/GA: codone per triptofano AUA: codone per metionina AGA,AGG: codoni di stop
SEQUENZA DI RIFERIMENTO	T2T Consortium, CHM13 (2022)	

Tab. 2. DNA nucleare (n-DNA) e DNA mitocondriale (mt-DNA): caratteristiche.

Numerosi sono i fattori che condizionano la presenza o meno di aDNA in un campione e la sua degradazione, a cominciare da temperatura, umidità relativa, pH, quadro microbiologico dell'ambiente e del sito di conservazione. Habitat caldo-umidi, con

delle pirimidine, reazioni di alchilazione. Altro evento che aumenta le problematiche relative all'analisi di aDNA è la contaminazione del reperto, che riconosce diverse cause:

1. contaminazione biologica, ad opera di microrganismi ambientali, batteri, miceti, protozoi, che sostituiscono il o i genomi antichi presenti nel reperto col proprio in percentuale variabile a seconda dell'età e della carica microbica accumulatasi col tempo;
2. contaminazione da parte degli operatori, sia di un elemento di nuova individuazione, che già studiato e musealizzato. Oggi esistono linee-guida che riguardano reperti vecchi e nuovi in modo da formare barriere tra questi e le diverse figure di tecnici, archeologi, specialisti di varie discipline che vengono in contatto diretto con l'oggetto allo studio;
3. contaminazione attraverso apparecchiature e reagenti di laboratorio: la prevenzione di possibili inquinamenti richiede la sterilità assoluta di macchinari, vetreria, soluzioni, reagenti; l'impiego di cappe sterili; l'adozione di barriere fra operatori da una parte, reperti, macchinari e reattivi dall'altra; la costruzione di laboratori specifici ove siano ben separati gli ambienti dedicati alla fase pre-amplificazione (prelievi, estrazione), dall'amplificazione stessa alle fasi post-amplificazione (clonaggio, sequenziamento).

È il tempo il fattore determinante che condiziona la presenza o meno, la parziale integrità o la frammentazione irreversibile, fino alla disgregazione, del materiale genetico, in un reperto antico; le condizioni di conservazione, i diversi elementi chimici, fisici e biologici sono senz'altro importanti, ma il periodo trascorso fra la fine di una vita e il recupero di quanto fisicamente rimasto rappresenta l'ostacolo principale alla possibilità di condurre indagini su aDNA: dobbiamo preliminarmente affidarci a prove indirette per stimare la reale possibilità di recuperare il materiale genetico. Il rapporto di racemizzazione dell'acido aspartico è un marker affidabile in quanto correla col principale meccanismo degradativo di aDNA: la depurinazione. Se il rapporto D/L Asp è ≤

0.1, si può recuperare aDNA e procedere con l'estrazione e l'amplificazione; se il rapporto è > 0.1 le possibilità di trovare aDNA sono minime o nulle e dunque la procedura dovrebbe essere interrotta. La termogravimetria sfrutta la proprietà di un campione, come ad es. un osso, di perdere componenti differenziate se sottoposto all'azione del calore a diverse temperature: fra 200 e 600° sono "bruciate" le componenti organiche, tra cui gli acidi nucleici.

Nelle Fig. 1 e 2 abbiamo sintetizzato l'algoritmo procedurale per lo studio di aDNA e le diverse fasi della procedura, aggiornate secondo le più recenti linee-guida: le operazioni preliminari (vedi sopra), l'estrazione del DNA, la determinazione quantitativa del numero di molecole di DNA, l'amplificazione, gli steps post-amplificazione, che culminano nel sequenziamento, l'esame e la ricostruzione delle sequenze nucleotidiche^{17,18}.

Mediante le conoscenze e le tecnologie illustrate, sta avendo un considerevole sviluppo una nuova disciplina, la paleomicrobiologia: *"la branca della microbiologia che si occupa della ricerca, dell'identificazione e della caratterizzazione dei microrganismi nei reperti archeologici: in questi campioni il DNA microbico può sopravvivere per quasi 20.000 anni e le più recenti tecniche hanno consentito di effettuare diagnosi di remote infezioni causate da batteri, virus e parassiti. L'analisi molecolare dei patogeni antichi può fornire un valido aiuto per ricostruire l'evoluzione delle epidemie del passato e per perfezionare i più recenti modelli di infezioni emergenti, fornendo quindi un importante contributo allo sviluppo di adeguate misure preventive"* (G. Cornaglia, Verona)¹⁹.

Tutte le grandi epidemie, di ieri e di oggi, specie se provocate da microrganismi nuovi e sconosciuti al sistema immunitario dell'ospite, impattano in modo imprevedibile con questi tanto da modificarne, anche persistentemente, geni e risposte umorali e/o cellulari²⁰. La peste



Fig. 1 e 2. Algoritmo procedurale per la ricerca di aDNA.

nera selezionò nuove varianti geniche, nell'immunità naturale, sia di suscettibilità che di resistenza, ancor oggi attive verso diversi patogeni. H1N1 (Spagnola) determinò un'epidemia influenzale con manifestazioni impreviste e letali provocate da antigeni mutati e sconosciuti. COVID-19 ha evidenziato nuovi aspetti immunitari e microbiologici ancora allo studio. Sono alcuni esempi che sottolineano l'importanza di indagare infezioni ed epidemie di ieri con tecniche molecolari d'avanguardia.

Dal mito, alla storiografia alle...moderne biotecnologie. Il virus H1N1 della «Spagnola»: recupero e ricostruzione

Oggi conosciamo assai bene le caratteristiche molecolari del virus H1N1 responsabile della "Spagnola" (1918-20), grazie alla ricostruzione del suo genoma e di diversi prodotti proteici, dopo averlo recuperato da biopsie di soldati deceduti nel 1918 e da scheletri ben conservati nel ghiaccio o nel permafrost delle vittime di 100 anni fa, perlopiù nativi dell'Alaska o altre zone periarctiche²¹.

È stato dimostrato che il virus dell'epidemia del 1918 era interamente nuovo per l'umanità: da qui l'impatto devastante e imprevedibile con il nostro sistema immunitario, che andò incontro a reazioni e modifiche, in geni cruciali e mediatori della risposta immunitaria innata. Mutazioni di H1 permettevano al virus di aderire ed entrare anche nelle cellule degli alveoli, danneggiandone le pareti e causando copiose emorragie; quattro geni virali specifici (PA,PB1-2,NP) codificavano per l'RNA polimerasi e per varianti proteiche altamente lesive; il gene PB1-F2 favoriva le sovrainfezioni batteriche; infine, NS1 e H1 inibivano l'azione degli interferon e iperstimolavano diversi clusters genici dell'ospite preposti alle reazioni infiammatorie e all'apoptosi, con conseguente esagerato rilascio di citochine proinfiammatorie («cytokine storm») ed esteso danno polmonare²².

«Pesti» dell'antichità

I termini generici di «peste e pestilenza» sono stati anticamente impiegati per indicare qualunque patologia a carattere diffusivo in una popolazione: pertanto né queste etichette, né le descrizioni letterarie, che abbiamo già ricordato, dall'epoca arcaica dei miti, alle successive fasi di una nascente storiografia, ci aiutano ad avanzare ipotesi realistiche sull'esatta natura biologica di quei lontani eventi. Ricordiamo, nel nostro mondo occidentale, e mediterraneo in particolare, tra le pestilenze riportate in letteratura e legate a miti della Grecia arcaica: la peste narrata da Omero, all'inizio dell'Iliade, XIII/XII secolo a.C.; la peste degli «Alcmeonidi», Atene, 630 a.C.; la peste descritta da Sofocle nell'Edipo tiranno, circa 425 a.C.. In un'epoca imprecisata (VIII secolo a.C.?), a Corinto si diffuse un'epidemia accompagnata da sterilità dei campi; in quella circostanza fu un Poseidone offeso e vendicativo a intervenire, in seguito alla contesa tra Melisso e Archia: il primo si suicidò dall'alto del tempio del Dio, il secondo fuggì con i suoi seguaci in Sicilia e fondò una nuova città, Siracusa.

Le principali pestilenze storicamente documentate sono: la peste (o tifo?) di Atene, 430 a.C.; la pestilenza che colpì i Cartaginesi durante l'assedio di Siracusa, 395 a.C.; la peste di Tito, 79/80 d.C.; la peste (o vaiolo?) Antonina, 165-190 d.C.; la peste (o vaiolo? febbre emorragica?) Africana, 250 d.C.; la peste di Giustiniano, VI-VII-VIII secolo d.C.; le epidemie di peste nel mondo islamico, a partire dall'Egira: la "peste di Shirawayh" (627-628), la "peste di 'Amwas" (638-639), la "peste violenta" (688-689), la "peste delle vergini" (706) e la "peste dei notabili" (716-717)⁸. La prima descrizione attendibile di un'epidemia, punto fermo della ricerca storiografica e modello per secoli, è la narrazione di Tucidide della peste di Atene del 430/29 a.C., nel II libro della "Guerra del Peloponneso"⁴: colpì lo stesso autore, uno dei pochi sopravvissuti. La prima attestazione epigrafica in merito ad un'antica, devastante epidemia è un frammento di lapide funeraria rinvenuto a Cordova, con l'iscrizione: «*ab inguinali peste obiit aera DCXLVII*», morto per infezione all'inguine (un bubbone linfoghiandolare?) nell'anno 647 dell'era ispanica». Trattasi dell'unica testimonianza epigrafica relativa alla «peste di Giustiniano», che imperversò in tutta l'area mediterranea dal 540 al 750 d.C., in più ondate²³.

La "peste di Atene": inquadramento storico, narrazione di Tucidide, indagini attuali per comprenderne l'agente patogeno causale

Esordì nel 430 a.C., l'anno della guerra del Peloponneso e colpì Attica e Mediterraneo orientale, tornando in altre 2 ondate, 429 e 427/6 a.C.. L'infezione entrò in Grecia presumibilmente con le navi, le merci e i viaggiatori contagiati provenienti da Egitto, Etiopia e Libia, ove già imperversava, nel porto del Pireo e da lì all'interno delle «lunghe mura» in città, sovraffollata per i contadini fuggiti dalle campagne circostanti invase dagli Spartani e in condizioni igieniche disastrose. 75.000, secondo stime ovviamente presuntive, furono i morti nella sola città: fra di essi, Pericle e 2 suoi figli,

mentre Tucidide, pur contagiato e ammalato, guarì: pertanto la sua narrazione, inserita nella monumentale «*Guerra del Peloponneso*», resa pubblica pochi anni dopo, deriva dall'osservazione di un testimone diretto e coinvolto. Tucidide ha lasciato di questi eventi un resoconto puntuale, lucido, affidabile; ritenuto un «*semiologo*» in storiografia, politica e sociologia (fondamentali le descrizioni delle ricadute sociali dell'epidemia e dello sfascio della comunità civile), si dimostra tale anche nella narrazione, oggi diremmo «clinica» di segni e sintomi, in assenza di altri riscontri di pertinenza dei medici, travolti anch'essi e inermi di fronte al male. Un male che, per la prima volta nell'antichità, viene illustrato oltre e senza un presunto intervento divino²⁴.

Riportiamo il brano in cui il «semiologo» Tucidide descrive i sintomi della malattia. «...*le persone erano dapprima colpite da un forte calore alla testa, con arrossamento e infiammazione agli occhi: le parti interne, gola e occhi, erano subito rosso sangue, e ne emanava un fiato irregolare e maleodorante. Sopraggiungevano poi starnuto e raucedine, e in non molto tempo la malattia scendeva al petto con forte tosse. Se giungeva alla bocca dello stomaco, lo rivoltava e ne derivavano evacuazioni di bile di tutte le specie nominate dai medici, e questo determinava una sofferenza enorme. La maggior parte fu colta da conati di vomito a vuoto, che causavano spasmi violenti, in alcuni casi dopo che queste evacuazioni erano cessate, in altri molto più tardi...La morte sopraggiungeva tra il 7° e il 9° giorno, in malati in preda ad un'arsura che consumava le viscere ed elevata temperatura interna del corpo...ma anche dopo ulteriori giorni di sofferenze, in cui comparivano insonnia, diarrea liquida, ulcere interne e alle estremità, mani, piedi e genitali*». Quattro secoli dopo, nel «*De rerum natura*», Lucrezio ne darà una descrizione sostanzialmente simile, ancor più drammatizzata negli esametri in cui l'opera è composta per illustrare e giustificare l'ortodossia epicurea.

In sintesi, riportiamo i risultati, ancora preliminari, relativi alle applicazioni delle moderne biotecnologie per la ricerca di aDNA e le ipotesi che ne sono scaturite. Nel 2005 è stato estratto aDNA microbico dalla polpa dentale di denti recuperati dal cimitero del Ceramico ad Atene, di scheletri datati alla metà del V secolo a.C.. I defunti erano stati deposti in fosse comuni e non presentavano segni di lesioni o violenza sulle ossa. Protagonista della scoperta è stato l'archeologo M. Papagrigorakis. Le sequenze identificate sono pertinenti al genoma dei batteri della febbre tifoidea (*Salmonella typhi*)²⁵. In seguito, altri ricercatori hanno contestato questi risultati, evidenziando difetti metodologici nella procedura seguita per lo studio del DNA dei reperti del Ceramico. Rimane questa ad oggi, pur nei suoi limiti, l'unica indagine pubblicata di antropologia molecolare relativa alla peste di Atene del 430 a.C.. Autori di lingua inglese, quali A.W. Gomme e D. Durack, analizzando criticamente i sintomi descritti da Tucidide, in particolare quelli terminali, propendono per il tifo esantematico²⁶. Di recente, basandosi anche sul testo di Lucrezio, è stata avanzata l'ipotesi di una causa virale, tipo Ebola o Marburg, anche per la provenienza africana. L'identificazione basata sul aDNA è limitata dall'impossibilità, per alcuni patogeni, di recuperare impronte genetiche dopo millenni da reperti archeologici con le tecniche attuali: tra questi, i virus succitati. L'individuazione precisa dell'agente patogeno della peste di Atene, e di altre epidemie del passato, potrebbe non essere più attuabile.

La "peste nera"

Dal 1300 in poi, è stata probabilmente l'epidemia più devastante, in epoca storica, dell'umanità; al seguito di navi mercantili provenienti dal Mar Nero, a partire dal 1347, si diffuse rapidamente in Europa, medio-oriente e Africa settentrionale, uccidendo almeno 50 milioni di persone e imperversando in successive ondate anche nei secoli successivi. Famose le descrizioni

che ne fecero Petrarca e Boccaccio. Mentre abbiamo ricostruito le vie di diffusione della peste, dapprima terrestri, dall'Asia verso occidente attraverso i principali percorsi commerciali (ad es., la via della seta), e poi marittimi, perlopiù dai porti della Crimea a quelli del Mediterraneo, la sua esatta origine, da una zona imprecisata dell'Asia centrale, è rimasta a lungo un mistero: una serie di ipotesi mai del tutto confermate, che hanno visto la pandemia, passata alla storia come "peste nera", prendere il via ora dalla Cina, ora dal medio-oriente. Un nuovo studio sembra chiudere definitivamente la querelle, indicando la sua vera origine nel Kirghizistan, nella zona attorno al lago Issyk-Kul (o Isik-Kol). Qui, 140 anni fa, vennero scoperte sepolture multiple con iscrizioni che facevano riferimento ad una pestilenza misteriosa. Oggi è stato recuperato aDNA microbico da quelle ossa, che ha confermato la presenza del genoma di *Y.pestis*, peraltro di un ceppo accostabile a quelli oggi presenti nella stessa area e in zone limitrofe dell'Asia centrale: da lì dunque sarebbe partita la più grande epidemia del passato²⁷. Lo stesso ceppo è stato ritrovato in ossa di deceduti per la peste del '300 in Medio-oriente, Italia e Inghilterra.

Paleomicrobiologia e antichi casi di malaria

Per quella che, da millenni, è la più diffusa parassitosi umana, tanto da divenire endemica in diverse aree del mondo e rappresentare ancor oggi una delle maggiori cause di morte, sia nell'infanzia, che in età adulta, sono stati condotti numerosissimi studi sulla sua storia e coevoluzione con la nostra specie. Conosciamo pertanto in quali epoche una situazione endemica si è trasformata in vera e propria epi/pandemia, riducendo drammaticamente l'assetto demografico di interi territori, e condizionando situazioni politiche, economiche e sociali, sì che parliamo di "rivoluzioni o cambiamenti storici epocali". Riportiamo pertanto due esempi ben documentati, ora anche molecularmente e

geneticamente, di eventi del passato in cui la malaria assunse un ruolo determinante.

"Il crepuscolo genetico" della XVIII dinastia faraonica (1543-1292 a.C.)

Così è stata definita la conclusione non solo di una delle più lunghe dinastie (250 anni), ma di uno dei periodi più oscuri dell'antica storia egiziana; le indagini molecolari e antropologiche condotte sulle mummie reali, re, regine, congiunti, hanno innanzitutto rivelato precisi, e spesso ignoti, gradi di parentela, quale ad esempio il rapporto padre-figlio fra Akhenaton/Amenofi IV e Tutankhamun (mentre Nefertiti, principale sposa reale del primo, non fu la madre del secondo), nonché una serie di situazioni patologiche che ci aiutano a comprendere gli eventi di 33 secoli fa (per ulteriori dettagli, già pubblicati, vedi: Belli F.¹⁴).

Tutankhamun era affetto, come la maggioranza dei membri della famiglia, da malaria e diverse patologie congenite²⁸: morbo di Köhler, sindrome di Freiberg-Köhler con necrosi asettica ossea che contribuirono, l'una e le altre, a iposviluppo e immunodeficit: quest'ultima è situazione tipica di un'infezione malarica persistente, da ripetute recidive multiple e da ceppi differenti. Il giovane faraone, che poteva camminare solo con l'ausilio di bastoni, morì intorno ai 18 anni in seguito ad una grave ferita suppurata riportata ad una gamba durante una battuta di caccia. Con la moglie-sorella generò solo feti morti. Numerose patologie osteoarticolari sono state ritrovate nella maggioranza delle mummie reali; Akhenaton e altri soffrivano di sindrome di Marfan. Ritenendosi divini e incontaminabili, gli ultimi rappresentanti della dinastia si unirono solo fra di loro trasmettendosi diverse patologie congenite e non divenendo incapaci di generare una progenie sana.

Per quanto riguarda la malaria, nella mummia di Tutankhamun, dei suoi nonni materni, Yuja e Tuya, di altri collaterali, è

stato trovato aDNA di *P.falciparum* (positività per 1 o più geni fra: STEVOR, AMA1, MSP1). Il riscontro di 2 alleli diversi, MAD20 e RO33 del gene MSP1, nei campioni di Tutankhamun e di altri, depone per infezioni multiple e ripetute da parte di ceppi differenti del parassita²⁹. Oggi come ieri, nelle zone a endemia malarica, le infezioni multiple sono la norma: molteplici ceppi differenziati circolano in aree e stagioni diverse. Per quanto riguarda il ruolo della malaria come causa di morte di questi personaggi reali, ovviamente non vi sono prove definitive, ma sappiamo che coloro i quali superavano i 50 anni, sviluppavano una robusta immunità verso il parassita, con cui potevano convivere in simbiosi e quiescenza dell'infezione. Al contrario nei giovani la malaria era un'importante causa di morte: nel faraone, già debole e defedato per le altre patologie, l'infezione deve aver avuto un decorso maligno e contribuito alla sua fine prematura, insistendo su un substrato di defedamento e immunodeficit; e di malaria perirono anche altri membri giovani della casa reale. In definitiva, a determinare la fine della dinastia fu, dal punto di vista biologico, il mix di malattie infettive (malaria), patologie congenite ereditarie, specie osteoarticolari, la stretta e vincolante endogamia familiare.

La caduta dell'impero romano e la (ri)diffusione della malaria in Italia

Il III sec d.C. registra una serie di epidemie (peste, vaiolo) e il ritorno, diffusamente, della malaria in Italia: eventi che coincidono con il declino della Roma imperiale, anche sul piano socio-sanitario, e segnato dall'anarchia militare, dalle invasioni barbariche, dall'indebolimento del tessuto economico. Declino che si farà definitivo, dopo un ultimo risollevarsi delle sorti della struttura imperiale ormai agonizzante, nel IV secolo, all'inizio di quello successivo, con l'abbandono di Roma nel 402 da parte degli imperatori. Come sempre accade nella storia, la fine di un esteso potere politico coincide anche con una globale decadenza

culturale, anche in campo scientifico: si perse infatti il patrimonio di conoscenze mediche e ingegneristiche (tutela del territorio, regolamentazione delle acque, di cui i popoli italici, gli Etruschi prima, i Romani poi, furono maestri specie in Italia centrale) ereditate dagli antichi³⁰. Là dove sorgevano «domus rusticae», che si prendevano cura delle campagne, ora tornano paludi, acquitrini e...zanzare, quindi le febbri malariche. Nel V secolo, teatro di gravi sconvolgimenti politici, l'epidemia malarica si diffonde in molte parti della penisola italiana, anche nella stessa Roma, che in uno stato di degrado urbano e sociale, subisce continue piene del Tevere, che coinvolgono, a nord, anche le campagne umbro-laziali. Il *P.falciparum*, fino all'VIII secolo, progressivamente si diffonde fino alle zone di Ferrara e Ravenna, al delta del Po, alla Laguna Veneta, ai piedi delle Alpi. Tutte le epidemie sono favorite dalle invasioni barbariche, dalle guerre, dalle carestie, dai disboscamenti e impaludamenti, dall'abbandono dei campi³¹.

La testimonianza che riportiamo riguarda gli studi molecolari, invero ancora preliminari, condotti sui reperti del sito archeologico di Poggio Gramignano, ai piedi della collina ove sorge la cittadina di Lugnano in Teverina, nel cui museo sono conservati scheletri di infanti e resti di una villa romana trasformata in necropoli, non lontano dall'odierno lago di Alviano e dal fiume Tevere, zona depressa e anticamente parte di una vasta area paludosa.

La necropoli dei bambini di Poggio Gramignano, di epoca tardo romana, consiste in decine di sepolture che sono state datate intorno alla metà del V secolo (anche se probabilmente fu utilizzata per altri 3/4 secoli) e riguardanti esclusivamente corpi di bambini (perlopiù neonati) e feti abortiti. Numerosi indizi suggeriscono che le morti si consumarono tutte in pochi anni, circostanza che ha indirizzato verso l'ipotesi di un'epidemia: ci troviamo verosimilmente di fronte ad una delle prime evidenze

archeologiche della malaria. La mancanza di segni di cristianità nelle sepolture, e al contempo la presenza di simboli pagani, induce a ritenere che la zona pertinente la valle del Tevere fra Umbria e Lazio fosse abitata da popolazioni ancora profondamente permeate da una religiosità pagana. Possiamo indicare, quale unico segno riferibile ad un possibile influsso della spiritualità cristiana, proprio il rito di sepoltura di bambini così piccoli, usanza praticamente sconosciuta nel mondo romano precristiano. Gli scavi presero il via negli anni 1988-92 ad opera dell'équipe di D. Soren³² dell'Università di Tucson, Arizona, che individuò una necropoli ben organizzata e utilizzata dal V secolo; le sepolture sono state rinvenute all'interno di una villa romana di età augustea, costruita intorno al 15 d.C. ma già in rovina dal III secolo, per la subsidenza di un suolo acquitrinoso e anche a causa del peso della costruzione, la quale era articolata in una vasta area di oltre 1800 m², una vera «domus rustica»³³. Gli ambienti interni adibiti successivamente a necropoli erano sostanzialmente 3, più 2 minori, con le ciste o gli inumati disposti in ordine lungo le pareti. Tra i sistemi di sepoltura utilizzati vi era quello «a cista o a *enchytrismos*»: i corpi, in posizione raccolta, furono inseriti (*incistati*) all'interno di contenitori, anfore riadattate allo scopo. Alcuni corpi furono semplicemente inumati e collocati sotto frammenti di anfore o tegole provenienti dalla villa in rovina³⁴.

Negli ultimi anni i piccoli scheletri (ossa, denti) sono stati sottoposti a indagini di antropologia molecolare, paleogenetica e paleomicrobiologia, con le tecniche più aggiornate, indagini tutt'ora in corso, parzialmente pubblicati, per cui riportiamo solo alcuni dati preliminari.

Le ossa dei bambini, con una struttura a nido d'ape, mostrano chiari segni di anemia, caratteristica che ha fatto pensare, quale possibile causa dei decessi, alla malaria. I dati paleopatologici hanno corroborato l'ipotesi

che l'accumularsi di tante morti infantili in un breve arco di tempo sia imputabile alla malaria che in quel periodo e in quel territorio ebbe una marcata recrudescenza. Ciò ha stimolato successivi studi sul aDNA, umano e microbico, sui reperti di Gramignano. Ossa e denti, analizzati presso l'*Institute of Science and Technology* di Manchester e il *Dept. of Evolution, Genomics and Systematics* di Uppsala, hanno rivelato la presenza inequivocabile di sequenze di aDNA e rRNA relative e specifiche di *P.falciparum*³⁵. La necropoli di Poggio Gramignano è pertanto, ad oggi, la più antica testimonianza su base genetica e molecolare della penetrazione, nell'area mediterranea, di *P.falciparum*, un evento epidemiologico che avrà notevoli ripercussioni sulla storia europea, e italiana, in particolare, anche nei secoli successivi.

Tuttavia, la (ri)diffusione e la recrudescenza della malaria che colpì così duramente i bambini della Val Tiberina, contemporaneamente potrebbero (il condizionale è d'obbligo) aver protetto l'Italia, abitanti e testimonianze romane, dalla distruzione, interferendo nelle scelte di Attila, che nel 452 rinunciò repentinamente al suo proposito di calare su Roma e, dal suo accampamento presso il Po, tornò con rapidità in patria (odierna Ungheria); una decisione di grande valenza storica, che non trova ancora una spiegazione univoca tra gli studiosi. Conosciamo un preciso resoconto letterario riguardo l'insalubrità delle zone dell'Italia centrale che stiamo descrivendo: in quegli anni Sidonio Apollinare³⁶, poeta, vescovo di Clermont-Ferrand, funzionario imperiale e poi santo, percorse l'Italia da Ravenna a Roma. Nel suo viaggio attraversò proprio i luoghi insalubri dell'Umbria, dell'Etruria e del bacino del Tevere, fino a Roma, lasciandoci una testimonianza scritta degli effetti delle febbri e degli accessi di sete insaziabile, evidenti sintomi malarici, che colpivano gli abitanti di quei luoghi. Le "*Leges novellae divi Valentiniani*" (V secolo)³⁷ riportano come

fatto certo che, tra i motivi che determinarono la rinuncia di Attila, vi fosse l'imperversare di una non meglio precisata pestilenza, progressivamente mentre attraversava l'Italia, nel suo esercito, tant'è che ne fu decimato. E sappiamo che più si scendeva a sud, verso Roma, più la situazione peggiorava, notizia che agli Unni fu di certo riportata. È possibile, secondo D. Soren, collegare questa cronaca al resoconto epistolare di Sidonio, e concludere che quella pestilenza non fosse altro che malaria.

Per concludere, tra storiografia e...commedia

Lasciamo la conclusione alle parole di E. Stolfi³, docente di storia e diritto delle antichità greco-romane, che sottolineano l'importanza e il significato ancora attuale di rivolgere la nostra attenzione a mondi culturali che potrebbero apparire ormai obsoleti, e che invece hanno ancora molto da insegnarci: un punto di partenza anche per applicare e interpretare i risultati delle più moderne biotecnologie, un substrato di conoscenze imprescindibile. *«Abbiamo ancora bisogno degli antichi?... quelle pagine remote non cancellano la ricchezza di suggestioni che ci insegnano... anche le epidemie non sono altro che storia, dell'uomo e dell'ambiente in cui vive. Uno dei suoi capitoli più dolorosi e ricorrenti...addentrandoci nella loquace inquietudine di quei testi, sicuramente non ce ne rende immuni...ci aiuta a capire. Educa a interrogare criticamente il nostro tempo, a saperlo guardare da fuori senza rimanere succubi del contingente. Del resto, a che altro dovrebbe servire la STORIA?»*.

Dopo aver descritto tanti lutti e rovine portati nel corso della storia da epidemie così devastanti, che ancor oggi ne studiamo caratteristiche e particolari, terminiamo con una nota più leggera, legata alla tipica commedia all'italiana, "nazional-popolare". Le epidemie del passato erano designate con diversi termini: peste, pestilenza, morbo, malattia, castigo divino, etc. I Greci parlavano

spesso di «Νοῦσος κακή», letteralmente «malo morbo», espressione mai usata nella nostra letteratura, né colta, né popolare, ma che riappare a metà '900 sulla bocca di uno dei più «coraggiosi» eroi della nostra commedia: *«lo malo morbo che insozza, contagia e puzza: la peste!»* (Brancaleone da Norcia, dal film: "L'armata Brancaleone", di M. Monicelli)³⁸.

BIBLIOGRAFIA

1. Omero. Iliade. Traduzione di Rosa Calzecchi Onesti. Torino: Einaudi, 2014.
2. Sofocle. Edipo re - Edipo a Colono. Traduzione di R. Montanari. Milano: Frassinelli, 1997.
3. Stolfi E. Come si racconta un'epidemia. Roma: Carocci, 2021.
4. Tucidide. La guerra del Peloponneso. A cura di Luciano Canfora. Traduzione di Pietro Sgroj. Roma: Newton Compton, 1996.
5. Lucrezio TC. De rerum natura. A cura di Ugo Dotti. Milano: Feltrinelli, 2015.
6. Manzoni A. I Promessi sposi. A cura di Enrico Ghidetti. Milano: Feltrinelli, 2003.
7. Ippocrate. L'arte della medicina. A cura di Carlo Carena. Torino: Einaudi, 2020.
8. Kenny C. La danza della peste. Torino: Bollati Boringhieri, 2021.
9. Cosmacini G. Medicina e mondo ebraico. Bari: Laterza, 2001.
10. Il Corano. A cura e traduzione di Hamza Roberto Piccardo. Roma: Newton Compton, 2015.
11. Cosmacini G. L'arte lunga. Bari: Laterza, 2001.
12. Mazzarino S. Il pensiero storico classico. Bari: Laterza, 1965.
13. Belli F. Conoscenze biomediche convenzionali e indagini di laboratorio innovative in paleoantropologia. Policlinico Sez Med 2011; 118: 1-22.
14. Belli F. Geni, storia, evoluzione. Roma: Aracne, 2015.
15. Caramelli D, Lari M. Il DNA antico. Metodi di analisi e applicazioni. Firenze: Pontecorboli, 2006.
16. Caramelli D. Antropologia molecolare. Manuale di base. Firenze: University Press, 2009.
17. Cooper A, Poinar HN. Ancient DNA: do it right or not at all. Science 2000; 289: 1139-54.
18. Pääbo S. Ancient DNA extraction, characterization, molecular cloning and

- enzymatic amplification. PNAS 1989; 86: 1939-43.
19. Drancourt M, Barbieri R, Cornaglia G, et al. Did Caravaggio die of *Staphylococcus aureus* sepsis? *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 1178.
 20. Ledford H, Barreiro L, Poinar H. Bubonic plague left lingering scars on the human genome. *Nature* 2022; doi.org/10.1038/d41586-022-03298-z.
 21. Reid AH, Taubenberger JK. The origin of the 1918 pandemic influenza virus: a continuing enigma. *J Gen Virol* 2003; 84: 2285-92.
 22. Stevens J, Taubenberger JK, Wilson I et al. Structure of the uncleaved human H1 hemagglutinin from the extinct 1918 influenza virus. *Science* 2004; 303: 1866-70.
 23. Percivaldi E. La peste in una lapide. *ARCHEO* 2023; 455: 48-61.
 24. Canfora L. Teorie e tecniche della storiografia classica. Luciano, Plutarco, Dionigi, Anonimo su Tucidide. Bari: Laterza, 1974.
 25. Papagrigorakis MJ, Yapijakis C, Synodinos PN, Baziotopoulou-Valavani E. DNA examination of ancient dental pulp incriminates typhoid fever as a probable cause of the Plague of Athens. *Int J Infect Dis* 2006; 10: 206-14.
 26. Gomme AW, Andrewes A, Dover KY. An historical commentary on Thucydides. Oxford: University Press, 1981.
 27. Callaway E. Ancient DNA traces origin of Black Death. *Nature* 2022; 606: 635-6.
 28. Awass Z, Yehia Z, Gand MD, et al. Ancestry and pathology in king Tutankhamun's family. *JAMA* 2010; 303: 638-47.
 29. Markel H. King Tutankhamun. Modern medical science and the expanding boundaries of historical inquiry. *JAMA* 2010; 303: 667-8.
 30. Carandini A, Cambi F. Paesaggi d'Etruria: valle dell'Albegna, valle d'Oro, valle del Chiarone, valle del Tafone. Roma: Edizioni di Storia e Letteratura, 2002.
 31. Sallares R, Bouwman A, Anderung C. The spread of malaria to southern Europe in antiquity: new approaches to old problems. *Medical History* 2004; 48: 311-28.
 32. Soren D, Fenton T, Birkby W. The late Roman infant cemetery near Lugnano in Teverina, Italy: some implications. *J Paleo-osteology* 1996; 16: 13-42.
 33. Soren D, Soren NA. Roman villa and a late Roman infant cemetery: excavation at Poggio Gramignano Lugnano in Teverina. Roma: L'Erma di Bretschneider, 1999.
 34. Soren D. Can archaeologists excavate evidence of malaria? *World Archaeology* 2003; 35: 193-209.
 35. Database of National Center of Biotechnology Information. Basic Local Alignment Search Tool. www.ncbi.nlm.nih.gov.
 36. Kelly G, van Waarden J. The Edinburgh Companion to Sidonius Apollinaris, Edinburgh: Edinburgh University Press, 2020.
 37. Heather P. La caduta dell'Impero romano. Milano: Garzanti, 2006.
 38. Franceschini F. Age-Scarpelli-Monicelli: L'armata Brancaleone. La sceneggiatura. Livorno: Erasmo, 2016.
- Prof. Francesco Belli, Accademico, già Dirigente Medico Microbiologia e Virologia, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma; già Docente Immunologia C.d.L. Biotecnologie, "Sapienza" Università di Roma.
- Per la corrispondenza: f.belli11@virgilio.it

La nota di Dio: musicoterapia all'Ospedale Santo Spirito in Saxia dal 1500 al 1700

R. Giordano

L'Ospedale di Santo Spirito in Saxia a Roma venne fondato da Papa Innocenzo III (sulle rovine della casa di Agrippina major, madre di Caligola e moglie di Germanico, e della Schola Saxonum creata nel 727 da Ina del Wessex, re dei Sassoni per ospitare i pellegrini inglesi). Avuta la donazione dal Re Giovanni Senza Terra, il Papa affidò la direzione del nuovo ospedale a Guido di Montpellier, cavaliere francese, templare, creatore dell'ordine dei Confratelli Ospedalieri. Da allora, anno 1198, l'arcispedale diventa il nosocomio ufficiale dei Papi e la sua storia va di pari passo alle attività musicali che in esso si svolgevano. Il Santo Spirito è stato protagonista di una esperienza importante di MUSICOTERAPIA, e nell'ospedale si è utilizzata la musica anche a scopo terapeutico da sempre, ma in particolare nel periodo tra il 1540 circa ed il 1737 (ma non si può dimenticare già alla fine del Trecento l'attività di Zacara da Teramo).

La Musicoterapia

La storia di questa esperienza della musica usata come supporto terapeutico nello storico Ospedale Romano dei Papi è eccezionale, assolutamente innovativa ed in grande anticipo sui tempi! Alla metà del Cinquecento viene posizionato nel centro delle Corsie Sistine dell'Ospedale Santo Spirito in Saxia (corsie così chiamate perché fatte realizzare da Papa Sisto IV) un grande organo, pare su proposta di S. Filippo Neri. Organo che era ancora attivo fino alla seconda metà del Settecento. Inoltre un suonatore di flauto presente nel bellissimo affresco sulla parete della Sala del Commendatore opera dei fratelli Zucchi, ci ricorda che, per esempio, nello stesso ospedale si suonavano strumenti a fiato nelle zone dedicate al parto e all'allattamento dei neonati. Ed ancora i suonatori dipinti nel

Liber Regulae Sancti Spiritus (della fine del Trecento), musicisti di piva e di mandola, nonché cantori, confermano che in questo nosocomio venivano usati regolarmente altri strumenti musicali anche nelle zone destinate all'assistenza.

Qualche altra osservazione. Ho ricordato che nel dipinto che si trova nel palazzo del Commendatore e che riproduce una scena di allattamento dei piccoli abbandonati, c'è un personaggio, che a prima vista potrebbe anche essere un pastore ciociaro il quale suona il flauto. Musica in questo caso usata per rilassare le nutrici e così facilitare l'uscita del latte, ed avere un effetto benefico nei bambini, anche propiziatorio del sonno. Dove era posizionato l'organo nelle Corsie Sistine? Esattamente davanti all'altare di San Giobbe, la data di installazione dovrebbe essere il 1546, e l'inaugurazione dovrebbe essere avvenuta più o meno in contemporanea a quella dell'organo installato nella chiesa attigua di Santa Maria in Saxia, organi ambedue costruiti da Nicola da Cremona.

Il periodo d'oro di queste attività è stato senz'altro il Seicento. Nel 1737 vennero chiuse la cappella musicale (aperta intorno al 1550) e la stamperia per spartiti, ed abolita la processione in musica delle Zitelle. Invece l'organo delle corsie è stato rimosso e distrutto all'inizio dell'Ottocento, dopo anni di inattività. Ecco perché, quando mi sono occupato di questo recupero culturale e musicale, ho creato come titolo emblematico per il progetto quello di *Baroque Health Music*. Progetto nel quale sono stato supportato da molti artisti ma in particolare da Vito Ranucci ed Alessandro Gwis. Le elaborazioni musicali di cui si parla in questa relazione sono state pubblicate in un disco dall'editore CNI (Compagnia Nuove Indie, 2019) col titolo "*Baroque Music Health*". E

sicuramente l'ascolto delle musiche sono il perfetto completamento alla lettura di queste mie note scritte.

Emblematica di questa funzione di musicoterapia dell'organo del Santo Spirito è una testimonianza dell'epoca che ho ritrovato che racconta che, quando si avvicinava la sera ed i fantasmi della sua Depressione e Melanconia si facevano più intensi, il grande Francesco Borromini veniva qui in corsia, ascoltava la musica, e ne riusciva rasserenato.

I Musicisti

Molti sono i compositori importanti che hanno lavorato in quel periodo per l'Arciconfraternita del Santo Spirito a Roma, utilizzando composizioni di repertorio ma anche creando musiche originali da far ascoltare ai malati ricoverati nelle corsie Sistine: Pierluigi Da Palestrina, Gregorio Allegri, Virgilio Mazzocchi e Marco Marazzoli, Francesco Foggia, Giovanni Guidi, Orazio Benevoli, Ercole Pasquini, Vincenzo de Grandis, Cesare Zoilo, Pietro Paolo Paciotto, Gian Francesco Anerio, sono alcuni tra i più importanti. È stato possibile per l'Ospedale, creato da Papa Innocenzo III, e ampliato successivamente, dopo un periodo nero corrispondente a quello avignonese, dai papi Eugenio IV e Sisto IV, avere degli Artisti così prestigiosi perché molto spesso venivano assunti per comporre la musica nella Basilica di San Pietro e poi si trovava l'accordo con un piccolo plus anche per il vicino Santo Spirito. Ovviamente parliamo in particolare del periodo Barocco, ma anche prima, se pensiamo come ho accennato per esempio a Zacara da Teramo. Quindi in questo Ospedale, per lungo tempo l'Ospedale più grande d'Europa, si faceva musica per l'educazione dei putti, per le nozze delle giovani ospitate, ma anche, e specialmente, si ascoltava musica nelle corsie per dare conforto ai malati, una vera musicoterapia atta ad alleviare le sofferenze degli infermi affinché *"cum subinde modulato cantu recreantur infirmi dum cibus sumunt"*.

L'insegnamento ai putti ed ai ricoverati era curato da un *"magister musicae,"* assunto a questo scopo; venivano poi chiamati a suonare nelle varie ricorrenze molti altri musicisti. Per fare un esempio, un mandato del 1629 presente negli archivi, ci conferma la *"scrittura contrattuale"* ed il pagamento ad un Leonardo del violino, ad un Antonello del violino, ad un Giuseppe della thiorba, etc. Tra quelli che hanno insegnato, composto e suonato sia per la chiesa che per gli ammalati voglio ricordare Ercole Pasquini, che compose anche per l'ascolto in corsia toccate, fughe, mottetti (1604) originali, Gerolamo Frescobaldi, più volte tra il 1621 ed il 1628 maestro di musica al Santo Spirito, e Giovan Francesco Anerio (1567-1630) sotto contratto dal 1605 al 1619, periodo in cui compose il suo importante *"Teatro armonico spirituale"*. Infatti pubblica esattamente nel 1619, anno della fine del suo contratto col Santo Spirito, il Teatro Armonico, una raccolta di madrigali spirituali destinati ad essere eseguiti durante gli Esercizi oratoriali. Il nome stesso della raccolta suggerisce l'idea di un'esecuzione in forma drammatica, e marca la differenza tra questa produzione dell'Anerio e la vasta produzione di laude oratoriali che la precedono e le si affiancano. La maggioranza dei testi del Teatro Armonico Spirituale sono a struttura dialogica con spunti drammatici. Ancora tra gli altri musicisti attivi al Santo Spirito ricordiamo Cesare Zoilo, Gregorio Allegri impegnato dal 1628 al 1630, il quale poi dal 1629 fu inserito anche come cantore nella cappella Giulia in Vaticano, dove compose il famoso *"Miserere"*; Orazio Benevoli (1630-1638) per l'organo, autore della *"Messa salisburghese"*, e di *"Christus factus est"*, punto estremo della parabola dello stile policorale, protagonista degli ultimi grandi tentativi di adattare lo stile da cappella alla nuova sensibilità del gusto; Bastiano Manenti, Bernardo Caffi (1688-90), Ercole Bernabei; Pompeo Canniciari, presente al Santo Spirito per un lungo periodo dal 1694 al 1709; Giacomo Carissimi famoso per i suoi Oratori

musicali. Va ricordato infine Florido De Silvestris, maestro di cappella di Santo Spirito in Saxia e cantore basso per un lungo periodo, circa dieci anni, e Paolo Papino, anche lui canonico regolare e Maestro di Cappella.

Bernardino Cirillo

Le notizie ed i contratti per i musicisti al Santo Spirito si fermano all'anno 1737, anno in cui sappiamo che fu soppressa la cappella musicale dal cardinale Porzio. L'organico venne ridotto, non si fece più musicoterapia nelle Corsie Sistine, e restarono in organico solo 4 cappellani per il canto normale in chiesa con riduzione anche delle docenze alle ragazze.

Purtroppo l'archivio, eccezionale per qualità e quantità, delle composizioni musicali venne disperso e ben poco ne è rimasto ancora facilmente rintracciabile. Ma va ricordato che, oltre a tutte queste attività musicali che abbiamo appena elencato, l'Ospedale fu anche una fucina di "innovazione musicale", contribuendo alla rivoluzione di Pierluigi da Palestrina e non solo. Sono molto interessanti due lettere ritrovate negli archivi della Biblioteca Lancisiana scritte da Bernardino Cirillo, che fu Commendatore (cioè Direttore) del Santo Spirito dal 1555 al 1575, al quale si deve l'ampliamento della struttura con la costruzione del Palazzo del Commendatore. Famosa è una lettera in cui Cirillo auspica e teorizza una rivoluzione musicale tutta italiana, in anticipo sui tempi, ipotizzando una musica lontana dagli elementi profani e fortemente emozionale, ma senza tornare necessariamente al Gregoriano, cioè alla musica del passato recente. Ma ipotizzando un ritorno alla vera musica Antica. Quella che arrivava davvero ad emozionare nell'intimo e senza ambiguità testuali. Un'altra lettera molto interessante di Cirillo è sulle tendenze e sui quattro generi musicali a cui ispirarsi, quello del furore, quello della serenità, quello della commozione equilibrata e quello della sofferenza emotiva. Questa bellissima lettera a lungo inedita, indirizzata al cavaliere

Ugolino Gualteruzzi la trovate pubblicata in questo volume (nelle pagine seguenti). In questa Cirillo va oltre, segnalando (e condannando) nella musica contemporanea, rispetto a quella degli antichi (greci e romani in particolare) una maggiore freddezza collegata all'eccessiva tecnica senza anima, e, come accennavo, con un utilizzo fuorviante (e talvolta inopportuno) anche dei testi...

Lettera di Cirillo sulla musica

Dall'epistolario di Bernardino Cirillo, commendatore del Santo Spirito, custodito nella Biblioteca Lancisiana. Lettera "Sulla musica di oggi":

Al Cavaliere Ugolino Gualteruzzi, Sono molti anni ch'io ho avuta la mente pregna d'un concetto che per non averlo mai saputo esprimere, m'ha quasi stroppiata la fantasia. Ora son deliberato al fatto di non volerlo più nel cervello, et, come so et posso, intendo dipingervelo in questa carta, con disegno, et speranza, che voi habbate a leggervi molto più di quel che vi scriverò, e che con la discreta interpretazione vostra abbiate a dare forma al pensier mio, poiché non so, né posso compitamente farlo io, ma solo abbozzarlo. Hora la cosa è questa.

La MUSICA presso quelli buoni antichi sapete quanto fu arte sopra le bellissime la più bella. Con la quale facevano maggiori effetti che noi facciamo ora con la Retorica, o con l'Oratoria nel moderare le passioni e gli affetti dell'animo. E con l'efficacia del Canto era facile a rimuovere ogni savia testa dall'uso della ragione, e farla venire in furore, et impeto. E con tal mezzo dicono che furono incitati i Lacedemoni contra i cretesi a prender l'arme. Et che Thimotheo insorgesse contra Alessandro; et che quel giovane Tauromitano fosse indotto a porre il fuoco sulla casa dove quella sua amata era nascosta, et che nei sacrifici di Bacco si venisse al furore et si facessero effetti panici.

Ed il modo ovvero la specie di Musica che moveva quell'impeto era chiamata FRIGIA. A questa specie se ne opponeva un'altra

chiamata LIDIA, col canto della quale era per loro facile rimuovere dal furore et dall'impeto coloro che dalla prima erano incitati. La terza era chiamata DORIA, la quale inclinava et commoveva l'affetti dell'animo a gravità et modestia, et con tanta efficacia et forza che era quasi impossibile, non che difficile, chi li sentiva, inclinar l'animo ad atto vizioso o vile. E dicono che Agamennone nell'andar che fece alla spedizione di Troia, lasciò un musico Dorio con Clitennestra sua moglie, il quale col canto avesse a torla dalla impudicitia, né mai poté Egisto corromperla finché non fece ammazzare quel musico. Et questa sorte di Musica fu sempre in stima et conto. Abbiamo la quarta specie chiamata MIXOLIDIA, con la quale subito chi l'udiva era commosso a pianto, a stridi, e lamenti, et questa la usavano in eventi flebili e lugubri. Vedi cavalier mio che bella ricchezza è questa!

Con l'efficacia del Canto, uno pigro et lento diveniva impetuoso et desto; uno furioso diveniva piacevole; un dissoluto, modesto; un afflitto, consolato; uno diffuso in allegria, mesto. Et essere il canto padrone di tutti gli umani affetti et potente a volgerli secondo i bisogni. Hor quorsum ista? lo veggio, et sento hora la Musica la qual dicon oggi esser venuta, et ridotta in quella finezza, et perfetione, che fosse mai et che potesse mai essere. Et nondimeno non vi sento ne veggio parte nessuna dei sopradetti modi antichi, et testimonio ne fanno i movimenti degli affetti, che ne nascono (forse direte: Noli ultra Crepidam!!).

Questo vedo ad sensum della musica d'oggi non esser Theorica, ma solo applicazione di Pratica. Kyrie eleison vuol dire: Dio habbina misericordia. Il Musico antico avrebbe con quel modo Mixolidio espresso questo affetto di chieder perdono a Dio, che havrebbe presto non che contrito il cuore, e l'animo e mossa se non a pianto, almeno ad affetto pietoso ogni mente indurata, et così havrebbe adattati simili modi in conformità delle parole soggette. Et

fatto differenza tra il Kyrie e l'Agnus Dei, et tra il Gloria ed il Credo, tra Sanctus e il Pleni, et tra i Salmi ed i mottetti!

Oggi invece cantano tutti simili cose in genere promiscuo et incerto.

E volete vedere che andare è il loro? Dicono alle volte: "Che bella messa è stata cantata in cappella, e qual è il tema ed il titolo?" Loro rispondono: "L'uomo armato, o l'Ercole duca di Ferrara, o La Filomena". Che diavolo ha da fare la Messa con l'uomo armato, o con la Filomena, o col duca di Ferrara? Immagina che numeri, che concerti che armonie che muover d'affetto, di devozione, di pietà può raccogliere con che conformità di soggetto... L'uomo armato!!.

Or qui cavalier mio leggete e immaginate quel che io taccio ... Hor visto questo non ho potuto far di tacerlo. Vedi cavalier mio, come ho detto, se ci fusse qualc'huno in cotesta Corte capace del di sopra, et nel vedere se il nostro canto di Chiesa potesse ritirarsi a qualche costumanza o almeno a manco corruttela: che talvolta la bellezza dell'ingegni d'hoggidi penetrerebbe dove sin qui non si è penetrato... Eccovi detto il mio pensiero del quale hora mi sento libero, col disegno, che come è uscito dal capo mio habbi ad entrare nel vostro, e che l'abbiate a fare ogni prova possibile per spingerlo innante. I loro mottetti, canzoni, madrigali e ballate le facciano pure a loro genio e al loro senso, purché la nostra Chiesa con gli atti suoi muova a religione e pietà. Che le lodi del Signore Iddio si cantino con differenza e diletto dalle cose profane.

Cavaliere, da venti anni ho questo ghiribizzo nel cervello, e non mi è mai bastato l'animo di esprimerlo. Et si come ho invitato il Signor Beccadello, inviterei ancora vostro Padre a impegnarsi in questo senso, ma conosco l'uno et l'altro haver faccende d'avanzo. Facciasi quel che si può, et piacciavi (quando sia lecito) far riverentia a Monsignor Reverendissimo ed Illustrissimo comune padrone da parte mia, et basciar la mano al

dabenissimo Signor Alessandro Manzolo, al Signor Orsuccio, al Signor Priore et a tutta la casa. Et il Signor Iddio sia con essi tutti, et con voi, sempre Cavalier mio dabbenissimo et amatissimo.

*Dal Santuario di Loreto, il 16 di febbraio,
Bernardino Cirillo*

La Rivoluzione di Pier Luigi da Palestrina

Pierluigi Da Palestrina è sicuramente il più emblematico ed importante, per certi versi, dei musicisti che sono stati attivi al Santo Spirito. E per rappresentarlo è perfetto un brano del suo repertorio, la famosa *Missa Papa Marcelli* (della quale ho fatto una versione con arrangiamento moderno alla quale ho dato il titolo "Al Bivio"). È la messa più famosa di Palestrina, sia per il valore intrinseco, sia per le leggende che si sono tramandate intorno a quest'opera, che valsero al suo autore il titolo di "salvatore della musica polifonica da chiesa".

Questo si racconta: Palestrina aveva composto la messa nel 1555 in onore di Papa Marcello, salito al soglio pontificio nell'aprile di quell'anno e morto dopo sole tre settimane. Questo Papa, umanista e intellettuale ma non molto interessato agli studi musicali, nel suo brevissimo pontificato era tuttavia riuscito a lasciare un'impronta profondissima nella musica da chiesa allorquando aveva convocato i cantori della sua cappella il Venerdì Santo del 1555 (terzo giorno del suo regno) per informarli che il repertorio in uso era troppo ricco mentre la musica per il Triduo Pasquale doveva essere più in sintonia con il carattere dell'occasione e, per quanto possibile, le parole dovevano essere chiaramente comprensibili. In quei mesi Palestrina, faceva parte della compagine della Cappella Sistina nonostante fosse sposato, (essere celibe era una condizione per essere accettati), ed era anche responsabile musicale del Santo Spirito. Palestrina incaricato dal Pontefice compose la sua messa secondo i desiderata papali. Nel frattempo era in corso il Concilio di Trento,

apertosi nel 1545 (si chiuse poi nel 1563). Durante i lavori emerse fra i cardinali l'esigenza di depurare la musica da chiesa da una deriva ormai divenuta inaccettabile, a causa dell'esecuzione di musiche complicatissime, estremamente sfarzose, in cui motivi profani, magari derivati perfino da canzoni licenziose o volgari, venivano adattati a testi liturgici che erano però ormai incomprensibili data la sovrapposizione delle numerose linee vocali e l'abbondanza degli abbellimenti. Il Concilio nominò una commissione apposita, di cui fecero parte otto cardinali fra cui due "commissari", San Carlo Borromeo e Vitellozzo Vitelli, allo scopo di effettuare un vero e proprio processo: l'imputata divenne la polifonia stessa, che Papa e porporati volevano bandire del tutto in favore di un ritorno al solo gregoriano. Venne quindi effettuata una sorta di istruttoria, durante la quale a difesa della polifonia si pose proprio Palestrina, che rispolverò la sua messa per il Papa Marcello con la quale intendeva dimostrare che si poteva continuare a scrivere polifonia usando linee pulite e cantabili che permettessero una chiara declamazione del testo, mantenendo un giusto equilibrio tra "Parole e Musica". Palestrina sottopose il suo lavoro ai commissari il 19 giugno 1565, e l'esecuzione di quella messa tanto bella quanto rigorosa e coerente con i dettami del Concilio convinse i cardinali a non abolire la polifonia. Fu così che Pierluigi da Palestrina ne divenne il salvatore e, come abbiamo capito, col contributo culturale del Commendatore Cirillo.

Il corteo delle Zitelle

Alle attività di "musicoterapia" in corsia per alleviare le sofferenze dei malati si associava al Santo Spirito l'insegnamento musicale e la creazione di opere per eventi speciali. Quindi oltre all'insegnamento musicale ai fanciulli/e che venivano abbandonati in ospedale alla nascita nella ruota girevole posizionata sulla strada, esternamente ad un lato delle corsie Sistine

(chiamata ruota degli Esposti) e che poi erano cresciuti dal Santo Spirito, c'erano altre manifestazioni ricorrenti legate alla vita dell'Ospedale. Per esempio le attività concertistiche delle ragazze che venivano educate alla musica, alcune delle quali erano di gran talento. Tra tutte le cantanti formate nel corso del tempo la più famosa fu la Cencia, acclamata in tutta Roma, che cantò anche più volte alla presenza del Papa Paolo III (dal 1634 al 1643). D'altronde per una cantante a Roma essere una zitella del Santo Spirito era anche una certezza sia di moralità che di qualità in un contesto in cui mancavano il più delle volte ambedue.

Scrivendo per esempio un poeta ed agente teatrale Fulvio Testi, al duca d'Este riguardo alle cantanti romane nel 1633: *“Se vostra Altezza ricerca una perfetta onestà nelle cantatrici non si volti a questo cielo romano. Qui le cantatrici si prendono qualche piacevole licenza e moltissime che non sanno cantare diventano cantatrici...”*.

A tal punto che Innocenzo XI nel 1686 ordina a tutte le “cantarine” di non partecipare a spettacoli, di lasciare Roma o di entrare in convento. Molte delle ricoverate o nate in Ospedale, poi si sposavano, ricevevano il corredo dal Santo Spirito e una dote (Cento soldi). L'Ospedale provvedeva a trovare lo sposo, e l'evento del matrimonio era presentato in pubblico in una manifestazione coreografica e musicale che si faceva tre volte l'anno: la domenica dopo l'Epifania, il 25 aprile festa di San Marco e, la più importante, la seconda domenica di Pentecoste. Il Corteo consisteva in una processione musicale aperta dalle guardie svizzere col Commendatore in testa, poi seguivano i trovatelli, i cantori, i musicisti del Santo Spirito, le fanciulle da marito, i frati ospedalieri, ed altre guardie svizzere a chiudere. Si chiamava il Corteo delle Zitelle. Le musiche suonate erano in parte originali, create apposta per l'evento, in parte di repertorio popolare. Le ragazze venivano adocchiate da giovani in cerca di moglie, che

fatta la scelta, le conducevano in un apposito ufficio dell'ospedale dove si concludeva il patto di matrimonio. Scelta facilitata dalle suore dell'Ospedale che spesso non erano obiettive nel consigliare le ragazze, spingendo verso il matrimonio quelle di cui volevano liberarsi. In particolare abbiamo delle segnalazioni di comportamenti non “equilibrati” da parte delle madri priorie, e anche di creste e richieste di percentuali (dicasi mazzette) sui 100 scudi di dote da parte di altro personale amministrativo.

Sul muro di quell'ufficio, all'interno del Santo Spirito, ancora oggi c'è la scritta *“virginum ad nuptias tutela”*. Anche quella del Corteo delle zitelle era un'occasione per fare musica (alla fine una sorta di *“street music”* stile New Orleans). Quella della Giornata del matrimonio delle giovani era anche una occasione per le fanciulle artiste e per le ricoverate per esibirsi in accademie musicali e teatrali, come si ritrova in vari avvisi conservati negli archivi del Santo Spirito. Uno recita così:

“Martedì in Santo Spirito furono maritate 20 donzelle et fattole rappresentare gli intermezzi “Adamo ed Eva”, “San Biagio” et “Sant’ Eliseo segato per il mezzo”, le quali negli occhi dei circostanti si resero vaghissime a vedersi.”

Ecco invece la testimonianza preziosa di un viaggiatore veneziano sulla cerimonia del giorno di Pentecoste del 1519:

“Quest’anno il Pontefice ha voluto farsi honore, et ha mandate le esposte molto più solennemente dell’usato, vestite di seta ed horo, di gemme e perle, sopra le chinee del papa et altre cavalcature de le più onorate di Roma, coperte di seta, cum due steffieri per una, et una fantesca sopra una cavalcatura che li andava dietro. Avanti le quali spose andavano 15 muli con due forzieri per uno, pieni de robe loro, coperti di onoratissime coperte con l’arme de l’hospitale Santo Spirito. Avanti li muli andavano li sonatori di tanti strumenti di musica. Tra li muli ed elle

andavasi un fanciullo formato in forma d'imeneo, Dio delle nozze, et dietro a lui tanti fanciulli, quante spose erano, ben ornati con falce in mano al modo antico. Dopo le spose andavano col priore de l'hospitale li officiali et cubicolari del papa, et preti di San Pietro e Santo Spirito. Questa pompa se ne va da l'ospedale a la porta del Popolo distante per un miglio ed ivi li mariti loro, che sono contadini, lassate le gemme, perle, veste preziose, e tutti gli altri ornamenti a quelli dell'ospedale, pigliano le spose, ciascuno la sua, el suo forziere, et vestita di panni contadineschi, se la pone sopra la groppa della sua cavalla, indi quella sera (questo affermano alcuni) prima che giunghino a casa, nelle più vicine ombre et più riposte che trovano in via consumano il matrimonio”.

Altre volte avvenivano delle varianti. Eccone una: *“Lunedì mattina non si fece da San Pietro in Vaticano a Santo Spirito in Sassia la solita processione de’ signori cardinali con l’indulgenza in forma di giubileo, ma invece di ciò furono 23 eminentissimi a formare la cappella cardinalizia divota in Santa Maria in Vallicella per la festa di San Filippo Neri, ove fu cantata la messa da monsignor Altoviti vescovo di Fiesole con musica scelta a due cori, et all’elevazione cantò soavemente un mottetto il celebre Giovannino Savoiaro, cognominato Campanello d’Argento”.*

La Cencia e le altre Romanine

Le scuole di Roma (e tra queste quella del Santo Spirito) obbligavano i discepoli ad impiegare ogni giorno un’ora nel cantar cose difficili e malagevoli, per acquistare esperienza. Un’altra nell’esercizio del trillo, un’altra in quello dei passaggi, un’altra negli studi delle lettere, un’altra negli ammaestramenti ed esercizi del canto, e sotto l’udito del maestro, e davanti ad uno specchio, per assuefarsi a non fare moto alcuno non conveniente, né di vita né di fronte né di ciglia né di bocca. E tutti questi erano gli impegni della mattina. Dopo il mezzodì s’impiegava mezza ora negli

ammaestramenti legati alla teorica, un’altra mezz’ora nel contrappunto sopra il canto fermo, un’ora nel ricevere e mettere in opera gli insegnamenti del contrappunto sulla partitura, il resto del giorno nell’esercitarsi nel suono del clavicembalo...”

Insomma erano giornate, quelle delle ragazze cantanti, totalmente dedicate al lavoro della musica nel ‘600, e le cantanti romane (parlo di quelle vere) preparate in questo modo erano talmente famose e di qualità che le *romanine* venivano richieste in tutta Italia e non solo, specialmente sotto il papato di Urbano VIII. Poi il Papa Innocenzo XI, soprannominato *papa Minga* a causa dei no continui, proibisce loro di cantare in pubblico e inserisce molte altre regole fortemente restrittive. Regole che la regina Cristina di Svezia era riuscita a mitigare fortemente durante il pontificato di Clemente X, e addirittura per alcuni anni aveva ottenuto che le cantanti si potessero esibire al teatro Tordinona. Invece il Papa Odescalchi iniziò una campagna moralizzatrice tremenda addirittura scagliandosi contro l’abbigliamento delle donne facendo confiscare le camice femminili troppo scollate. Cristina a quel punto decise di ospitare presso di sé molte di queste cantanti che non potevano ormai cantare nei teatri, facendole esibire in serate private. Paradossalmente il Santo Spirito rimase uno dei pochi luoghi in cui le donne potevano continuare a studiare musica ed in cui si potevano avere degli insegnanti maschi. Oltre ovviamente quelle che venivano ospitate a palazzo Riario da Cristina. Chi erano queste cantanti? Si chiamavano Giovannina, la Giorgina, Maria Landini, Antonia Coresi, la Centoventi... Ma torniamo alla Cencia che pare fosse bella e brava, a tal punto che il Papa avesse deciso a causa sua di dividere in modo netto le zone destinante agli uomini e quelle destinate a suore e ragazze nell’Ospedale Santo Spirito. Con addirittura la scomunica anche solo a chi oltrepassava il cortile (scomunica poi ripetuta con le stesse modalità dal Papa Alessandro

VII). C'è chi dice che ci fosse anche qualcosa di più tra il Papa Farnese e la canterina del Santo Spirito che fece esibire più volte dal 1534 al 1544. Vera o no questa voce, sicuramente la Cencia era talmente apprezzata da Paolo III da averla inserita nel suo ufficiale conto spese. Infatti così si legge per esempio nella contabilità segreta del Papa Paolo III, nell'anno 1545 redatta dal segretario Piero Aliotto: *"A la Cencia che recita e canta, per la sua mancia di quest'anno, scudi 11"*.

Comunque la fece cantare perfino nella Cappella Sistina mentre Michelangelo consegnava al mondo il suo capolavoro. E fu lei ad esibirsi il giorno in cui fu presentato alla curia, alla nobiltà, ed agli ambasciatori il Giudizio universale.

"Cencia era appena tornata dai suoi esercizi canori fuori dalla porta Angelica verso monte Mario. Lì ci andava spesso. Era il suo rifugio preferito. Cantava e poi le piaceva sentire la risposta alla sua voce da un eco per farsi giudice da se stessa dei propri accenti. Questo amava, ma anche andare nelle varie chiese ed unirsi al canto degli altri cantori. Quel giorno trovò tutti in grande ansia. "Ma dove sei stata?" "Ad esercitarmi". "Presto, vieni, c'è la carrozza del Papa che ti aspetta "Su cambiati. Devi cantare ad una occasione speciale". Si cambiò il vestito in tutta fretta. Le raccontarono che c'era la inaugurazione ufficiale dei dipinti di maestro Michelangelo nella cappella Sistina. Due guardie svizzere le fecero strada nei corridoi pieni di ospiti, prelati e monsignori, fino a portarla sopra un podio. Fu lì, mentre iniziava a cantare, che vide per la prima volta quella magnificenza incredibile del giudizio universale.

Ma la Cencia non potette esibirsi nei teatri perché la prima autorizzazione a cantare nei luoghi pubblici di spettacolo per le donne è solo del 1550. Ma anche quella decisione del Papa che promulgò il bando che permise l'esibizione femminile durò poco, infatti subito dopo Sisto V, già nel 1558, negò nuovamente alle donne di esibirsi in

pubblico, teatro o non teatro. Addirittura, non contento, si superò, imponendo spettacoli ad orari diversi per il pubblico femminile e quello maschile. Ecco che allora le cantanti in particolare potevano lavorare solo nelle varie cappelle come quella del Santo Spirito, nelle corti cardinalizie, nei collegi, nelle ambasciate e negli oratori. Ma anche lì aumentarono presto le restrizioni ed anche giunse il divieto agli insegnanti maschi di insegnare musica e canto alle ragazze. Sulle pareti di un chiostro del Santo Spirito si legge l'editto di Alessandro VII che annuncia la scomunica per qualunque uomo avesse anche solo varcato quella zona, avvicinandosi alle zone destinate alle femmine. E ancora le donne non potevano cantare polifonia, ma in verità il loro canto monodico era di una bellezza austera e rilassante.

Conservatorio

Quale era l'età delle pensionanti che venivano ospitate ed istruite nel Conservatorio del Santo Spirito? Diciamo che, da una stima numerica all'inizio del '700, circa il 60% era costituito da ragazze tra i 10 ed i 20 anni, con una netta prevalenza d'età nella fascia 10-13 anni. Perché quella era l'età in cui tornavano, dopo essere state per un periodo nelle case delle loro balie, ed erano ancora troppo piccole per contrarre matrimonio, o per intraprendere professionalmente l'attività canora o per andare a servizio presso persone estranee, o ancora per lavorare nell'ospedale medesimo. Un certo numero di loro non era in buone condizioni fisiche. Da una stima del 1660 risulta che molte delle ragazze erano affette da malattie o avevano difetti fisici di vario genere. Le zitelle erano affidate alle suore della congregazione di Santo Spirito, questo fino alla riforma compiuta dal Commendatore Febei che spostò le suore in un luogo a parte, togliendo loro il governo del Conservatorio. Fino ad allora ogni suora guidava una o più decine di educande, avendo un assoluto e totale potere sulle

ragazze. Erano amministratrici, educatrici, sceglievano i maestri, le tutrici, gli insegnanti, le catechiste. Invece dalla fine del '600 il governo del Conservatorio passò nelle mani di laiche che spesso erano proprio delle ex educande del Conservatorio.

La verità è che c'era da gestire il problema ed il rischio di comportamenti troppo disinvolti o liberi delle ragazze verso l'esterno, ma anche nei contatti con il personale maschile interno, sia laico che religioso, e quindi si decise di promuovere una gestione molto severa quasi da clausura per le abitanti del conservatorio. Ma non era così facile da realizzarsi e così come abbiamo visto vennero emanati vari editti con rischio di scomunica per chi non li rispettava per cercare di far mantenere un comportamento il più possibile morale!!!!??.

Ovviamente le giornate di vera libertà e divertimento erano, tre volte l'anno, quelle della processione delle zitelle! Che erano le uniche giornate in cui le ragazze potevano vestirsi in modo diverso dall'abito azzurro scuro, con le scarpe, i berrettini e le pettinature di ordinanza. Le uniche che potevano derogare tutto l'anno da questa regola erano le cantanti che diventavano "Famose". Ovviamente il Conservatorio era destinato solo alle ragazze; i maschi erano tenuti solo finché erano putti (massimo fino ai 7 anni) e poi mandati in affido.

Haendel al Santo Spirito

Georg Friedrich Haendel arriva a Roma nell'anno 1709, e vi si ferma per due periodi, corrispondenti, anche se non vi lavorò mai direttamente, con alcuni dei migliori periodi della produzione del Santo Spirito. Vari sono gli aneddoti che si raccontano sulla permanenza romana di Haendel dove ha composto il bellissimo *"Trionfo del Tempo e del Disinganno"* e la *"Resurrezione"*, un Oratorio, perché il Papa aveva vietato la produzione di Opere complete, così come le rappresentazioni teatrali. *"Il Trionfo"* debutta con la direzione del grande Corelli. Il ruolo di

Maria Maddalena lo vollero dare ad una donna, Margherita Durastanti, anche se tra i tanti divieti, come abbiamo già visto, c'era anche quello di far salire le donne sul palcoscenico. Il giorno dopo la prima arriva da Ruspoli un cardinale, inviato dal pontefice, e lo costringe a far sostituire la soprano nelle altre repliche col castrato Pippo, che era al servizio di Maria Casimira, regina polacca in esilio a Roma. La cantante alla notizia della sua sostituzione ha un malore e viene portata al Santo Spirito e dopo l'inevitabile salasso, uscita dal ricovero il giorno dopo, racconta al compositore tedesco di quell'organo paradisiaco che suona durante il giorno all'interno del reparto. Haendel incuriosito, col marchese Ruspoli va ad ascoltare le melodie dell'organo del Santo Spirito. Il Maestro che sta suonando è Pompeo Cannicciari. Gli accompagnatori di Haendel (in particolare Domenico Zipoli) gli chiedono di alternarsi al Cannicciari per far sentire la differenza di qualità. Haendel rifiuta sdegnato e disgustato dalla volgarità della richiesta, allora Ruspoli gli dice: *"Mi è venuta un'idea. Domani sera Scarlatti figlio è stato invitato a palazzo Ottoboni. Desidero che gareggiate. Uno contro l'altro! Siete considerati entrambi maestri del cembalo e dell'organo, i migliori. Scegliete ognuno un pezzo che l'altro dovrà suonare. Sarò io il giudice"*. Domenico Scarlatti aveva la stessa età di Haendel, 24 anni, proposta così da Ruspoli, Haendel non si poteva tirare indietro, e la gara tra titani si fece. Fu entusiasmante e finì in pareggio. Vinse Scarlatti al cembalo con la sua musica raffinata e spirituale e Haendel all'organo con le sue note di fuoco, una tempesta musicale abbacinante e travolgente.

L'originale del Miserere di Allegri

Il fondo musicale dell'Ospedale Santo Spirito in Saxia è ormai disperso in mille luoghi diversi ma è sicuramente stato una delle più importanti fonti della musica religiosa romana del Seicento ed inizi Settecento. Perché, come abbiamo visto, vi venivano conservati materiali composti dagli

importanti autori che suonavano o componevano per l'istituzione. Ma di certo il ruolo di archivio musicale della cappella è precedente se, per esempio, il famoso cantore papale e compositore Zacara da Teramo già alla fine del Trecento fu assunto con regolare atto notarile per redigere come copiatore e miniaturista un grande antifonario.

L'organista del Santo Spirito suonava nella chiesa in Saxia durante le funzioni. Ma a quanto pare non era sempre il maestro di cappella che interveniva in situazioni speciali come la Pentecoste, Natale, Pasqua, Assunzione, oppure durante il corteo delle zitelle, che aveva luogo il giorno della festa di San Marco e di Santa Tecla, ed il corteo dei fanciulli. Ed infine si suonava anche nelle corsie Sistine all'ora del vitto e prima di sera per i degenti. Anche la partitura originale del Miserere di Allegri pare fosse conservata nell'archivio del Santo Spirito, ma non è stato più possibile ritrovarla. Il Miserere di Gregorio Allegri (che fu voce bianca di soprano quando era fanciullo, poi cantore della Cappella Sistina) è generalmente riconosciuto come uno dei migliori esempi di polifonia rinascimentale. Come stavo dicendo il suo spartito originale, vergato dalla mano del compositore, non è mai stato trovato. Una Musica sublime, intima, profonda, talmente bella che il Papa proibì si eseguisse fuori dalla liturgia della settimana pasquale. Tre sole copie autorizzate della partitura vennero distribuite fuori dalla Cappella Sistina prima del 1770. Una a Leopoldo I d'Asburgo, una al re del Portogallo e una a Giovanni Battista Martini. Nessuno di loro, tuttavia, riuscì a riprodurre la bellezza del *Miserere* così come veniva cantato nella Sistina. Poi il quattordicenne Mozart in visita a Roma, ascoltò il Miserere di Allegri l'11 aprile 1770 durante l'ufficio delle Tenebre del Giovedì Santo, che si canta la sera del Mercoledì Santo. Il giorno dopo lo trascrisse interamente a memoria, Leopold Mozart, padre di Wolfgang, in una lettera ad Anna Maria Pertl del 14 aprile comunicò che:

«A Roma si sente spesso parlare del famoso Miserere, tenuto in tanta considerazione che ai musicisti della cappella è stato proibito, sotto minaccia di scomunica, di portarne fuori anche una sola parte, copiarlo o darlo a chicchessia. Noi però l'abbiamo già, Wolfgang l'ha trascritto a memoria, e, se non fosse necessaria la nostra presenza al momento dell'esecuzione, noi l'avremmo già inviato a Salisburgo. Infatti la maniera di eseguirla conta più della composizione stessa, e quindi provvederemo noi stessi a portarla a casa». «Non c'è la minima ragione di essere in ansia... Tutta Roma e persino il Papa stesso sa che l'ha trascritto. Non c'è assolutamente niente da temere, al contrario, l'impresa gli ha fruttato un grande credito».

Infatti dopo la trascrizione di Mozart, la pena della scomunica e di morte venne tolta. Qualche mese dopo, Mozart incontrò il compositore inglese Charles Burney, il quale si fece dare la copia, la confrontò con la trascrizione che il Papa aveva concesso a Martini e la portò a Londra, dove venne pubblicata nel 1771. Vi è però un altro enigma da sciogliere. E quindi veniamo alle suggestive teorie alchemiche. Si dice che lo spartito era stato secretato perché contenente la cosiddetta *Nota Dei* (la "Nota di Dio"). Questo in accordo alle ricerche di Urbano VIII e di Tommaso Campanella, che collaborarono in diversi momenti proprio in quegli anni alla *Nota di Dio*, cioè alla chiave che, secondo i dettami umanistico-rinascimentali, permette di penetrare i più profondi segreti della Natura. Uno degli elementi che più rendono mistico e coinvolgente il Miserere è la linea melodica del soprano del secondo coro, linea che tocca il Do sovracuto (in inglese, Top C).

Ma Allegri, come era uso in quei tempi, non scrisse mai una parte con note così alte: lo ricaviamo dai manoscritti che ci sono giunti e che arrivano al Sol. D'altronde, in quei tempi sempre le linee delle voci più acute arrivavano al massimo al Fa o qualche volta al

Sol, ma mai i compositori salivano oltre tali vette. L'acuto era forse lasciato alla bravura del cantante (un *puer* o più facilmente un castrato) e agli usi del coro, come abbiamo visto che accadeva per gli abbellimenti. Lo spartito che abbiamo oggi invece contiene questa nota alta, non come acuto lasciato ad libitum (come avviene per esempio in certe famose arie di opere liriche) ma come scrittura effettiva dello spartito.

L'atmosfera nella cappella Sistina era incredibile. La Cappella era immersa in una semi oscurità. L'illuminazione era fornita solo da 27 candele che piano piano con il procedere della salmodia che introduceva il Miserere venivano spente una alla volta in modo tale che quando partiva la prima nota di Allegri la Sistina era al buio, tutta ombre e oscurità. Nel silenzio iniziò la breve melodia, con le frasi ripetute in modo quasi irragionevole nella sua insistenza per poi trasformarsi in un sommesso lamento, in una invocazione pronta a stamparsi per sempre nella memoria, con una sequenza imprevedibile di note, una polvere d'oro, una nube cangiante pronta ad avvolgere la platea ed il Papa inginocchiato nel buio. Poi con un bellissimo pianissimo iniziò il canto del Miserere, e da lì un alternarsi di suoni e canto incomprensibili, sovrumani, il pianissimo colpiva il cuore in modo maestoso poi quegli improvvisi ricami polifonici dai quali emergeva la voce del soprano solista sempre più sola e distante, irraggiungibile, fino ad altezze celesti impensabili. Non si poteva resistere a quel miracolo, non si poteva fare a meno di piangere per l'emozione, non si poteva fare a meno di immergersi nella preghiera, non avrebbe potuto farlo il cuore più duro ed insensibile. Alla fine dell'esecuzione Wolfgang tornò di corsa alla locanda correndo sotto la pioggia insieme a Leopold. Avevano organizzato tutto, per mettere su carta immediatamente quella magnificenza, finché la memoria di Mozart restava vivida. L'avrebbe trascritto tecnicamente ma la magia no, quella non l'avrebbe potuta trascrivere. Quella musica

celestiale, quei vocalizzi divini li avrebbe conservati dentro di sé, per riprodurli in tante sue opere a venire. Non tutti avrebbero mai potuto comprendere fino in fondo il miracolo di quelle note, che si innalzavano fino a vette irraggiungibili. Solo lui aveva potuto afferrare l'essenza della NOTA DI DIO, e se la sarebbe tenuta stretta, e l'avrebbe riproposta in tante sue opere fino a ricongiungersi ad essa nel comporre il Requiem finale e definitivo.

Nota Dei

Concludo questa mia relazione sulla interessantissima esperienza di Musicoterapia e creatività musicale dell'Ospedale Santo Spirito in Roma, avvenuta in un periodo storico di grande fermento culturale ed innovativo, il Barocco, con un'altra breve citazione dopo la precedente su Mozart dal libro "La Nota di Dio", questa invece tratta dall'altro mio libro "Al Bivio" dove il medico Lancisi attraversando le corsie Sistine del Santo Spirito in Saxia ascolta delle variazioni dal Miserere di Allegri: "Lancisi stava attraversando le corsie Sistine dell'Ospedale S. Spirito. Aveva visitato i pazienti ricoverati nel braccio di sotto e si stava spostando verso il braccio di sopra. Facendo finta di niente alzò lo sguardo e scoprì il Commendatore che stava spiando quello che avveniva nella corsia dalla finestrella segreta nascosta dietro una libreria del suo appartamento. Fece un piccolo cenno di saluto col capo mentre l'altro chiudeva frettolosamente la finestrella. Sorridendo tra sé e sé si fermò all'altezza del tiburio di collegamento dei due bracci, ed appoggiatosi un attimo all'altare si mise ad ascoltare la melodiosa musica che proveniva dall'organo posto lì di lato. Ah, splendide melodie fatte per alleviare le sofferenze dei malati durante il giorno!! L'organista stava suonando una misteriosa versione del famoso Miserere di Allegri. Peccato che il Papa non amasse particolarmente la musica, ne avrebbe tratto anche Lui conforto, dalla sua malattia. Il pensiero del Papa gli fece ricordare che aveva dato appuntamento al chirurgo dal Santo Padre. Allora interruppe il suo

giro e aprì rapidamente la Porta del Paradiso, così si chiamava il portone d'ingresso interno, ed accompagnato da quelle suadenti ed avvolgenti note, tolta la nera palandrana ospedaliera, prese la via dei Penitenzieri che l'avrebbe in breve condotto in S. Pietro."

Conclusione

Nel 1737 venne chiusa la Cappella musicale del Santo Spirito, così come nello stesso anno si interruppe per sempre la processione delle zitelle. Una fine simile fece l'organo nelle Corsie Sistine, rimosso e distrutto alla fine del secolo dei lumi. Invece non ha fatto un percorso migliore l'importante archivio musicale: anch'esso disperso. Qualcosa dell'archivio è finita nella Biblioteca di Santa Cecilia, qualcosa a Ratisbona, qualcosa al Pontificio Istituto, etc... Chiuse anche contemporaneamente la stamperia, che tra le altre cose aveva ristampato anche opere di Palestrina. Molto è finito in carta straccia, un'altra parte venne venduta nell'anno 1900 da un ex garibaldino ad un libraio di Napoli. In ogni caso 316 composizioni sono state recuperate, composizioni di Allegri, Mazzocchi, Palestrina, Foggia, Bernabei, Carissimi, Guidi...

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Bernerì G. Il Meo Patacca. Create Space Independent Publishing Platform, 2012.

Carella C. Roma filosofica, nicodemita, libertina. Scienze e censura in età moderna. Lugano; Agorà, 2014.

Crescimbeni GM. Vita di monsignor Gio. Maria Lancisi, camerier segreto, e medico di Nostro Signore papa Clemente XI ... Roma: Antonio de Rossi, 1721.

Frajese V. Dal libertinismo ai lumi. Roma 1690-Torino 1727. Roma: Viella, 2016.

Giordano R. AL BIVIO. Il giornale dell'ultima infermità di Papa Innocenzo XI, di GM Lancisi. Roma, Palombi, 2019.

Giordano R. Baroque Music Health. Italia: Edizioni Compagnia Nuove Indye, Armel Music, 2019.

Giordano R. Il Teatro Tordinona dal Seicento ad oggi. Maschere allo specchio. Roma: Pagine, 2021.

Giordano R. La Nota di Dio. Italia: Compagnia Nuove Indye, 2023.

Giordano R. Processo per eresia. Processo ai Medici Romani e all'archiatra Giovanni Maria Lancisi nel '600. Roma: Palombi, 2020.

Giordano R. Theatrical Based Medicine. Manuale teorico-pratico. Pisa: Pacini, 2015.

Giordano R. Theatrical Based Medicine. Manuale di formazione al "metodo". 3. ed. Italia: Compagnia Nuove Indye, 2021.

Hole J, Hirsch M, Ball E, Meads C. Music as an aid for postoperative recovery in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2015; 386: 1659-71. Erratum in: Lancet 2015; 386: 1630.

Libercantus. Fratres. CD audio. CNI, 2018.

Gu R, Zhang J, Zhou J. The Baroque music's influence on learning efficiency based on the research of eye movement. 2014 International Conference of Teaching, Assessment and Learning (TALE). 2014; 511-5.

Prof. Renato Giordano, UOC Diabetologia e Dietologia, Asl Roma 1

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

www.renatogiordano.com

L'affascinante storia della guarigione delle ferite attraverso le belle arti

M. Papi, E. Fiscarelli

Introduzione

Nel corso dei secoli, la gestione delle ferite è stata documentata attraverso dipinti, disegni e sculture. Le immagini d'arte erano i *social media* del passato. La necessità di rappresentare attività quotidiane e rituali, simboli o mezzi magici ha incoraggiato gli esseri umani a dipingere murali sulle pareti delle caverne o ad esprimere i loro sentimenti propiziatori con immagini e sculture¹. Nel tempo, l'attività artistica degli esseri umani ha progressivamente incluso le ferite e le loro modalità di guarigione, sottolineando l'evoluzione dell'intelligenza umana e mostrando i diversi tentativi di affrontare il problema e le sue complicità. La nostra attenzione è principalmente, ma non esclusivamente, sul mondo occidentale. "Art watching" può portarci a scoprire le ferite sulla pelle di alcuni dei protagonisti del passato e, allo stesso tempo, informarci dei problemi affrontati dai nostri antenati e del loro modo di curare le loro lesioni acute e le ferite croniche. I numerosi dipinti che abbiamo esaminato ci aiutano a riflettere sull'importanza della guarigione delle ferite nelle società del passato. Siamo convinti che nel "periodo preindustriale" le persone con un taglio o una perdita di sostanza cutanea avessero un bisogno urgente di risolvere il problema. Ciò avrebbe permesso loro di lavorare, combattere e gestire la vita quotidiana. Gli ovvi indicatori di guarigione erano probabilmente noti fin dai tempi antichi, insieme ai loro effetti collaterali. Tuttavia, molte strategie terapeutiche sono state pesantemente condizionate dalla fede nella magia, oltre che da pregiudizi religiosi e sociali. Il risultato è stato un percorso duro e lento verso la conquista di un metodo scientifico di cura delle ferite che rimane ancora difficile da accettare in alcune aree del mondo².

La prima immagine, che descrive il trattamento di una ferita cutanea durante una battaglia, è attribuita a un episodio dell'Iliade. Mostra Achille che benda il braccio sinistro di suo cugino Patroclo. È raffigurato su una ceramica greca del 500 a.C. realizzata dal ceramista Sosia (Fig. 1). Dimostra l'uso di bende di cotone per la medicazione delle ferite almeno dalla guerra di Troia³. Un'altra immagine molto indicativa che mostra l'importanza di una lesione cronica per un soldato è il dipinto di Jean Drouais denominato "Filottete a Lemnos" (1778) (Fig. 2). Filottete fu un famoso arciere della spedizione achea contro Troia. Un morso di serpente gli causò una ferita dolorosa e nauseante, portando i suoi compagni ad abbandonarlo sull'isola di Lemnos. Nell'isola Filottete usa un'erba per ridurre il dolore e l'emorragia. Richiamato dai suoi amici per combattere torna al campo e il dottor Macaone rimuove i tessuti infetti con un coltello, lava l'ulcera con il vino e poi applica una medicina segreta che Asclepio aveva ricevuto dal centauro Chirone. L'ulcera di Filottete finalmente guarisce e l'arciere torna in battaglia. La storia narrata da Sofocle nella tragedia dedicata a Filottete (409 a.C.), è il simbolo della fragilità umana. Il guerriero, sebbene famoso, viene messo da parte dai suoi amici, perché il fetore della ferita e il dolore e i lamenti che provocava, creavano sgomento nel campo acheo⁴.

Una terza immagine storica di una potenziale ulcerazione degli arti è il famoso bassorilievo marmoreo scolpito come ex voto e raffigurante Lisimachides (IV secolo a.C.) che soffre di varici e flebiti (Fig. 3). L'insufficienza venosa cronica, e presumibilmente le sue complicanze, era già ben nota. Ippocrate la descrisse nei cavalieri

Sciti che trascorrevano gran parte della loro giornata sui cavalli e subivano le conseguenze di una continua ipertensione venosa degli arti inferiori.



Fig. 1. Achille benda la ferita di Patroclo. Dettaglio del vaso di Sosia, 500 a.C. Collezione di Antichità, Berlino.



Fig. 2. Jean-Germain Drouais (1778): Filottete nell'isola di Lemno, 1778. Museo delle Belle Arti, Chartres.



Fig. 3. Lisimaco offre un "ex voto" della gamba sofferente di flebite. Bassorilievo, IV sec. a.C., Museo Archeologico Nazionale, Atene.

Perché gli artisti raffigurano o rappresentano una ferita?

Le ferite non sono state comunemente raffigurate come espressione di sofferenza, dolore e morte. Hanno avuto un valore principalmente simbolico e religioso per molti secoli e di conseguenza alcune immagini del loro trattamento possono avere gli stessi principi ispiratori. La rappresentazione di una ferita sul piano artistico può derivare da:

1. motivi votivi come nella scultura descritta;
2. la necessità di diffondere informazioni, cioè nei casi di infezioni dovute ad esempio alla lebbra o alla peste, storicamente le epidemie più frequenti insieme al vaiolo;
3. lo scopo di rappresentare eventi legati alla religione, eventualmente per scopi caritatevoli;
4. il piacere di esibire una ferita di battaglia come distintivo d'onore e di coraggio;
5. il desiderio di esprimere visivamente la sofferenza di natura redentrice e

devozionale o episodi che mostrano le notevoli pene riservate al comportamento criminale; infine

6. nelle società cristiane, molte opere artistiche mostrano le guarigioni miracolose di gravi ferite per ispirare la devozione ai santi.

Cosa significava in passato una ferita cronica?

La teoria medica ippocratica (Ippocrate 460-377 a.C.), basata sugli umori cardinali, fu molto influente fino al Medioevo⁵. Gli umori erano: sangue (ottimismo, benessere), catarro (passività, soggettività), bile gialla (irritazione, disprezzo), bile nera (malinconia). I quattro umori erano anche associati alle quattro stagioni: bile nera-autunno, bile gialla-estate, catarro-inverno e sangue-primavera. Quando gli umori erano sbilanciati il risultato era una condizione chiamata discrasia. Il corpo, secondo Ippocrate, sviluppava diversi disturbi e alterazioni che erano correlati alla prevalenza di alcuni di essi. Una delle possibilità dell'organismo di guarire da solo il disturbo consisteva nella rimozione dell'umore squilibrato attraverso un taglio nella pelle che avrebbe agito come un potenziale drenaggio della malignità.

La visione di Platone delle ferite croniche sul corpo si basava sulla sua correlazione con le ferite all'anima e viceversa. Le ferite croniche erano viste come un segno esteriore di una sofferenza interna. Le ferite cutanee erano il segno esterno di ciò che era principalmente ferito: il nostro spirito. Inoltre, le ferite acquisite in guerra raccontavano la storia di un soldato in una forma che tutti potevano vedere e apprezzare, e le ferite di un martire raccontavano la storia della fede. Sono stati mostrate e talvolta dipinte come tributo all'onore e alla devozione religiosa. Alcune ulcere croniche potrebbero, paradossalmente, essere state mantenute aperte a causa del loro significato medico e simbolico.

To debride or not to debride: questa era la domanda

Il trattamento di una ferita nella medicina militare rimane uno degli aspetti più importanti di qualsiasi periodo storico. Per molti secoli uno degli approcci più controversi alla guarigione delle ferite è stato il dibattito sul *debriding* (sbrigliamento meccanico). È ancora oggetto di discussione e studio⁶. La necessità di rimuovere frecce, frammenti di armi e detriti dalla pelle ferita era una tecnica intuitiva adottata fin dalla preistoria. Il noto dipinto murale di Pompei mostra il medico Iapige che rimuove una freccia dalla ferita di Enea (Fig. 4). Tuttavia, le vecchie teorie sullo sbrigliamento delle ferite hanno condizionato l'approccio al trattamento delle ulcere quasi fino al 20° secolo. Regnava la teoria di Galeno (130-200 d.C.) del *pus bonum et laudabile*. La suppurazione era considerata un prerequisito per la guarigione delle ferite. Se non spontanea, doveva essere indotta. Tuttavia, la pulizia di una ferita e la rimozione dei detriti era in uso prima dei Romani e rimase un approccio ovvio nonostante la raccomandazione di Galeno.



Fig. 4. Dottor Iapige medica la ferita di Enea. Affresco, Pompei.

Avicenna (980-1037), scrisse il *De ulceribus* all'inizio del nuovo millennio, in cui riaffermava il concetto che curare un'ulcera può essere pericoloso, poiché essa era una via d'uscita per "umori maligni". Il concetto che un'ulcera è un meccanismo autopurificante ha influenzato la pratica medica per molto tempo. Lo sviluppo di nuovi concetti per le ferite è iniziato con l'attività delle Scuole Mediche Universitarie di Salerno e Bologna (XI-XIII secolo) e ha stabilito le basi dell'approccio moderno della loro cura. La tesi di Galeno fu progressivamente abbandonata. L'innovazione fu dovuta principalmente ai chirurghi attivi in queste città (Ruggero di Salerno, Teodorico Borgognoni di Lucca)⁷. Fu Teodorico ad iniziare la pulizia sistematica delle ferite e la rimozione del tessuto necrotico. Lo sbrigliamento chirurgico è stato lentamente accettato come pratica empirica comune durante il XVIII secolo. È diventata una pratica cruciale durante il XX secolo, quando la ricerca e le conoscenze microbiologiche sono state ampiamente diffuse e le complicazioni causate dalle infezioni sono state dimostrate scientificamente.

La chirurgia indiana delle ferite trova le sue radici in quello che è stato chiamato *Shalya Tantra*, una branca della medicina ayurvedica. Per quanto riguarda le ferite cutanee, la medicina indiana ha raccomandato la rimozione dei componenti estranei presenti nella ferita prima di medicarla e un accurato lavaggio prima di qualsiasi sutura. L'applicazione di composti vegetali e minerali è stata comunemente consigliata. Le analisi di questi composti hanno dimostrato che piante come *Ficus bengalensis*, *Cynodon dactylon*, *Aloe vera*, *Rubia cordifolia* ed *Euphorbia nerifolia* hanno effettivamente proprietà antibatteriche o curative, tanto che sono ancora utilizzate nella medicina moderna^{8,9}. Si può presumere che il contatto tra le culture mediche europee e indiane potrebbe aver arricchito i metodi di trattamento delle ferite e il progresso chirurgico potrebbe essere stato promosso dall'introduzione di tradizioni mediche

indiane e cinesi. L'approccio al trattamento delle ferite è probabilmente variato considerevolmente nelle culture mediche mondiali e non è affatto sicuro che l'Europa abbia usato i metodi migliori, almeno fino al XVIII secolo.

Lavaggio ed enzimi

I Sumeri usavano la birra per pulire le ferite e i Mesopotamici lavavano le ferite con latte o acqua prima di applicare una medicazione con miele o resina¹⁰. I greci hanno sottolineato l'importanza della pulizia. Hanno raccomandato di lavare la ferita con acqua pulita, aceto e vino. Il consiglio di lavare una ferita era chiaramente espresso nel *Corpus Hippocraticum*: si raccomandava l'uso del vino, ma allo stesso tempo si sconsigliava la presenza di una eccessiva umidità. L'uso del vino e dell'aceto era ampiamente diffuso in Europa e nel Medio Oriente, come indicato da Sofocle nel suo *Filottete*.

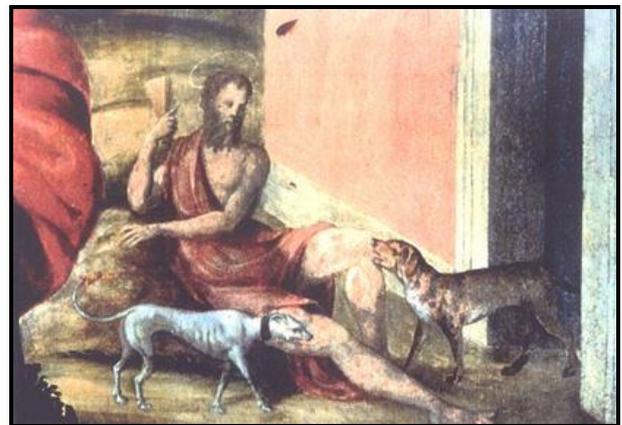


Fig. 5. Niccolò Rosselli: *San Lazzaro e i cani che leccano le piaghe lebbrose. Dopo il 1570 – Palazzo Schifanoia, Ferrara.*

Le osservazioni del mondo naturale possono suggerire altre strategie di cura delle ferite. Gli animali offrono un interessante modello di auto-trattamento. In effetti, eseguono una pulizia/terapia istintiva quando leccano aree ferite del loro corpo¹¹. Ciò implica sia la pulizia della ferita che l'applicazione di enzimi e altre sostanze curative promotrici sul letto della ferita. È stato dimostrato che le ferite accessibili alla

bocca guariscono più velocemente di quelle non accessibili (dorsali) nei topi in gabbia¹². Un modo sorprendente di curare le ferite è mostrato nell'immagine dei cani che leccano le ferite di San Lazzaro causate dalla lebbra (Fig. 5). Ci ricorda le proprietà della saliva e spiega perché il primo gesto che facciamo noi quando abbiamo una ferita sulle mani è quello di leccare la nostra ferita. È stato dimostrato che la saliva contiene non solo enzimi, ma anche diversi fattori di crescita¹³.



Fig. 6. Domenico Di Bartolo: *Cura di una ferita di guerra*, 1440. Ospedale Santa Maria della Scala, Siena.

Il ruolo cruciale del miele

Gli egiziani potrebbero essere stati i primi a usare bende adesive e furono certamente tra i primi popoli ad applicare il miele sulle ferite. L'uso empirico del miele nella cultura egiziana e romana era probabilmente dovuto alle sue proprietà antibatteriche. Il miele provoca una disidratazione osmotica dei batteri e, se diluito con essudato, produce una quantità consistente di perossido di idrogeno. Il miele era un elemento centrale nella medicina militare medievale, in particolare per il trattamento delle ferite¹⁴ (Fig. 6). Era essenziale mantenere le scorte di miele nei magazzini di un castello o fortificazione militare. Sarebbe stato uno degli elementi a rimanere più a lungo nelle provviste durante un assedio. La spiegazione più probabile per l'uso del miele

nel contesto dell'approvvigionamento militare è medica. La cura delle ferite era l'uso principale del miele nei soldati. Non sappiamo se fosse stato usato con successo anche nel trattamento di un'ulcera cronica (presumibilmente di origine venosa o traumatica) di cui soffrì Enrico VIII¹⁵.

Il miele è ancora uno dei prodotti più usati al mondo per medicare le ferite: economico, di facile produzione e efficace in molte ulcere non complicate^{16, 17}.

Erbe, rimedi empirici naturali e trattamenti topici

Un certo numero di rimedi naturali da usare nelle ferite sono stati scoperti in epoca preistorica o da popolazioni primitive e usati insieme a una quantità di terapie magiche o rituali. Molti degli agenti comunemente usati, come grasso animale, olio, miele, burro, argilla, cortecce, linfa e altri estratti vegetali, hanno proprietà farmacologiche e si sono dimostrati efficaci nella guarigione delle ferite¹⁸. Altri, come polveri minerali, urina, sterco o sangue, probabilmente avevano solo valore simbolico o rituale. Nel Medioevo, grazie al grande contributo dato dalle Repubbliche Marinare, si sviluppò il mercato delle spezie: Venezia fu la capitale del mondo occidentale per quanto riguarda le piante medicinali e il loro studio. Nel corso del tempo lo speziale, cioè colui che vendeva spezie, divenne anche un esperto di farmaci. Nel XIII secolo la prima coltivazione di piante medicinali iniziò ad un livello molto più ampio nei giardini dei monasteri. Solo tra il 1400 e il 1500 la vera scienza botanica prese il via in Europa. Con la scoperta del nuovo continente americano le piante medicinali e commestibili furono studiate e incorporate nel compendio delle conoscenze acquisite. I primi giardini botanici di piante medicinali per scopi terapeutici iniziarono a sorgere in questo periodo, quando furono creati anche i primi erbari di piante essiccate. Questi erano per lo più studi condotti da medici, non da botanici. Infatti, sono state studiate e catalogate solo piante per uso medicinale.

Diverse erbe ed estratti di alberi sono stati utilizzati per promuovere la guarigione delle ferite in aree vicine al loro habitat. La maggior parte dei popoli antichi curava le ferite mediante erbe della loro flora locale, che conoscevano molto bene soprattutto per curare ulcere croniche e altre malattie^{19, 20}. Alcuni degli antichi prodotti a base di erbe sono attualmente ancora utilizzati nella medicina tradizionale cinese e nella tradizione ayurvedica²¹.

Il bendaggio

Gli egiziani sono forse stati i primi a usare bende adesive. Gli egiziani erano maestri del bendaggio grazie alla loro abilità nell'avvolgere i cadaveri. Si presume anche che siano tra i primi ad usare bende nella convinzione che una ferita chiusa guarisca più velocemente di una aperta ovvero come pratica rituale.

Hanno avuto successo nell'invenzione di bende adesive applicando gomma alle strisce di garze di lino. La protezione delle ferite era un metodo empirico di medicazione descritto da Ippocrate. Le ferite venivano normalmente pulite con vino e sigillate con resina o intonaco di pece, e il lino puro serviva come bendaggio. Il fatto che nel Corpus Hippocraticum un intero capitolo dettagliato sia stato dedicato alle tecniche di bendaggio indica che tale conoscenza è stata enfatizzata nel trattamento delle ferite. In Mesopotamia, secondo Majno, le ferite venivano lavate con acqua, latte o birra e poi medicate con miele o resina. Aghi di conifere, mirra e incenso erano probabilmente usati anche per il bendaggio. Il bendaggio potrebbe essere stato fatto con tessuti di lana o lino. Nell'esercito imperiale romano esisteva un servizio medico militare dedicato al bendaggio delle ferite durante le battaglie (Fig. 7). I soldati romani erano equipaggiati per le emergenze con bende²². Le bende erano principalmente combinate con estratti vegetali, polveri minerali e realizzate con materiali tessuti come lana, cotone e lino. Galeno aveva una lunga esperienza tra i

gladiatori e ha scritto le regole più seguite sulla medicazione delle ferite nell'esercito. Fu il primo a capire che le condizioni di guarigione ottimali includevano il mantenimento della ferita umida. Inzuppò i panni di lino nel vino, ponendoli sulle ferite e coprendo il panno con spugne morbide che venivano spesso inumidite. C'erano solide prove empiriche a sostegno delle tecniche e dei materiali usati dai Romani per le cure mediche²³. Alcuni dei prodotti avevano proprietà antibatteriche naturali, che hanno permesso loro di ridurre la crescita batterica, comprese le polveri minerali come l'argento che sono ampiamente utilizzate nella moderna medicazione per la guarigione delle ferite²⁴. Dopo il Medioevo, il bendaggio fu progressivamente affinato insieme alle conoscenze anatomiche e allo sviluppo della chirurgia venosa^{25, 26}.



Fig. 7. Battaglia delle bende. Colonna di Traiano, Roma.

Miracoli e guarigione delle ferite

Nella storia dell'arte ci sono numerosi dipinti che descrivono la guarigione miracolosa delle ferite, appartenenti principalmente alla nosografia cristiana. Le formule religiose o magiche venivano rispettate durante il Medioevo e richieste dai pazienti per la guarigione di ferite gravi o

recidivanti. Alcuni dei miracoli raffigurati ci permettono di scoprire lesioni cutanee ulcerative che sono le stesse che affrontiamo nella nostra pratica quotidiana. È interessante vedere una verosimile fascite necrotizzante sulla gamba della donna che è stata guarita dall'intercessione di Santa Francesca Romana (Fig. 8). Un'icona di guarigione miracolosa è il miracolo ripetutamente rappresentato dei Santi Cosma e Damiano. Molti dipinti mostrano la sostituzione di un arto gangrenoso di un uomo bianco con quello di un uomo con pelle scura, morto da poco. Può essere un'introduzione al moderno approccio tecnologico alla terapia moderna delle ferite, tra cui l'ingegneria tissutale, l'uso di equivalenti di pelle umana, la terapia genica e gli innesti.



Fig. 8. Santa Francesca Romana fa guarire un giovane con fascite necrotizzante. Monastero della Santa, Roma.

Ferite e arte moderna

L'arte moderna è piena di immagini di persone ferite. Tuttavia, scegliamo come esempio due artisti la cui vita è stata fortemente condizionata da ferite croniche: Joseph Beuys e Frida Kahlo. La vita di Joseph Beuys e la sua esperienza artistica sono forse la testimonianza più sorprendente e diretta dell'arte moderna e della guarigione delle ferite. Dopo essersi arruolato nell'aeronautica tedesca durante la seconda guerra mondiale, il 16 marzo 1944 Beuys è al suo posto di combattimento (cioè un pistolero di coda) su

uno Junker 87 Stuka in azione sulla Crimea. L'aereo, colpito da un caccia russo, si schianta al suolo e Beuys, che aveva sparato al tetto per aprirlo, è espulso nella neve. Non solo è gravemente ferito alla testa e alla mascella, ma rimane per qualche tempo completamente affondato nella neve. Un gruppo di tartari di Crimea in fuga dalla guerra lo trova e libera il suo corpo dalla neve. Essendosi affezionati al giovane, ne curano le ferite con grasso animale e strati di feltro ed eseguono rituali sciamanici tribali salvandogli la vita²⁷. Grasso e feltro diventano per Beuys elementi ricorrenti delle sue opere, ispirati al potere preservatore della natura e dell'ecologia come scelta di vita e come urgenza sociale. Il feltro è un panno di pelliccia animale privo sia di trama che di ordito. Si ottiene in modo del tutto "naturale" intrecciando le squame corticali di peli imbevuti di acqua e sapone. L'assenza di intervento umano, se non per operazioni minime come l'imbibizione, e la sua capacità di isolamento termico rendono questo prodotto il più vicino alla natura tra quelli utilizzati per curare le ferite fin dall'antichità. *"Se non fosse stato per i tartari oggi non sarei vivo. Erano nomadi di Crimea in quella che era una terra di nessuno tra i fronti russo e tedesco e non favorivano nessuna delle due parti. [...] Sono stati loro a trovarmi nella neve dopo la collisione, quando le pattuglie di ricerca tedesche si erano ritirate. Ero completamente incosciente e mi sono ripreso solo dopo 12 giorni e dopo quel tempo sono stato ricoverato in un ospedale da campo tedesco. [...] Ricordo le voci che dicevano la parola "voda" (acqua), ricordo il feltro delle loro tende e l'odore pungente di formaggio, grasso e latte. Hanno ricoperto il mio corpo di grasso per rigenerare il suo calore e lo hanno avvolto in feltro per preservarlo"* racconta l'artista.

Frida Kahlo ha ripetutamente raffigurato il suo corpo ferito ed è un esempio eccezionale di sofferenza umana legata a malattie e incidenti. Ha reso l'idea del dolore, della disabilità psicologica e del disagio della

vita, che sono il risultato di una ferita cronica in una giovane donna. Probabilmente non ha aiutato la storia della guarigione delle ferite di per sé, ma ha contribuito a creare una consapevolezza speciale nei confronti delle ferite della pelle²⁸.

L'icona visiva della ferita nell'arte moderna è Lucio Fontana. I suoi tagli sulla tela hanno aperto un nuovo orizzonte nella storia dell'arte e creato un interesse per ciò che c'è dietro una tela. Allo stesso modo, l'interesse degli specialisti delle ferite dovrebbe essere prima di tutto concentrato su ciò che sta dietro la ferita, vale a dire la causa dell'ulcera e la persona che è colpita.

Conclusioni

Lo scopo di questo lavoro è quello di fornire una "narrazione artistica" delle ferite croniche e dei progressi nelle modalità di cura, che sono strettamente legati alla cultura dei popoli, alle credenze e alle condizioni sociali/religiose illustrate nelle opere d'arte.

La storia dell'arte offre spunti interessanti di riflessione su quanto messo in atto nel passato per ottenere la guarigione. Alcune di queste modalità sono ancora in uso o sono state recentemente rivalutate. Inoltre, i molti approcci magici, religiosi o mistici alla cura delle ferite che abbiamo rilevato nelle opere d'arte testimoniano le difficoltà che gli esseri umani hanno affrontato e che continuiamo ad affrontare quotidianamente nel ruolo di guaritori delle ferite croniche, nonostante l'enorme progresso tecnologico e scientifico degli ultimi quattro decenni.

I progressi nel trattamento delle ferite sono continui, ma rimangono molte lacune che dobbiamo ancora colmare. Quando la scienza non è in grado di guarire una ferita, la tentazione di seguire altri tipi di consigli è ancora purtroppo molto forte.

BIBLIOGRAFIA

1. Gottrup F, Leaper D. Wound healing: historical aspects. *EWMA J* 2004; 4: 21-6.
2. Papi M. Wound healing and fine arts. What is possible to learn? *EWMA J* 2004; 4: 29-32.
3. Lindholm C. Wounds in art. *EWMA Journal* 2003; 3: 25-31.
4. Sophocles: Philoctetes. Translation by Judith Affleck. Cambridge University Press; 2001.
5. Ahluwalia R, Vainieri E, Tam J, et al. Surgical Diabetic Foot Debridement: Improving Training and Practice Utilizing the Traffic Light Principle. *Int J Low Extrem Wounds* 2019; 18: 279-86.
6. Dealey C. Wound healing in Medieval and Reinassance Italy. Was it art or science? *EWMA J* 2003; 3: 33-5.
7. Gupta S, Kothainayagi B, Gupta NK, Sharma A. Wound and its Management - An Ayurvedic perspective. *Int J Res Pharm Sci* 2020; 11: 4676-81.
8. Bhattacharya S. Wound healing through the ages. *Indian J Plast Surg* 2012; 45: 177-9.
9. Majno G. The healing hand. Man and wound in the ancient world. Cambridge Mass: Harvard University Press, 1975.
10. Forrest RD. Early history of wound treatment. *J R Soc Med* 1982; 75: 198-205.
11. Sheretz E. Why Sadie licks her wounds. *Arch Dermatol* 1988; 24: 1499-500.
12. Hutson J. The effect of salivary glands on wound contraction in mice. *Nature* 1979; 279: 793-5.
13. Papi M. The use of granulocyte-monocyte colony stimulating factor in the therapy of chronic wounds. *J Eur Acad Dermatol* 2002; 16 (suppl 1): 336.
14. Tracy L, DeVries K Eds. Wounds and Wound Repair in Medieval Culture. Leiden, The Netherlands: Brill. 2015.
15. Chalmers CR, Chaloner EJ. 500 years later: Henry VIII, leg ulcers and the course of history. *J R Soc Med* 2009; 102: 514-7.
16. Molan PC. The evidence supporting the use of honey as wound dressing. *Int J Low Extrem Wounds* 2006; 5: 40-54.
17. Anastasiou IA, Eleftheriadou I, Tentolouris A, Samakidou G, Papanas N, Tentolouris N. Therapeutic Properties of Honey for the Management of Wounds; Is There a Role in the Armamentarium of Diabetic Foot Ulcer Treatment? Results From In vitro and In vivo Studies. *Int J Low Extrem Wounds* 2021; 20: 291-9.
18. Farzadnia P, Jofreh N, Khatamsaz S, et al. Anti-inflammatory and wound healing

- activities of Aloe vera, Honey and Milk ointment on second-degree burns in rats. *Int J Low Extrem Wounds* 2016; 15: 241-7.
19. Lu X, Xu Q, Li P. Therapeutic Effect of a Traditional Chinese Medicine on the Treatment of Painful Leg Ulcer. *Int J Low Extrem Wounds* 2020; 19: 89-98.
 20. Forrest RD. Development of wound therapy from the Dark ages to the present. *J R Soc Med* 1982; 75: 268-73.
 21. Brocke T, Barr J. The history of wound healing. *Surg Clin North Am* 2020; 100: 787-806.
 22. Dougherty GE. Avoiding Death Like the Plague: Wound Care in the Roman Army. *J Student Res* 2018; 2: 2.
 23. Salazar C. The treatment of war wounds in greco-roman antiquity. Leiden: Brill, 2000.
 24. Meekul J, Chotirosnirami A, Himakalasa W. A randomized controlled trial on the outcome in comparing an alginate silver dressing with a conventional treatment of a necrotizing fasciitis wound. *Int J Low Extrem Wounds* 2017; 16: 108-13.
 25. Sholz A. Historical aspects. In: Westerhof W. *Leg ulcers: diagnosis and treatment*. Amsterdam: Elsevier, 1993.
 26. Mani R, Rerkasem K, Nair HRK, Shukla V eds. *Compression and Wound Management*. Berlin: Springer, 2019.
 27. Vettese A. *Capire l'arte contemporanea*. Torino: Allemandi, 2012.
 28. Jamis R. *Frida Kahlo*. Milano: Longanesi, 1991.

Prof. Massimo Papi, Responsabile ADOI Gruppo Nazionale di Studio Dermatologia Vascolare e Vulnologia

Dott.ssa Ersilia Fiscarelli, Professore a contratto Università di Tor Vergata

Per la corrispondenza: mapapi57@gmail.com

Il medico a rovescio ed esempi di illustrazione anatomica nel fondo manoscritto Severino della Biblioteca Lancisiana

P. Ricca

L'intenzione del presente elaborato è quella di proporre la scheda codicologica del manoscritto 324: *Il medico a rovescio*¹ di Marco Aurelio Severino. Si propongono, inoltre, inedite illustrazioni anatomiche rinvenute in alcuni esemplari manoscritti severiniani, conservati nella Biblioteca Lancisiana.

Il fondo manoscritto Severino

Il fondo manoscritto di Marco Aurelio Severino, conservato nella Biblioteca Lancisiana consta di circa 70 volumi, di questi, 22 sono censiti in "Manus Online" il progetto nazionale di censimento dei manoscritti, dell'Istituto Centrale del Catalogo Unico (ICCU).

La provenienza del fondo Severino, già in possesso di Antonio Bulifon², è da attribuirsi a Giovanni Maria Lancisi, che lo acquistò a Napoli, presso il libraio Francesco Antonio Perazzo. Le carte del Severino facevano parte della libreria³ del medico Giambattista Guarnieri⁴.

Note biografiche di Marco Aurelio Severino (Fig. 1)

Marco Aurelio Severino⁵ nasce a Tarsia in Calabria nel 1580. La laurea in *Alma Philosophia e Sacra Medicina* gli fu conferita presso il collegio medico di Salerno, il più antico d'Europa, nel 1606. In occasione di un'epidemia di difterite nei primi anni del XVII secolo, Severino applicò la tecnica della tracheotomia. Ben presto divenne famoso in tutta Europa, grazie ai suoi studi e sul metodo chirurgico innovativo.

Il principio ispiratore di Severino era quello di intervenire immediatamente, nel momento in cui il processo patologico non

mostrava segni di risoluzione spontanea, utilizzando l'uso 'del ferro e del fuoco'.

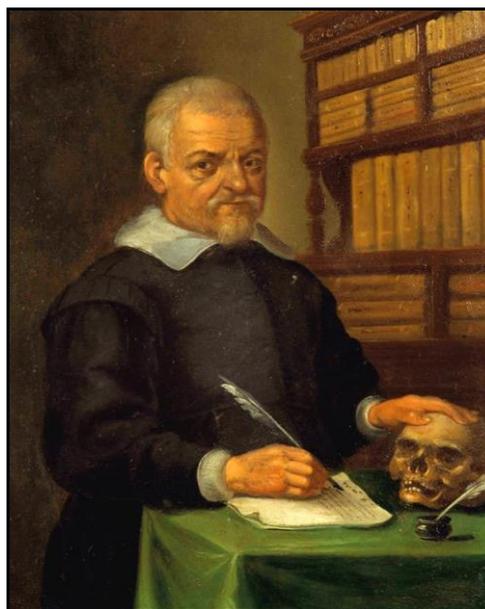


Fig. 1. Ritratto di Marco Aurelio Severino.

La ricerca di Severino sulle analogie anatomiche che unificano gli esseri viventi, considerata a tutt'oggi universalmente come la prima opera di anatomia comparata, definisce che non v'è sostanziale differenza fra mondo inorganico e quello vivente, vegetale ed animale.

Il metodo empirico dell'osservazione, la fisignomia medica (Figg. 2 - 5), la relazione fra la forma e lo spirito degli esseri viventi. Severino affermava che tutti gli esseri viventi interconnessi fra loro costituivano la struttura della Natura. Infatti alcune specie di animali rappresentano per il medico di Tarsia, un modello ideale di anatomia in quanto simili nella loro struttura a quelle umane. L'opera fu pubblicata a Norimberga nel 1645 con il titolo di *Zootomia democritea*.

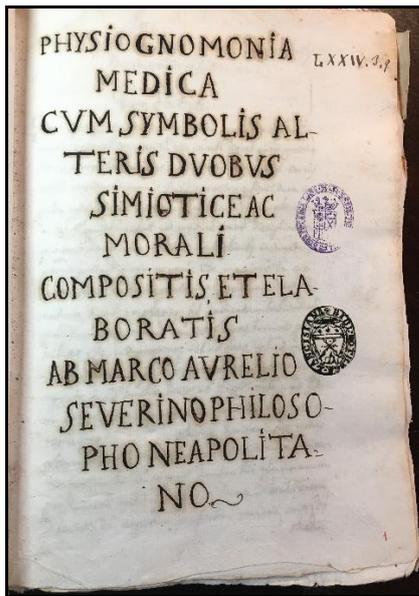


Fig. 2. Physiognomonia medica.



Fig. 5. Physiognomonia medica.

Nel 1632 viene data alle stampe il *De recondita abscessum natura*, sulla natura nascosta degli ascessi, con la quale Severino dimostra che la maggior parte delle malattie determina la "formazione degli ascessi" ovvero escrescenze e rigonfiamenti (Figg. 6, 7).



Fig. 3. Physiognomonia medica.



Fig. 6. Ascesso della coscia.



Fig. 4. Physiognomonia medica.



Fig. 7. Uomo con ascesso della parete addominale.

Marco Aurelio fu “tra i primi a raffigurare lesioni patologiche” evidenziando sia l'organo colpito che il singolo paziente, delineandone il ritratto. Severino utilizza l'immagine “orribile” (Fig. 8) come ammonimento. Il disegno mostra il ritratto di un uomo napoletano che, essendo stato tanto afflitto dalla malattia, con il suo aspetto orribile può mettere in guardia molti, la malattia aveva portato via la sua forma originaria, il suo aspetto⁶.



Fig. 8. Uomo malato “orribile”.

Severino muore di peste a Napoli, il 12 luglio 1656. Fu sepolto al centro storico di Napoli nella chiesa di San Biagio Maggiore sotto l'iscrizione: “*Sic vivit, sic moritur Severinus, sic moritur, qui in Literatorum Orbe perpetuo vivit...ut docti, et boni consulantur plus iacturae ad uno Severino extincto, quam a tot suorum civium funeribus Parthenope accepisse videatur. Tarinus in Severini vita*”⁷.

SCHEDA CODICOLOGICA manoscritto 324 “Il medico al rovescio”

Roma, Biblioteca Lancisiana, Lancisi ms.324

Cartaceo, fascicoli legati, XVII sec. Prima metà. Cc 63r; prima carta non numerata; cartulazione coeva a inchiostro nero nell'angolo del margine superiore destro. La cartulazione salta il n. 3 che risulta assente.

Dimensioni: mm. 16 x 23 c.11r;

Filigrana: sono presenti due differenti tipi di filigrana. A) al centro del foglio, cavallo inscritto in un cerchio, mm 40, carta di guardia; B) al centro del foglio, tre cerchi sormontati da una croce, mmm. 90 x 20; c. 8r.

Legatura: presente.

Datazione: 1600-1650.

Materia delle assi o dei quadranti: il manoscritto è privo di assi o quadranti.

Materia della coperta: coperta in pergamena.

Note della legatura: il dorso è tagliato trasversalmente in tre parti.

Storia del manoscritto: all'interno della coperta anteriore si legge: Bibliothecae Lancisianae S. Spiritus in Saxia; a c. 1r è presente l'antica segnatura LXXVII 3-10, mentre una mano moderna, ha scritto a matita rossa la segnatura attuale 324. A c. 5r, sotto la dedica, è ancora presente l'antica segnatura LXXVII.3-10. Nella medesima carta, a fianco della segnatura si rileva il timbro ovale ad inchiostro, con la legenda “Bibliotheca Lancisiana” e l'arma del Lancisi (due lance in S. Andrea accompagnate in capo da tre stelle e in basso dal trimonte; lo scudo è timbrato da un cappello di prelado con due ordini di nappe).

Osservazioni

Sono bianche le cc.1/1-2/2-4/4-5r-6v-7/7-8v-9/9-10/10; a c. 62r è presente una antica doppia cartulazione, apposta da due mani diverse, inoltre, il testo vergato in lingua latina, mostra la dicitura depennata “il medico a rovescio”. La c.19 è rappresentata da un biglietto cucito, sul retro (c.19r) una mano coeva annota: Cap. IV. “* cosa che conobbe etiando il nostro non men saggio che.. Giovanni Boccaccio che nel Philocalo disse ‘quando le piccole piaghe sono recenti e fresche, allor si saranno con più agevolezza, che le vecchie già putrefatte non furono’ ”. A carta 5r una mano antica verga a inchiostro nero il titolo dell'opera: “Il medico à rovescio paradosso. In cui si mostra l'abuso della

leggittima Chirurgia, e' l disinganno del medicar crudo, del dottor Phisico et Cerusico Marc'Aurelio Severino di Tarsia. Cittadino Napoletano. Compilata dall'opere del medesimo, per lo Dottore medico et Filosofo signor Honofrio Riccio Napoletano et dedicato all'illustrissimo Signor Hettor Capece Latro, Marchese di Torello, et Reggente di Cancelleria per la Maestà Cattolica nel Regno di Napoli" (Fig. 9).

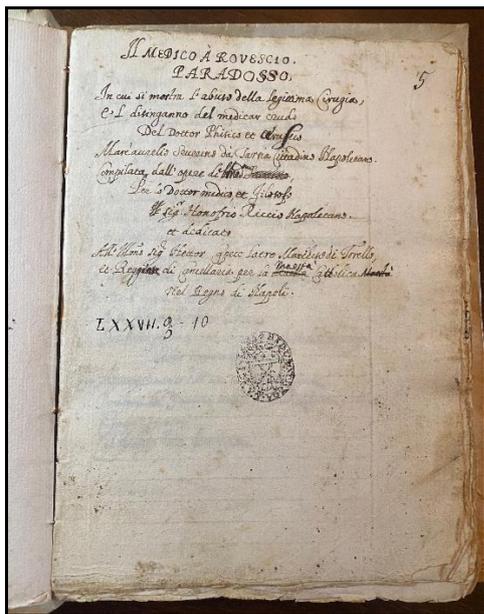


Fig. 9. "Il medico à rovescio paradosso".

A carta 8r una mano antica ha annotato calcoli numerici in cifre arabe e simboli costituiti da lettere dell'alfabeto intersecate tra loro. È presente la croce a doppio braccio. A carta 64v. di nuovo calcoli numerici in cifre arabe, simboli composti da lettere dell'alfabeto e la scritta: "ater.ign". Il manoscritto deve essere stato confezionato con l'attuale legatura nel secolo XVIII, ipotesi che considera la scrittura che verga l'indice dei volumi sia per la carta adoperata per guardie e controguardie, la stessa che si trova nelle legature di vari codici del Lancisi.

Il manoscritto è segnalato nell'Indice del 1770 nel blocco dei Libri manoscritti, scansia 'Q' (pp. 1063-1080), Ordine Terzo (86): Severini marci Aurelij, Il medico a rovescio.

È poi indicato nell'Indice CIOIA del 1837 (pp. 1-14) nella sezione dei *Manuscripta*

(221) Severini Marci Aurelij, Il medico a rovescio, paradosso, 4°, LXXIV.2, LXXVII.3.10, e negli inventari del Canezza (342, LXXVII.3.18), Severini M.A. Il medico a rovescio compilato da Onofrio Riccio.

Nell'inventario del De Angelis (p. 162) 324, LXXVII.3.18, Severini M.A. Il medico a rovescio compilato da Onofrio Ricci.

Descrizione interna: cc. 5-61: testo dell'opera "Il medico a rovescio", suddiviso in XV capitoli.

Autore: Marco Aurelio Severino (1580-1656).

Titolo: Il medico à rovescio paradosso. In cui si mostra l'abuso della leggittima Chirurgia, e' l disinganno del medicar crudo.

Osservazioni: il testo è vergato, in lingua italiana, probabilmente da tre distinte mani (anche se Canezza e De Angelis, ne attribuiscono la redazione a Onofrio Riccio, allievo di Marco Aurelio Severino). Il titolo è desumibile a c. 5, mentre a c. 7 è presente l'Indice dell'opera (Fig. 10).

Il testo si sviluppa in XV capitoli da c. 11r a c.61r. L'Epilogo dell'opera è presente a carta 63r (Fig. 11).

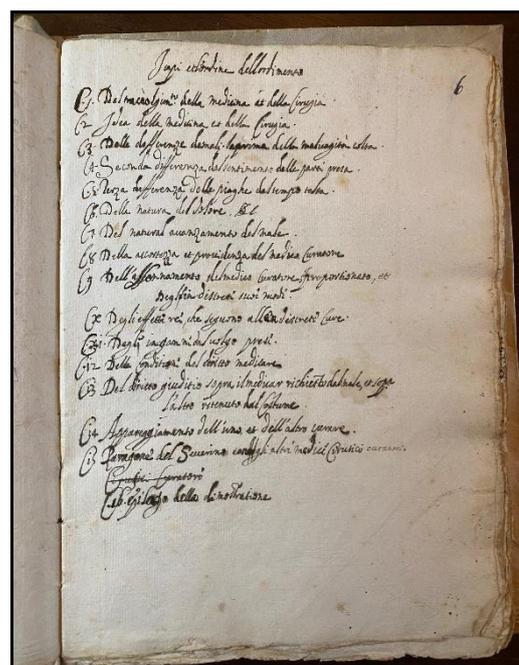


Fig. 10. Indice dell'opera "Il medico à rovescio paradosso".

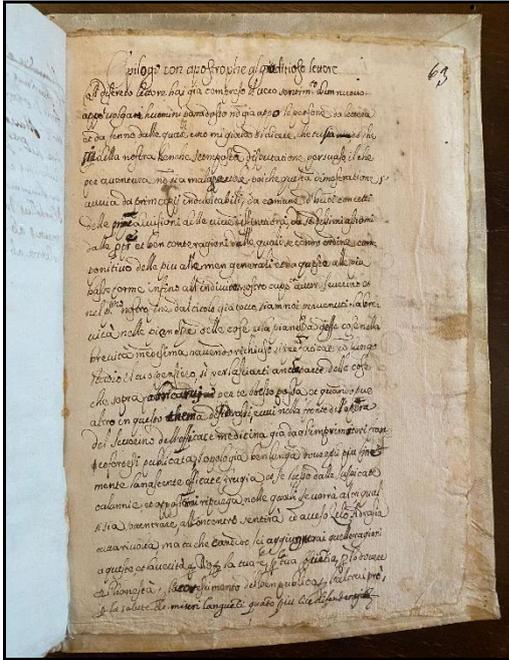


Fig. 11. Epilogo dell'opera "Il medico à rovescio paradosso".

INDICE DELLE ILLUSTRAZIONI

1. Ritratto di Marco Aurelio Severino - anonimo artista di scuola italiana - 1640 circa, olio su rame (18 x 24 cm.) "Galleria Cambi", Castello Mac Kenzie (Genova)
2. Roma, Biblioteca Lancisiana, ms 63 titolo
3. Roma, Biblioteca Lancisiana, ms 63 c. 181r
4. Roma, Biblioteca Lancisiana, ms 63 c. 184r
5. Roma, Biblioteca Lancisiana, ms 63 c. 207
6. Roma, Biblioteca Lancisiana, ms 56 c. 116r
7. Roma, Biblioteca Lancisiana, ms 56 c.132r
8. Roma, Biblioteca Lancisiana, ms 56 c. s.n.
9. Roma, Biblioteca Lancisiana, ms 324 titolo
10. Roma, Biblioteca Lancisiana, ms 324 indice
11. Roma, Biblioteca Lancisiana, ms 324 epilogo

Note nel testo

1. R. D'Agostino. Impegno intellettuale e pratica della poesia in Onofrio Riccio. 2000. p.28.
2. L. S. Olschki. Letteratura e storia meridionale. Studi offerti a Aldo Avallone. 1989. p.211.
3. Fondo Giambattista Guarnieri: *distribuita in 53 casse, la libreria di Guarnieri venne messa in vendita a Napoli presso il libraio Francesco Antonio Perazzo; ne fu stampato anche un catalogo (in 8°, 154 pp.) dal titolo Catalogo de' libri medici filosofici matematici e di varia*

erudizione del fu eccellentissimo Dott. Fisico Sig. Gio. Battista Guarnieri, che contiene alla fine una nota dei mss. di Severino (erano stati bruciati!?) divisi in 67 voll.. Successivamente la libreria venne acquistata da Lancisi." Cfr. Lettere al Morgagni, p. 79, n. 1 (il *Catalogo* non è localizzabile tramite ricerca su cataloghi on-line). Cfr., Napoli Signorelli, Pietro, *Vicende della coltura nelle Due Sicilie* dalla venuta delle Colonie straniere sino a nostri giorni ... In Napoli: presso Vincenzo Orsini, 1810-1811, 8 voll.;(localizz. L'Aquila e Avellino), definisce Guarnieri "rinomato medico e cattedratico di Napoli ne' tempi austriaci" (vol. 5, pp. 398, 405).

4. O. Trabucco. Severino Marco Aurelio in Dizionario Biografico degli italiani (vol.92) 2018.
5. Roma, Biblioteca Lancisiana, ms. 49 LXXIV.2.27 (Vita Marci Aurelii Severini [...] a D. Io. Georgio Volchamero [...] conscripta...).
6. A.O. Nodarse. "The Syphilitic Image: On "The Metamorphosis of Syphilis" in Marco Aurelio Severino's De recondita abscessuum natura." Harvard Library Bulletin No Volume.
7. AA.VV. Brevi notizie anatomiche di supplimento alla dissertazione di M.A. Severino intorno alla Foca vitellina in Rendiconto delle adunanze e dei lavori dell'Accademia delle Scienze sezione della Società Reale Borbonica. Anno sesto.Tomo VI. 1847.p. 62.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Bibliothecae Lancisianae index ant. ex Marchion. Ciojae praeceptoris etc., I. Roma, 1837.

AA.VV. Brevi notizie anatomiche di supplimento alla dissertazione di M.A. Severino intorno alla Foca vitellina in Rendiconto delle adunanze e dei lavori dell'Accademia delle Scienze sezione della Società Reale Borbonica. Anno sesto. Tomo VI. 1847.

Canezza A. Inventario a schede mobili. Roma [s.d.]

Canezza A. Inventario dei manoscritti..., Roma 1926-1945.

Carsughi C. La Biblioteca Lancisiana, ovvero Distinto ragionamento della pubblica libreria eretta l'anno 1714 nel sacro pontificio Archiospedale di S. Spirito in Roma dall'illustriss., e reverendiss. mons. Gio: Maria Lancisi (...)

Descritto dall'abate Cristoforo Carsughi (...) Con una orazione recitata: De recto usu bibliothecae, e coll'aggiunta d'alcune poesie dello stesso autore, fra gl'arcadi detto Egialo Pastore. Roma, 1718.

D'Agostino R. Impegno intellettuale e pratica della poesia in Onofrio Riccio. Napoli: Libreria Dante & Descartes, 2000.

De Angelis P. La Biblioteca Lancisiana. L'Accademia Lancisiana nel 250° anno di fondazione. In: Collana di studi storici sull'Ospedale di Santo Spirito in Saxia e sugli ospedali romani. Roma, 1965.

Della Casa G. Opere di monsignor Giovanni Della Casa. Edizione veneta novissima. Tomo secondo. Contenente le Sposizioni di Sertorio Quattromani sopra tutte le Rime; e quelle di M. Aurelio Severino, e di Gregorio Caloprese sopra i XXI primi sonetti. Venezia 1728.

Indice delle scanzie, ossia inventario de' libri esistenti nella Biblioteca Lancisiana fatto per ordine di Monsignor illustrissimo e reverendissimo Giovanni Potenziani. Roma, 1770.

Kristeller PO. *Iter Italicum. Accedunt alia itinera VI.* London-Leiden, 1992.

Napoli Signorelli P. Vicende della coltura nelle Due Sicilie dlla venuta delle Colonie straniere sino a nostri giorni ... In Napoli: presso Vincenzo Orsini, 1810-1811.

Nodarse A.O. *The Syphilitic Image: On The Metamorphosis of Syphilis in Marco Aurelio Severino's De recondita abscessuum natura.* Harvard Library Bulletin No Volume.

Olschki LS. Letteratura e storia meridionale. Studi offerti a Aldo Avallone. 1989.

Roma, Biblioteca Lancisiana, ms. 49 LXXIV.2.27Trabucco. O. Severino Marco Aurelio in Dizionario Biografico degli italiani (vol. 92) 2018.

Trabucco O. Severino Marco Aurelio in Dizionario Biografico degli italiani (vol. 92) 2018.

Dott.ssa Patrizia Ricca, Responsabile Conservazione Documentale ASL Roma1

Per la corrispondenza:
patrizia.ricca@aslroma1.it

Celebrazione della Settimana per la Cultura

4 aprile 2023

Premio Giovanni Maria Lancisi - Anno Accademico 2021-2022

Tesi di laurea: “Valutazione neurofisiologica della progressione della malattia di Parkinson” (Sintesi)

Autore: F. Aiello

Relatore: A. Berardelli

Correlatore: D. Belvisi

Introduzione

Malattia di Parkinson: definizione clinica ed epidemiologia

La malattia di Parkinson (*Parkinson's disease* - PD) è una patologia neurodegenerativa cronica^{1, 2}. È la seconda malattia neurodegenerativa dopo la malattia di Alzheimer e presenta una prevalenza dello 0,3% dell'intera popolazione italiana³. La malattia è sporadica nel 90% dei casi, mentre nel 10% risulta geneticamente determinata^{4, 5}. Il PD è caratterizzato da sintomi motori e non-motori¹, sebbene in ciascun soggetto possano essere variamente combinati tra loro, in funzione dell'endofenotipo peculiare di quell'individuo⁶.

Neuropatologia e fisiopatologia:

Da un punto di vista neuropatologico, il PD è caratterizzato dalla preminente perdita di neuroni dopaminergici a livello della pars compacta della substantia nigra (SNpc)^{1, 2}, con interessamento tuttavia anche di vie non dopaminergiche. La caratteristica istopatologica della neurodegenerazione nel PD è la presenza di corpi di Lewy e di neuriti di Lewy, risultato della deposizione di polimeri insolubili di alfa-sinucleina *misfolded* nel citoplasma neuronale ed assonale, osservata a tutti i livelli del sistema nervoso. Ciononostante, ancora non è noto quale sia il

reale *primum movens* eziologico, osservandosi anche un *overlap* dei *pattern* di deposizione tra le diverse patologie neurodegenerative. Tramite alcuni studi in vitro e in modelli animali, si è ipotizzato un meccanismo di progressione della degenerazione simil prionico. Ciò che si è messo in evidenza negli ultimi anni è il coinvolgimento della neuroinfiammazione; tuttavia il suo ruolo non è stato ancora ben definito, potendo agire sia in senso neurotrofico che in senso pro-infiammatorio¹. Nonostante ormai sia evidente come il PD sia una patologia neurodegenerativa multisistemica^{1, 6, 7}, il core neurofisiopatologico principale si identifica nel network dei gangli della base, fondamentale per l'iniziativa motoria e per il controllo della motilità volontaria, automatica e riflessa³. Sebbene i gangli della base esplicano un ruolo rilevante nel controllo motorio, essi sono implicati anche nei disturbi comportamentali, cognitivi^{8, 9}, nonché nei disturbi dell'umore. Da un punto di vista funzionale, la maggiore stazione di *input* dei gangli della base è lo striato; invece, la principale stazione di *output* si identifica nel complesso globo pallido interno (GPi) e sostanza nera pars reticulata (SNpr)⁷. Nel caso del PD sembrerebbe che il deficit di dopamina porti ad una forte riduzione

dell'*output* motorio e ad una modificazione della connettività sinaptica intrastriatale⁷. Dalle ultime evidenze si evince, tuttavia, una maggiore complessità del quadro, dato il riscontro di cambiamenti nel *pattern* di scarica e nella sincronizzazione neuronale e biemisferica che potrebbero avere un ruolo fisiopatologico nel PD^{7, 10-12}.

Ruolo delle tecniche neurofisiologiche nello studio della fisiopatologia del PD

Attraverso la stimolazione magnetica transcranica (TMS) sono state riscontrate diverse alterazioni in alcuni parametri neurofisiologici. La maggior parte degli studi effettuati con paradigmi di TMS a singolo stimolo ha dimostrato che i pazienti con PD sono caratterizzati da un'aumentata eccitabilità corticale, valutabile con la pendenza della curva input/output (I/O), ovvero la curva sigmoide che descrive l'aumento dell'ampiezza del potenziale evocato motorio (PEM) in funzione dell'aumento dell'intensità della stimolazione. Attraverso paradigmi di TMS a doppio stimolo è stata invece dimostrata un'alterazione della facilitazione ed inibizione intracorticali, espresse in termini di SICI (*short-interval intracortical inhibition*) e ICF (*intracortical facilitation*) nel PD. In particolare, nel PD si è osservata una riduzione della SICI, che si normalizzava dopo trattamento dopaminergico, tuttavia tale alterazione sarebbe da afferire ad una maggiore facilitazione piuttosto che ad una ridotta inibizione^{11, 13, 14} e rappresenterebbe un meccanismo compensatorio della bradicinesia¹¹. Sono invece presenti studi contrastanti riguardo l'alterazione dell'ICF¹¹.

Al fine, invece, di valutare la plasticità corticale, è possibile sfruttare la TMS ripetitiva (rTMS)^{15, 16}, ovvero la successione di singoli impulsi ad una determinata frequenza ed intensità, tali da modulare l'eccitabilità corticale. Uno specifico protocollo di stimolazione ripetitiva è costituito dalla *theta burst stimulation* (TBS), che può essere erogata in modo continuo o intermittente. Si

ritiene che la iTBS induca una plasticità corticale *long term potentiation-like* (LTP-like), mentre la cTBS determinerebbe una riduzione dell'eccitabilità per fenomeni *long term depression-like* (LTD-like)¹⁵: questi meccanismi di riorganizzazione sinaptica sembrerebbero mediati da *pathways* NMDA-dipendenti^{17, 18}. Diversi lavori hanno evidenziato un'alterazione della plasticità corticale LTP-like e LTD-like nei pazienti con PD^{11, 14, 19-22}, evidente già nelle fasi precoci di pazienti con PD de novo, in entrambi gli emisferi, senza differenze di severità interemisferica e non correlata con la sintomatologia motoria²². Tuttavia, i risultati non sono sempre concordi in letteratura^{13, 21}. Il ruolo comunque svolto dalla dopamina nella plasticità corticale²³⁻²⁵ e dei gangli della base (Prescott e coll., 2009) è ormai indubbio sia nel modello animale²⁶ che nell'uomo. La neurodegenerazione determina, inoltre, anche alterazioni compensatorie del *deficit* dei gangli della base (GB), quali una riorganizzazione della corteccia sensorimotoria²⁷. Nel PD è stata evidenziata anche un'alterazione del dominio sensoriale, che comprende alterazioni della sensibilità tattile, termica e dolorifica e della cinestesia²⁸, alterazioni dell'integrazione sensorimotoria^{29, 30}, nonché disordini puri della percezione cosciente, estrinsecabili in un incremento della soglia percettiva. In particolare, si è osservato un incremento dei valori della STDT (*somatosensory temporal discrimination threshold*), ovvero il minimo intervallo di tempo richiesto tra due stimoli affinché il soggetto li identifichi come distinti^{28, 29}. Si ritiene che tale parametro sia codificato dai neuroni inibitori intracorticali dell'area sensoriale primaria S1 con coinvolgimento anche dei GB²⁹, nonché di input provenienti dalla pre-SMA²⁸. L'STDT risulta ugualmente alterata sia in presenza che in assenza di tremore nel PD, è influenzata dalle concentrazioni dopaminergiche e correla con la severità clinica^{29, 31}.

Come si evince dalla letteratura, la malattia di Parkinson è estremamente

eterogenea sia per quanto concerne la fenomenologia clinica che per le traiettorie di malattia. A tal fine recenti studi hanno indagato il possibile ruolo di parametri biomolecolari³²⁻⁴³, neuroradiologici^{37, 44-51} e neurofisiologici^{52, 53} come biomarcatori di progressione di malattia nei pazienti affetti da PD. Ne consegue che le alterazioni neurofisiologiche riscontrate in letteratura potrebbero potenzialmente rappresentare dei biomarcatori in tale patologia.

Scopo della tesi

Data l'assenza di terapie in grado di modificare il decorso della malattia, è fondamentale identificare biomarcatori di progressione, utili per la quantificazione degli effetti di future strategie terapeutiche volte a rallentare l'avanzare della malattia. Studi neurofisiologici hanno evidenziato la presenza di numerose alterazioni del sistema motorio e sensitivo. Tuttavia, non è noto il tempo di comparsa di tali alterazioni, cosa che permetterebbe, invece, di comprendere il ruolo dei diversi meccanismi fisiopatologici finora individuati nelle diverse fasi della malattia.

Il primo obiettivo della presente tesi è stato quello di effettuare una valutazione neurofisiologica del sistema motorio e del sistema sensitivo in un'ampia popolazione di pazienti parkinsoniani esaminati in fase iniziale (prima dell'introduzione della terapia dopaminergica) e dopo 4 anni dalla diagnosi. Ulteriore obiettivo delle tesi è stato quello di correlare tali alterazioni allo stadio di malattia, al fine di identificare possibili biomarcatori di progressione del PD.

Materiali e metodi

Soggetti

Quarantadue pazienti con PD e 45 soggetti sani hanno preso parte allo studio. I soggetti sani erano frequency-matched ai casi secondo le variabili di età e sesso.

Valutazione clinica

La valutazione clinica prevedeva la raccolta di dati relativi ad informazioni

demografiche, a manifestazioni motorie (*International Parkinson and Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS: parte II, parte III, parte IV), *H&Y score*) e a manifestazioni dei sintomi non-motori (MDS-UPDRS parte I; *Non-Motor Symptoms Scale* per la Malattia di Parkinson (NMSS)).

Valutazione neurofisiologica

Tecniche di stimolazione magnetica transcranica: eccitabilità e plasticità corticali

Per quanto concerne il paradigma di singolo e doppio stimolo magnetico è stato utilizzato uno stimolatore monofasico MAGSTIM 200 (MAGSTIM, Whitland, UK) connesso ad una bobina a forma di otto di 70 mm di diametro. La bobina è stata mantenuta tangenzialmente allo scalpo formando con esso un angolo di 45°. Gli stimoli magnetici sono stati erogati in corrispondenza dell'area motoria primaria (M1) del lato più affetto. È stato quindi registrato un PEM nel muscolo primo interosseo dorsale controlaterale (corrispondente all'hotspot). È stata calcolata la RMT, ovvero la minima intensità richiesta per elicitare un PEM di ampiezza picco a picco $\geq 50 \mu\text{V}$ in almeno 5 di 10 trial consecutivi. La curva input/output (I/O) è stata determinata in ciascun soggetto dalla misura dei PEM testati ad un'intensità uguale al 100%, 120% e 140% dell'RMT. Sono stati raccolti 10 PEM per ciascuna condizione in ordine randomizzato. La SICI e l'ICF sono state valutate usando un paradigma di TMS a doppio stimolo, con uno stimolo condizionante sottosoglia erogato ad un'intensità pari all'80% dell'RMT, seguito da uno stimolo test sopra soglia dell'intensità del 120% dell'RMT. L'intervallo interstimolo (ISI) tra lo stimolo condizionante e lo stimolo test è stato impostato a 3 ms per la SICI e a 10 ms per l'ICF. Dieci PEM sono stati registrati per ciascun ISI in ordine randomizzato. SICI e ICF sono stati espressi come rapporto percentuale tra il PEM non-condizionato e il condizionato.

La stimolazione *theta-burst* intermittente (iTBS) è stata condotta utilizzando uno stimolatore SuperRapid MAGSTIM bifasico ad alta-frequenza (MAGSTIM, Whitland, UK) connesso ad una bobina a forma di otto di 70 mm di diametro, posizionata in corrispondenza dell'*hotspot* dell'FDI. Il protocollo adottato prevedeva l'erogazione di treni di stimolazione della durata di 2 s con una pausa di 8 s tra treni consecutivi (20 treni; 600 impulsi magnetici totali); ciascun treno era costituito da 10 *bursts* e ogni *burst* includeva 3 impulsi magnetici erogati alla frequenza di 50 Hz e veniva ripetuto con un intervallo di 200 ms. L'intensità di stimolazione dell'iTBS è stata impostata al 90% dell'RMT. Al fine di valutare gli effetti della iTBS, sono stati registrati 10 PEM, testati ad un'intensità pari al 120 % dell'RMT prima (T0), 5-10 (T1), 15-20 (T2), 25-30 (T3) minuti dopo iTBS. L'attività elettromiografica (EMG) è stata registrata a livello del muscolo FDI attraverso un paio di elettrodi di superficie di Ag/AgCl, posizionati secondo un montaggio ventre muscolare-tendine. Il segnale EMG è stato filtrato mediante un filtro passa banda a 10-1000 Hz, amplificato (x 1000) (Digitimer D360; Digitimer, Welwyn Garden City, UK), digitalizzato a 5 kHz (CED 1401; Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) e salvato su un computer per l'analisi offline. L'ampiezza dei PEM è stata misurata picco a picco e poi ne è stata calcolata la media.

Registrazione cinematica della performance motoria

L'analisi cinematica è stata effettuata utilizzando il sistema SMART (BTS Engineering, Milan, Italy). Il sistema SMART è munito di tre/quattro telecamere infrarosse (frequenza di campionamento, 120 Hz) ed è stato utilizzato per registrare i movimenti di abduzione del dito indice. Il braccio era abdotto a livello della spalla di circa 45-50° e flessione a livello del gomito di circa 90°. Lo spostamento dei *marker* durante il task è stato ricostruito mediante un *software* dedicato che attuava un algoritmo

automatico, al fine di calcolare il grado di movimento (ROM- *range of motion*), ovvero lo spostamento del dito indice intorno alla sua articolazione metacarpofalangea, espresso come grado dell'angolo e velocità media (gradi/s) (BTS Engineering, Milan, Italy).

Valutazione della soglia di discriminazione temporale somatosensoriale (STDT)

La STDT è stata valutata a livello della mano del lato più affetto per mezzo di uno stimolatore elettrico di corrente costante (Digitimer DS7AH). Una coppia di stimoli tattili corrispondenti ad impulsi elettrici ad onda quadrata è stata inviata a livello della falange distale del dito indice attraverso degli elettrodi cutanei di superficie. L'intensità di stimolazione è stata definita attraverso l'erogazione di una serie di stimoli ad intensità crescenti, partendo da 2 mA ed incrementando di 0,5 mA in modo scalare. L'intensità variava in ciascun individuo, dipendendo dalla minima intensità richiesta dal soggetto per percepire 10 su 10 stimoli consecutivi. Coppie di stimoli elettrici sono state inviate partendo da un ISI di 0 ms (coppia simultanea), che veniva progressivamente incrementato di 10 ms attraverso una progressione scalare. È stata considerata come STDT a riposo il primo di tre ISI consecutivi a cui ciascun soggetto riconosceva gli stimoli come temporalmente separati in una media di 3 trial di STDT.

Tutte le procedure sperimentali sono state effettuate nel lato più affetto.

Analisi statistica

I dati sono espressi in termini di media \pm deviazione standard.

Al fine di confrontare i dati neurofisiologici tra pazienti affetti da PD e soggetti sani sono state utilizzate tecniche di analisi statistica parametrica (T test di Student e ANOVA) e non parametrica (Kruskall Wallis test e Mann Whitney U test) in base alla distribuzione dei dati. L'analisi è

stata effettuata sia per i dati ottenuti alla sessione basale (T0) che al follow up (T1).

Il coefficiente di correlazione di Spearman è stato utilizzato per indagare le possibili correlazioni tra i parametri neurofisiologici e lo stadio di malattia al T0 e al T1.

Risultati

Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti

Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti sono riportate in Tab. 1.

Confronto tra i pazienti con PD e i controlli sani al T0

Il Mann Whitney U test ha dimostrato che i pazienti avevano un'aumentata eccitabilità corticale, valutata come ampiezza del PEM, per una stimolazione pari al 100% (U=1253, Z=-3.45, p=0.0006) e 140% (U=1221, Z=-3.44, p=0.0006) della soglia motoria a riposo. Al contrario non sono state osservate differenze statisticamente significative quando veniva utilizzata un'intensità pari al 120% (U=1348, Z=-2.991, p=0.002 non significativo dopo correzione per confronti multipli) (figura 1A). Non sono state osservate differenze significative tra pazienti e controlli sia per quanto riguarda la SICI (U=1161, Z=-3.204, p=0.001 non significativo dopo correzione per confronti multipli; Fig. 1B) che l'ICF (U=1672, Z=-1.039, p=0.29; Fig. 1C). Per quanto concerne la plasticità corticale è stato osservato che i pazienti avevano una ridotta risposta all'iTBS al T2 (U=1218; Z=-3.389, p=0.0007) e T3 (U=1077, Z=-3.56, p=0.0004) ma non al T1 (U=1294, Z=-2.838, p=0.004 non significativo dopo correzioni per confronti multipli) (Fig. 1D). All'analisi cinematica della *performance* motoria è stata osservata una ridotta velocità angolare nei pazienti rispetto ai controlli (U=699, Z=-5.579, p<0.00001; Fig. 3). La funzione sensitiva, esaminata in termini di STDT, è risultata simile nei due gruppi (U=1811, Z=-1.565; p=0.1; Fig. 2).

Confronto tra i pazienti con PD e i controlli sani al T1

Il Mann Whitney U test ha confermato che i pazienti avevano un'aumentata eccitabilità corticale, valutata come ampiezza del PEM, per una stimolazione pari al 100% (U=555, Z=-4.483, p<0.00001) e 140% (U=779, Z=-2.86, p=0.0004) della soglia motoria a riposo. Al contrario non sono state osservate differenze statisticamente significative quando veniva utilizzata un'intensità pari al 120% (U=837, Z=-2.446, p=0.01 non significativo dopo correzione per confronti multipli) (Fig. 1A). Non sono state osservate differenze significative tra pazienti e controlli per quanto riguarda l'ICF (U=1139, Z=-0.95, p=0.924; Fig. 1C) mentre la SICI, a differenza di quanto osservato al T0, era significativamente ridotta nei pazienti rispetto ai controlli (U=520, Z=-4.417, p<0.00001; Fig. 1B). Per quanto riguarda la plasticità corticale è stato osservato che i pazienti avevano una ridotta risposta all'iTBS al T1 (U=420; Z=-5.074, p<0.00001) e T2 (U=596, Z=-3.721, p<0.00001) ma non al T3 (U=694, Z=-2.707, p=0.007 non significativo dopo correzioni per confronti multipli) (Fig. 1D). All'analisi cinematica della *performance* motoria è stata confermata una ridotta velocità angolare nei pazienti rispetto ai controlli (U=526, Z=-3.745, p<0.00001; Fig. 3). A differenza di quanto osservato in fase iniziale, la funzione sensitiva è risultata alterata, come suggerito dagli aumentati valori di STDT osservati nei pazienti rispetto ai controlli (U=1139, Z=-1704; p<0.00001; Fig. 2).

Correlazione tra i parametri neurofisiologici e lo stadio di malattia

Il coefficiente di correlazione di Spearman ha dimostrato una correlazione positiva tra l'eccitabilità corticale e il punteggio della scala di Hoehn and Yahr sia al T0 (r= 0.247; p=0.02; Fig. 4A) che al T1 (r=0.371; p=0.006; Fig. 4B).

	Pazienti T0	Pazienti T1
Età (anni)	63 ± 10	67 ± 11
Sesso maschile (%)	64 %	64 %
H & Y	1.5 ± 0.7	2.1 ± 0.5
MDS-UPDRS I	4.3 ± 4.7	8.4 ± 5.6
MDS-UPDRS II	3.2 ± 2.6	7.7 ± 7.2
MDS-UPDRS III	18 ± 10	27 ± 9
NMSS	25 ± 21	51 ± 38
MoCA	27 ± 2	25 ± 3

Tab. 1. Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti al basale (T0) e al follow-up (T1).

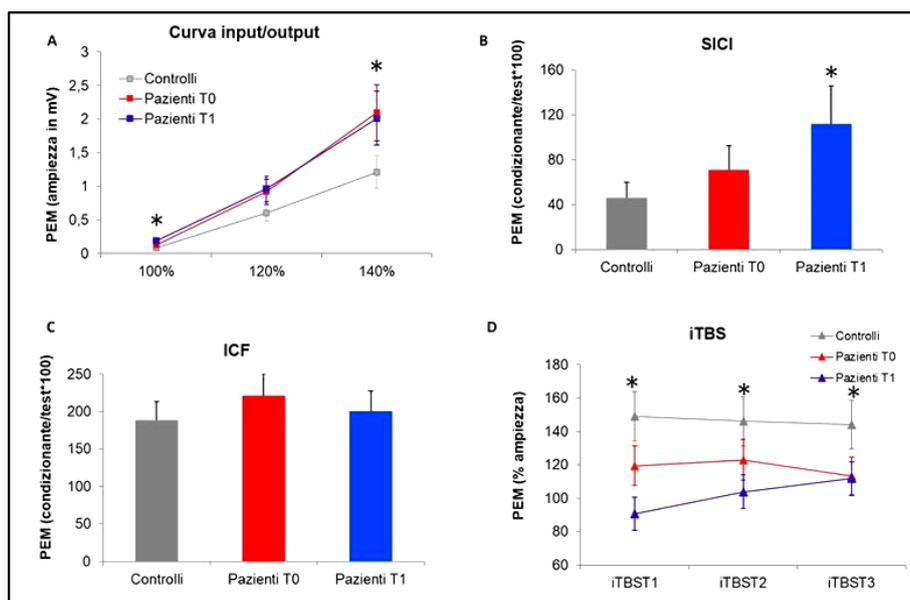


Fig. 1. Studio dell'eccitabilità e della plasticità corticali. **A)** Curva input/output al 100%, 120% e 140% della soglia motoria a riposo nei pazienti al basale (T0) (in rosso), al follow-up (T1) (in blu) e nei controlli (in grigio). **B)** SICI misurata nei pazienti al basale (T0) (in rosso), al follow-up (T1) (in blu) e nei controlli (in grigio). **C)** ICF misurata nei pazienti al basale (T0) (in rosso), al follow-up (T1) (in blu) e nei controlli (in grigio). **D)** iTBS erogata nei pazienti al basale (T0) (in rosso), al follow-up (T1) (in blu) e nei controlli (in grigio), per valutare la plasticità corticale.

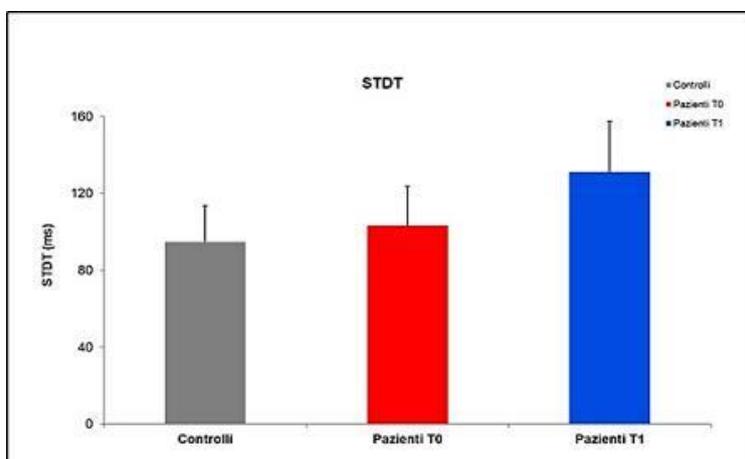


Fig. 2. Valutazione della soglia di discriminazione temporale tattile. STDT misurata nei pazienti al basale (T0) (in rosso), al follow-up (T1) (in blu) e nei controlli (in grigio).

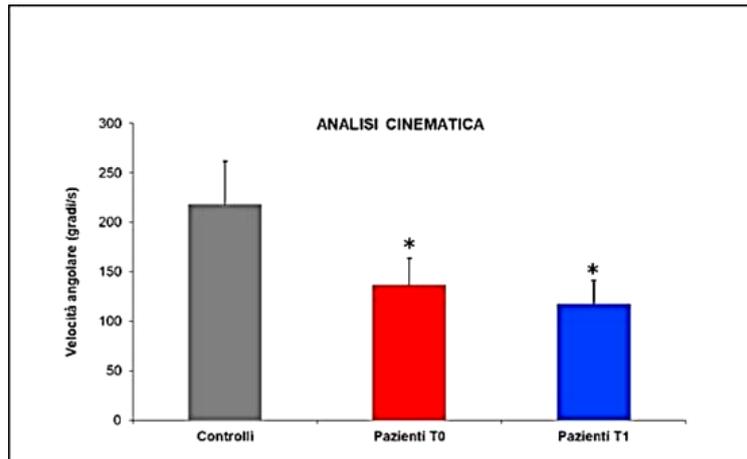


Fig. 3. Analisi cinematica della performance motoria. Analisi cinematica della performance motoria effettuata nei pazienti al basale (T0) (in rosso), al follow-up (T1) (in blu) e nei controlli (in grigio).

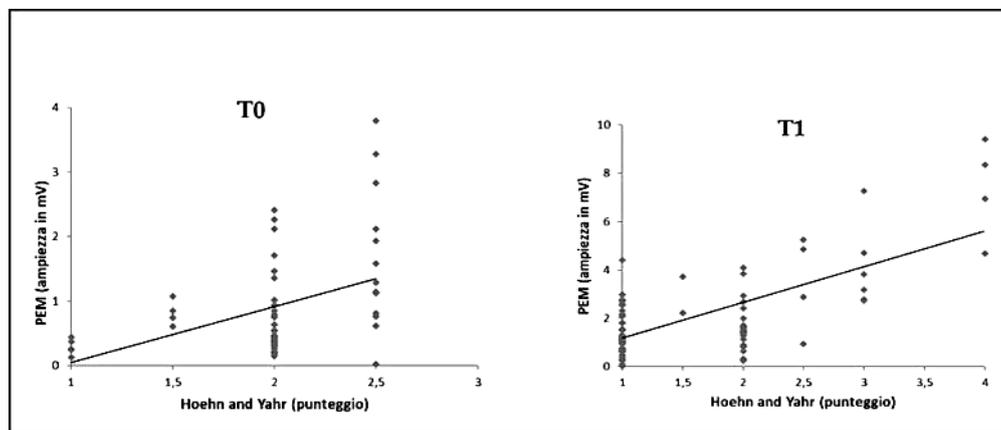


Fig. 4. Analisi di correlazione tra l'eccitabilità corticale e lo stadio di malattia. A) Analisi di correlazione tra l'eccitabilità corticale e lo stadio H&Y al basale (T0). B) Analisi di correlazione tra l'eccitabilità corticale e lo stadio H&Y al follow-up (T1).

Discussione

Il nostro studio ha dimostrato che l'aumento dell'eccitabilità corticale e la riduzione della plasticità corticale rappresentano alterazioni fisiopatologiche precoci del PD. Al contrario, le alterazioni relative ai meccanismi inibitori intra-corticali e alla discriminazione temporale tattile intervengono successivamente.

Lo studio delle correlazioni tra i parametri neurofisiologici e lo stadio di malattia ha evidenziato una correlazione positiva tra l'eccitabilità corticale e lo stadio di malattia, descritto dallo *score* H&Y, sia al basale che al *follow-up*.

Lo studio è stato condotto in una coorte omogenea per caratteristiche demografiche e la sessione valutativa è stata inoltre condotta mentre i pazienti erano in fase *off*, dopo un wash-out di circa 12 ore. Ciò ci fa pertanto escludere sia che le differenze evidenziate siano dovute a fattori contingenti diversi dai meccanismi fisiopatologici che intercorrono nella malattia di Parkinson sia che le evidenze riscontrate possano essere determinate da un'azione in acuto del trattamento dopaminergico. Inoltre, sebbene la valutazione al basale sia stata condotta in pazienti che avevano una storia di malattia ≤ 2 anni, al follow-up sono stati esclusi tutti i

pazienti che, nel corso della progressione di malattia, a seguito di una maggiore chiarezza del quadro sintomatologico, siano stati diagnosticati diversamente.

Al meglio delle nostre conoscenze, questo è il primo studio il cui obiettivo è quello di identificare i possibili biomarcatori neurofisiologici di progressione attraverso l'applicazione simultanea di diverse tecniche volte a indagare il sistema sensitivo e il sistema motorio.

In letteratura è riportato un incremento dell'eccitabilità corticale in termini di ampiezza del PEM⁵⁴⁻⁵⁷, in linea con quanto riscontrato nel presente studio. Tuttavia, il nostro lavoro ha evidenziato un'aumentata eccitabilità corticale nei pazienti con PD anche al basale, e quindi in uno stato precoce di malattia, al contrario delle evidenze riportate dal gruppo di Kojovic e coll.²⁷. L'incremento dell'eccitabilità corticale è stato interpretato come il risultato di un meccanismo di compenso alla deafferentazione dopaminergica a partenza dai GB^{14, 58, 59}. Tuttavia, l'incremento osservato dell'eccitabilità corticale potrebbe anche essere il risultato di un incremento nell'eccitabilità degli alfa-motoneuroni spinali^{57, 60}, nonché essere una conseguenza diretta della fisiopatologia della malattia di Parkinson e non un meccanismo compensatorio^{14, 58}. Inoltre, la stessa potrebbe anche derivare da una riduzione dei meccanismi inibitori⁵⁶. Tuttavia quest'ultima ipotesi sembrerebbe meno probabile, data la preservazione dei circuiti inibitori, in termini di SICI, al basale rispetto al follow-up. Per quanto concerne invece i circuiti intracorticali, il nostro riscontro di una riduzione della SICI e di un'ICF preservata è in linea con la letteratura scientifica^{13, 27, 58, 61, 62}, sebbene siano presenti evidenze discordanti¹³. La preservazione della SICI nelle fasi iniziali potrebbe essere determinata dal mancato raggiungimento di una sufficiente soglia di deplezione dopaminergica²⁷, o piuttosto dal risparmio

dei circuiti inibitori nelle fasi iniziali di malattia. Studi precedenti ritenevano che la SICI non fosse alterata per una ridotta inibizione, quanto per una ridotta soglia di facilitazione^{13, 61, 62}. Tuttavia, il nostro studio ha utilizzato uno stimolo condizionante pari all'80% dell'RMT, in accordo agli studi di Mackinnon e coll. evidenziando comunque, negli stadi moderato-avanzato di malattia, una riduzione della SICI.

Numerosi sono anche gli studi inerenti alle alterazioni della plasticità corticale nel PD^{11, 14, 19-22}, sebbene talvolta contrastanti^{13, 14}. Le evidenze riscontrate nel nostro lavoro sono in accordo con gli studi presenti in letteratura, sia per quanto concerne i tempi di comparsa dell'alterazione²², sia in termini di alterazione qualitativa riscontrata^{14, 20, 22}. Data la quantità di evidenze circa il ruolo della dopamina nei meccanismi sottesi alla plasticità corticale^{14, 23-26}, il mantenimento nel tempo dell'alterazione della stessa è compatibile con la progressione della neurodegenerazione e, quindi, con l'incremento della deplezione dopaminergica. Ciò potrebbe rappresentare anche il motivo per cui osserviamo al follow-up un'alterazione della plasticità più precoce nei *time points* rispetto al basale. Non si può escludere a priori, tuttavia, che le differenze riscontrate tra il basale e il follow-up possano essere il risultato del trattamento cronico dopaminergico. Per quanto riguarda l'STDT, inoltre, il dato da noi riscontrato è in linea con quanto riportato in letteratura^{28, 29, 31}. È interessante sottolineare come il gruppo di Conte e coll.³¹ ha evidenziato, sebbene in una piccola coorte di pazienti *de novo*, una preservazione dell'STDT ad un follow-up di due anni. Ne consegue che l'incremento osservato dell'STDT sembra compaia dopo un minimo di tre anni di malattia. Ciò fornisce supporto all'ipotesi secondo cui l'alterazione dell'STDT sia influenzata dai livelli di deplezione dopaminergica, ma tuttavia risieda primariamente in un'alterazione della corteccia somatosensoriale primaria (S1), che potrebbe dipendere sia da un'alterazione

diretta, o più probabilmente essere secondaria ad un alterato *output* dai GB^{29, 31}.

Infine, per quanto concerne l'analisi cinematica, la presenza di bradicinesia già all'esordio di malattia è comunque attesa⁶³⁻⁶⁶, essendo uno dei sintomi cardine per la definizione diagnostica del PD^{67, 68}.

Dallo studio longitudinale di tale coorte di pazienti possiamo quindi osservare come i parametri neurofisiologici che dalla letteratura sono correlati ai livelli di dopamina, ovvero l'eccitabilità e la plasticità corticali, così come la performance motoria, risultano alterati sin dalle fasi precoci di malattia. Tuttavia, l'evidenza di una coesistenza di alterazioni nell'eccitabilità e nella plasticità corticali ad entrambi i *time points* non fa escludere l'ipotesi che le alterazioni nella plasticità possano essere influenzate dalle alterazioni nell'eccitabilità interneurale a livello corticostriatale¹⁴, così come non si può escludere che la bradicinesia possa essere il risultato sia della deplezione dopaminergica stessa che della plasticità disfunzionale corticostriatale. Infatti, già uno studio precedente aveva riscontrato una correlazione tra l'eccitabilità corticale e l'ipocinesia, nonché tra la plasticità corticale e l'effetto sequenza⁵⁸. Il presente studio ha inoltre messo in evidenza una correlazione positiva tra l'eccitabilità corticale e lo stadio di malattia, presupponendo, quindi, la possibilità che l'eccitabilità corticale possa divenire in futuro un possibile biomarcatore di progressione di malattia.

Al contrario, i parametri neurofisiologici che sono più direttamente correlati ai circuiti inibitori intracorticali GABA-ergici^{15, 31}, ovvero l'STDT e la SICI, risultano alterati esclusivamente al follow-up. Alcuni studi precedenti hanno già osservato una correlazione della SICI con gli stadi avanzati di malattia⁶¹, suggerendo che nelle fasi iniziali i circuiti inibitori siano preservati. Ne consegue dunque che anche la SICI e l'STDT potrebbero divenire in futuro dei biomarcatori di progressione di malattia. Tuttavia, un'altra

possibile ipotesi potrebbe essere che con l'avanzare della neurodegenerazione si incentivino l'iperattivazione delle aree prefrontali come meccanismo compensatorio alla deafferentazione dai GB^{61, 69}, portando di conseguenza ad un aumento della facilitazione a livello della corteccia motoria primaria⁶¹. Tuttavia, le evidenze riscontrate dal gruppo di Ni e coll.⁶² suggeriscono comunque la presenza di una minima alterazione anche dei circuiti inibitori gabaergici che mediano la SICI.

Il nostro studio ha tuttavia dei limiti. In particolare, la valutazione cinematica non è ottimale a seguito di un ridotto numero di tracce congrue per l'analisi *offline*. Inoltre, la limitazione nel numero dei pazienti arruolati per il follow-up non ha permesso di discriminare longitudinalmente le alterazioni neurofisiologiche tra i diversi sottotipi di pazienti. Ne consegue che studi futuri saranno necessari per valutare se la progressione in termini di eccitabilità e plasticità corticali, SICI e STDT e bradicinesia si differenzia nei diversi *cluster*, potendo delineare quindi differenti traiettorie di malattia per ciascun *cluster*, o se invece con la progressione di malattia si perda la sottotipizzazione, portando ad un'omologazione nella traiettoria di malattia.

Conclusioni

Il presente studio ha riscontrato una correlazione positiva tra l'eccitabilità corticale e lo stadio H&Y di malattia, prefigurando la possibilità che essa possa delinearci come biomarcatore di progressione, essendo un parametro misurabile non soggetto ad apprendimento motorio, e la cui valutazione richiede poca collaborazione da parte del paziente; in aggiunta, non è influenzato dalla risposta motoria e verbale dello stesso, le quali risultano alterate nel PD. Inoltre, questo lavoro ha anche evidenziato come sia l'STDT che la SICI siano dei parametri che si alterano solo tardivamente nel PD, potendo anch'essi divenire dei possibili biomarcatori.

BIBLIOGRAFIA

1. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *The Lancet* 2015; 386: 896-912.
2. Ehringer H, Hornykiewicz O. Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system. *Parkinsonism & Related Disorders* 1998; 4: 53-7.
3. Fabbrini G., Colosimo C., Berardelli A. Disturbi del movimento. In: Berardelli A., Cruccu G., eds. *La Neurologia della Sapienza*. Bologna: Esculapio, 2019; p. 321-3.
4. Blauwendraat C, Nalls MA, Singleton AB. The genetic architecture of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2020; 19: 170-8.
5. Nalls MA, Blauwendraat C, Vallerga CL, et al. Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-genome wide association study. *Lancet Neurol* 2019; 18: 1091-102.
6. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci* 2017; 18: 435-50.
7. McGregor MM, Nelson AB. Circuit Mechanisms of Parkinson's Disease. *Neuron* 2019;101: 1042-56.
8. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Stamelou M, Bhatia KP, Burn DJ. The expanding universe of disorders of the basal ganglia. *Lancet* 2014; 384: 523-31.
9. Philippe Remy, Yves Samson. The role of dopamine in cognition: evidence from functional imaging studies. *Curr Opin Neurol* 2003;16: S37-41.
10. Wichmann T. Changing views of the pathophysiology of Parkinsonism. *Mov Disord* 2019; 34: 1130-43.
11. Kaviraja Udupa, Robert Chen. Motor cortical circuits in Parkinson disease and dystonia. *Handbook Clinical Neurology* 2019; 161: 167-86.
12. Bologna M, Paparella G, Fasano A, Hallett M, Berardelli A. Evolving concepts on bradykinesia. *Brain* 2019; 143: 727-50.
13. Latorre A, Rocchi L, Berardelli A, Bhatia KP, Rothwell JC. The interindividual variability of transcranial magnetic stimulation effects: Implications for diagnostic use in movement disorders. *Mov Disord* 2019; 34: 936-49.
14. Bologna M, Suppa A, Conte A, Latorre A, Rothwell JC, Berardelli A. Are studies of motor cortex plasticity relevant in human patients with Parkinson's disease? *Clin Neurophysiol* 2016; 127: 50-9.
15. 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.
16. Huang Y-Z, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta Burst Stimulation of the Human Motor Cortex. *Neuron* 2005; 45: 201-6.
17. Huang Y-Z, Chen R-S, Rothwell JC, Wen H-Y. The after-effect of human theta burst stimulation is NMDA receptor dependent. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 1028-32.
18. J.T.H. Teo, O.B. Swaine, J.C. Rothwell. Further evidence for NMDA-dependence of the after-effects of human theta burst stimulation. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 1648-51.
19. Eggers C, Fink GR, Nowak DA. Theta burst stimulation over the primary motor cortex does not induce cortical plasticity in Parkinson's disease. *J Neurol* 2010; 257: 1669-74.
20. Suppa A, Marsili L, Belvisi D, et al. Lack of LTP-like plasticity in primary motor cortex in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2011; 227: 296-301.
21. Bologna M, Conte A, Suppa A, Berardelli A. Motor cortex plasticity in Parkinson's disease: Advances and controversies. *Clin Neurophysiol* 2012; 123: 640-1.
22. Kishore A, Joseph T, Velayudhan B, Popa T, Meunier S. Early, severe and bilateral loss of LTP and LTD-like plasticity in motor cortex (M1) in de novo Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2012; 123: 822-8.
23. Tseng K-Y, O'Donnell P. Dopamine Modulation of Prefrontal Cortical Interneurons Changes during Adolescence. *Cereb Cortex* 2007; 17: 1235-40.
24. Huang Y-Z, Rothwell JC, Lu C-S, Chuang W-L, Chen R-S. Abnormal bidirectional plasticity-like effects in Parkinson's disease. *Brain* 2011; 134: 2312-20.
25. Wang J. D1 Dopamine Receptors Potentiate NMDA-mediated Excitability Increase in Layer V Prefrontal Cortical Pyramidal Neurons. *Cereb Cortex* 2001; 11: 452-62.
26. Molina-Luna K, Pekanovic A, Röhrich S, et al. Dopamine in Motor Cortex Is Necessary for

- Skill Learning and Synaptic Plasticity. *PLoS One* 2009; 4: e7082.
27. Kojovic M, Bologna M, Kassavetis P, et al. Functional reorganization of sensorimotor cortex in early Parkinson disease. *Neurology* 2012; 78: 1441-8.
 28. Conte A, Khan N, Defazio G, Rothwell JC, Berardelli A. Pathophysiology of somatosensory abnormalities in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2013; 9: 687-97.
 29. Conte A, Ferrazzano G, Belvisi D, et al. Somatosensory temporal discrimination in Parkinson's disease, dystonia and essential tremor: Pathophysiological and clinical implications. *Clin Neurophysiol* 2018; 129: 1849-53.
 30. Conte A, Belvisi D, Tartaglia M, et al. Abnormal Temporal Coupling of Tactile Perception and Motor Action in Parkinson's Disease. *Front Neurol* 2017; 8: 249.
 31. Conte A, Leodori G, Ferrazzano G, et al. Somatosensory temporal discrimination threshold in Parkinson's disease parallels disease severity and duration. *Clin Neurophysiol* 2016; 127: 2985-9.
 32. Vivacqua G, Latorre A, Suppa A, et al. Abnormal Salivary Total and Oligomeric Alpha-Synuclein in Parkinson's Disease. *PLoS One* 2016; 11: e0151156.
 33. Vivacqua G, Suppa A, Mancinelli R, et al. Salivary alpha-synuclein in the diagnosis of Parkinson's disease and Progressive Supranuclear Palsy. *Parkinsonism Relat Disord* 2019; 63: 143-8.
 34. Devic I, Hwang H, Edgar JS, et al. Salivary α -synuclein and DJ-1: potential biomarkers for Parkinson's disease. *Brain* 2011; 134: e178-e178.
 35. Kang W, Chen W, Yang Q, et al. Salivary total α -synuclein, oligomeric α -synuclein and SNCA variants in Parkinson's disease patients. *Sci Rep* 2016; 6: 28143.
 36. Cressatti M, Juwara L, Galindez JM, et al. Salivary microR-153 and microR-223 Levels as Potential Diagnostic Biomarkers of Idiopathic Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2020; 35: 468-77.
 37. Bäckström D, Linder J, Jakobson Mo S, et al. NfL as a biomarker for neurodegeneration and survival in Parkinson disease. *Neurology* 2020; 95: e827-38.
 38. Brockmann K, Schulte C, Schneiderhan-Marra N, et al. Inflammatory profile discriminates clinical subtypes in LRRK2-associated Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2017; 24: 427-e6.
 39. Mollenhauer B, Dakna M, Kruse N, et al. Validation of Serum Neurofilament Light Chain as a Biomarker of Parkinson's Disease Progression. *Mov Disord* 2020; 35: 1999-2008.
 40. Vieira SRL, Toffoli M, Campbell P, Schapira AHV. Biofluid Biomarkers in Parkinson's Disease: Clarity Amid Controversy. *Mov Disord* 2020; 35: 1128-33.
 41. Yilmaz R, Strafella AP, Bernard A, et al. Serum Inflammatory Profile for the Discrimination of Clinical Subtypes in Parkinson's Disease. *Front Neurol* 2018; 9: 1123.
 42. Sanjari Moghaddam H, Ghazi Sherbaf F, Mojtahed Zadeh M, Ashraf-Ganjouei A, Aarabi MH. Association Between Peripheral Inflammation and DATSCAN Data of the Striatal Nuclei in Different Motor Subtypes of Parkinson Disease. *Front Neurol* 2018; 9: 234.
 43. Zetterberg H. Is There a Value of Neurofilament Light as a Biomarker for Neurodegeneration in Parkinson's Disease? *Mov Disord* 2020; 35: 1111-2.
 44. Sampedro F, Martínez-Horta S, Marín-Lahoz J, Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Longitudinal intracortical diffusivity changes in de-novo Parkinson's disease: A promising imaging biomarker. *Parkinsonism Relat Disord* 2019; 68: 22-5.
 45. Sampedro F, Pérez-González R, Martínez-Horta S, Marín-Lahoz J, Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Serum neurofilament light chain levels reflect cortical neurodegeneration in de novo Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2020; 74: 43-9.
 46. Burciu RG, Ofori E, Archer DB, et al. Progression marker of Parkinson's disease: a 4-year multi-site imaging study. *Brain* 2017; 140: 2183-92.
 47. Zeng Q, Guan X, Law Yan Lun JCF, et al. Longitudinal Alterations of Local Spontaneous Brain Activity in Parkinson's Disease. *Neurosci Bull* 2017; 33: 501-9.
 48. Campbell MC, Jackson JJ, Koller JM, Snyder AZ, Kotzbauer PT, Perlmutter JS. Proteinopathy and longitudinal changes in functional connectivity networks in Parkinson disease. *Neurology* 2020; 94: e718-28.
 49. Abbasi N, Fereshtehnejad S-M, Zeighami Y, Larcher KM-H, Postuma RB, Dagher A. Predicting severity and prognosis in Parkinson's disease from brain microstructure

- and connectivity. *NeuroImage Clin* 2020; 25: 102111.
50. Chung SJ, Lee HS, Yoo HS, Lee YH, Lee PH, Sohn YH. Patterns of striatal dopamine depletion in early Parkinson disease: Prognostic relevance. *Neurology* 2020; 95: e280-90.
 51. Siderowf A, Jennings D, Stern M, et al. Clinical and Imaging Progression in the PARS Cohort: Long-Term Follow-up. *Mov Disord* 2020; 35: 1550-7.
 52. Klassen BT, Hentz JG, Shill HA, et al. Quantitative EEG as a predictive biomarker for Parkinson disease dementia. *Neurology* 2011; 77: 118-24.
 53. Caviness JN, Hentz JG, Belden CM, et al. Longitudinal EEG Changes Correlate with Cognitive Measure Deterioration in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* 2015; 5: 117-24.
 54. Valls-Solé J, Pascual-Leone A, Brasil-Neto JP, Cammarota A, McShane L, Hallett M. Abnormal facilitation of the response to transcranial magnetic stimulation in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1994; 44: 735-41.
 55. Kojovic M, Kassavetis P, Bologna M, et al. Transcranial magnetic stimulation follow-up study in early Parkinson's disease: A decline in compensation with disease progression? *Mov Disord* 2015; 30: 1098-106.
 56. Lefaucheur J-P. Motor cortex dysfunction revealed by cortical excitability studies in Parkinson's disease: influence of antiparkinsonian treatment and cortical stimulation. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: 244-53.
 57. Cantello R. Transcranial magnetic stimulation and Parkinson's disease. *Brain Res Rev* 2002; 38: 309-27.
 58. Bologna M, Guerra A, Paparella G, et al. Neurophysiological correlates of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain* 2018; 141: 2432-44.
 59. Rawji V, Latorre A, Sharma N, Rothwell JC, Rocchi L. On the Use of TMS to Investigate the Pathophysiology of Neurodegenerative Diseases. *Front Neurol* 2020; 11: 584664.
 60. Cantello R. Applications of Transcranial Magnetic Stimulation in *Mov Disord*. *J Clin Neurophysiol* 2002; 19: 272-93.
 61. MacKinnon CD, Gilley EA, Weis-McNulty A, Simuni T. Pathways mediating abnormal intracortical inhibition in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2005; 58: 516-24.
 62. Ni Z, Bahl N, Gunraj CA, Mazzella F, Chen R. Increased motor cortical facilitation and decreased inhibition in Parkinson disease. *Neurology* 2013; 80: 1746-53.
 63. Bologna M, Leodori G, Stirpe P, et al. Bradykinesia in early and advanced Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2016; 369: 286-91.
 64. Lee E, Lee JE, Yoo K, et al. Neural correlates of progressive reduction of bradykinesia in de novo Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20: 1376-81.
 65. Kang SY, Wasaka T, Shamim EA, et al. The Sequence Effect in De Novo Parkinson's Disease. *J Mov Disord* 2011; 4: 38-40.
 66. Koop MM, Shivitz N, Brontë-Stewart H. Quantitative measures of fine motor, limb, and postural bradykinesia in very early stage, untreated Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 1262-8.
 67. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 1591-601.
 68. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, et al. EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013; 20: 16-34.
 69. Sabatini U, Boulanouar K, Fabre N, et al. Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease. *Brain* 2000; 123: 394-403.
- Sintesi della Tesi di Laurea discussa il 20 giugno 2022
- Dott.ssa Flavia Aiello, Corso di laurea in Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Neuroscienze Umane, Facoltà di Farmacia e Medicina, "Sapienza" Università di Roma
- Prof. Alfredo Berardelli, Dipartimento di Neuroscienze Umane, "Sapienza" Università di Roma
- Dott. Daniele Belvisi, Dipartimento di Neuroscienze Umane, "Sapienza" Università di Roma
- Per la corrispondenza:
flavia.aiello@uniroma1.it

Tesi di laurea: “La stimolazione vagale transcutanea (tvns) come terapia adiuvante nella malattia di Parkinson” (Sintesi)

Autore: G. Anzini

Relatore: V. Di Lazzaro

Correlatore: M. Marano

Malattia di Parkinson

La malattia di Parkinson (MP) è una malattia complessa di tipo neurodegenerativo, a decorso cronico progressivo. La clinica è definita dall'associazione di sintomi motori, tipicamente la bradicinesia, il tremore a riposo, la rigidità e l'instabilità posturale, e sintomi non motori quali le disfunzioni autonome, il deterioramento cognitivo ed i disturbi psichici. La base fisiopatologica della malattia si fonda sul progressivo depauperamento dei neuroni dopaminergici della sostanza nera (SN) *pars compacta*, a cui consegue un ridotto livello di dopamina a livello striatale, e sul riscontro nei neuroni superstiti della presenza di formazioni ialine citoplasmatiche denominate Corpi di Lewy¹.

La MP si caratterizza per essere il più comune disturbo del movimento ed il secondo più frequente disturbo neurodegenerativo dopo la malattia di Alzheimer. Stando a quanto riportato infatti, dal 1990 al 2015, il numero di soggetti affetti da MP è aumentato globalmente del 118% fino a raggiungere i 6,2 milioni di persone². Si tratta di un trend in continua crescita in quanto, entro il 2040, si prevede che il numero di pazienti supererà i 12 milioni³.

La MP ha probabilmente un'eziologia multifattoriale, derivante dagli effetti combinati di fattori ambientali e genetici. I fattori di suscettibilità genetica possono modificare gli effetti delle esposizioni ambientali. Infatti, se la maggior parte dei casi di MP è su base idiopatica, un 5%-10% dei casi ha invece una base genetica

accertata. I geni parkina (PARK2), DJ-1 (PARK6) e PINK1 (PARK7) causano le forme autosomiche recessive associate ad un esordio precoce⁴.

La terapia impiegata nella MP è prettamente sintomatica, in quanto serve principalmente a ridurre i sintomi, ma non rallenta il decorso della patologia.

I farmaci utilizzati sono: levodopa, dopamino-agonisti, gli inibitori delle COMT, gli inibitori delle MAO-B (es. Selegilina e Rasagilina), levodopa/carbidopa gel intestinale¹.

Meccanismi sottostanti all'alterazione del cammino nella MP

All'interno dell'ampio spettro dei disturbi del cammino su base neurologica, rientra anche il cammino parkinsoniano. I meccanismi sottostanti sono eterogenei e complessi. L'andatura è sicuramente influenzata dall'aumentata rigidità muscolare, dall'ipocinesia e dalla bradicinesia. A ciò vanno aggiunti ulteriori fattori come: diminuzione della forza, disritmia, asincronia tra lato destro e sinistro, diminuzione anomala della dimensione del passo, alterata preparazione ed esecuzione dell'azione, nonché sindrome disesecutiva frontale. Inoltre, la capacità di avviare e mantenere la locomozione dipende fortemente dai riflessi posturali, che sono spesso alterati. Il contributo di ciascuna di queste disfunzioni allo sviluppo delle alterazioni del cammino clinicamente osservate nei pazienti, differisce da un paziente all'altro e anche nello stesso

individuo in momenti diversi della giornata o nelle diverse fasi di malattia (Fig. 1).

Il cammino nella MP è caratterizzato da ridotta velocità, ridotta lunghezza del passo, ridotta cadenza ed aumentata durata della fase di doppio appoggio. La diminuzione delle sincinesie degli arti superiori si può anche considerare come una caratteristica dell'andatura ipocinetica e bradicinetica, parzialmente influenzate anche dalla rigidità. L'alterata regolazione della lunghezza del passo si può considerare come il più importante disturbo dell'andatura, indicativo di una sottostante disfunzione dei gangli della base. I gangli della base regolano, non solo il mantenimento automatico della sequenza del movimento, ma anche l'esecuzione di ogni componente del movimento in maniera puntuale⁵.

Stimolazione vagale

La stimolazione vagale (VNS) è stata approvata dalla *US Food and Drug Administration* (FDA) per il trattamento dell'epilessia e della depressione in pazienti con età superiore ai 12 anni ed attualmente

si stanno esplorando nuovi campi di applicazione⁶.

La stimolazione vagale transcutanea (tVNS)

Si è dimostrato che la stimolazione transcutanea del nervo vago (tVNS) è una metodica in grado di svolgere i propri effetti sugli stessi *pathways* neurali della VNS, ma è stata sviluppata per superare le limitazioni associate ad un intervento di tipo invasivo. La diffusa accessibilità e il facile utilizzo di questa tecnologia ne accrescono l'attrattiva come possibile opzione di trattamento di prima linea per diverse patologie. La tVNS comprende la stimolazione del nervo vago non invasiva sia a livello auricolare (taVNS) sia a livello cervicale (tcVNS). Gli studi anatomici condotti sull'orecchio suggeriscono che il trago, la conca e la cimba conca siano tutte zone corporee in cui è possibile rinvenire distribuzioni afferenti cutanee del nervo vago e che la stimolazione di queste fibre produca i medesimi effetti terapeutici della VNS⁷⁻⁹. Questa tecnologia è in corso di studio per una serie di disturbi, tra cui cefalea, acufeni, fibrillazione atriale, schizofrenia e dolore (Fig. 2).

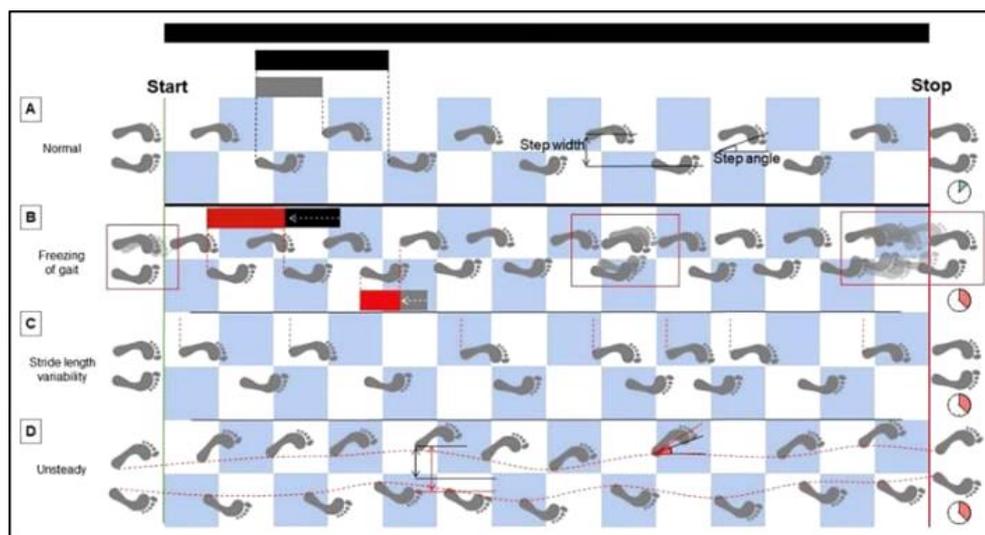


Fig. 1. Illustrazione visiva di alcune comuni alterazioni della marcia nella MP.

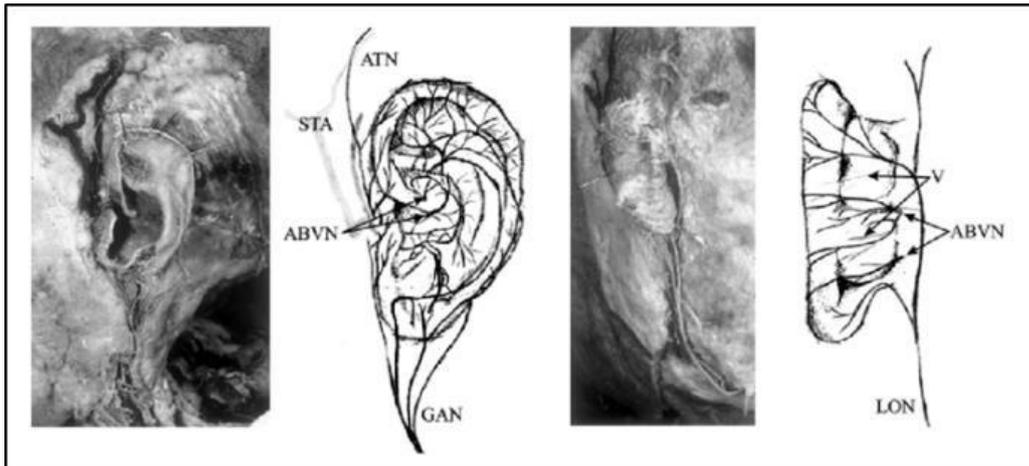


Fig. 2. Innervazione del ramo auricolare del nervo vago.

VNS e TVNS nella MP

La VNS esercita i suoi effetti attraverso gli input afferenti che invia al nucleo del tratto solitario (NTS) e successivamente attraverso l'attivazione sequenziale dei neuroni noradrenergici del locus coeruleus (LC), che a loro volta presentano proiezioni alla corteccia ed altre aree sottocorticali. Il locus coeruleus invia input efferenti anche al nucleo colinergico basale di Meynert, che fornisce estese proiezioni colinergiche alla corteccia cerebrale. È quindi probabile che anche il tono colinergico corticale venga potenziato dalla tVNS. È interessante notare che una riduzione del tono colinergico corticale è stata associata alla lentezza dell'andatura nei pazienti affetti da MP.

VNS e gli effetti sul cammino

Prevenire le cadute nella popolazione anziana è diventata una priorità di salute pubblica. Tra le prime cause di cadute trovano posto i disordini del movimento che sono anche una delle manifestazioni più comuni delle sindromi dell'invecchiamento. In questo ambito rientra la MP, in cui le alterazioni del cammino e il rischio di caduta sono predominanti. Perciò andare a colpire selettivamente alcune caratteristiche del cammino, che sono alla base del rischio di caduta, potrebbe ridurre la morbilità e la mortalità associate alle cadute nella MP¹⁰.

Si tenga conto che l'alterazione della marcia avviene solitamente in uno stadio precoce e peggiora progressivamente con l'avanzare della malattia. Tali alterazioni precoci predicono la possibilità di caduta anche in pazienti considerati "fall naive"¹¹. Nonostante il trattamento dopaminergico efficace, in un primo stadio, sono ugualmente evidenti delle alterazioni del cammino, quali la variabilità del tempo del passo e variabilità della lunghezza del passo. Si tenga conto che anche il decadimento cognitivo gioca un ruolo nello sviluppo delle alterazioni della marcia e che, viceversa, le alterazioni del cammino sembrano predire il declino cognitivo nelle forme precoci di MP. Tra l'altro, entrambe le condizioni, sono in parte spiegabili attraverso le alterazioni sistematiche della trasmissione colinergica, oltre che dalla neurodegenerazione dei pattern dopaminergici nigrostriatali. Nella MP avviene una perdita importante dei neuroni colinergici sia nel nucleo basale di Meynert che nel nucleo peduncolopontino. A prova del loro ruolo nel cammino, dei miglioramenti nell'andatura e nel controllo posturale si sono osservati in seguito alla stimolazione cerebrale profonda (DBS) di questi due nuclei¹².

Panoramica degli studi svolti sulla VNS

Il primo studio ad esaminare il potenziale terapeutico della VNS invasiva nella MP fu

condotto nel 2017 da A.Q. Farrand e colleghi. Si testò l'effetto della stimolazione vagale, eseguita con una frequenza di due volte al giorno, su modelli di topo in cui era stata indotta la degenerazione dei neuroni del LC e di quelli dopaminergici della SN per ottenere dei deficit riconducibili a quelli della MP. Complessivamente, questo studio constatava come la VNS avesse nella MP un potenziale di trattamento multimodale, dimostrato dal miglioramento della locomozione e dal rallentamento della degenerazione dei neuroni noradrenergici del LC, dall'aumento dell'immunoreattività per la tirosina idrolasi (TH, un enzima implicato nella conversione di L-tirosina in L-dopa,) nel nucleo striato dorsale accompagnato da un aumento delle cellule TH-positive nella SN, nonché dalla riduzione dell'espressione di α -sinucleina e delle cellule della infiammazione¹³. Appurata la potenziale efficacia di questa tecnica, nel 2020 fu condotto un successivo studio per determinare il protocollo di stimolazione più efficace per la VNS. In primo luogo, si dimostrò che la VNS a prescindere dal protocollo utilizzato, si traduceva comunque in una riduzione della neuroinfiammazione, nell'attenuazione della perdita di neuroni del LC e della SN e in una migliore funzione motoria, tuttavia, frequenze di stimolazione più elevate sono risultate più efficaci. Più recentemente, questa modalità di trattamento è stata semplificata dall'introduzione di dispositivi portatili non invasivi. Questo approccio presenta diversi vantaggi, non ultimo la possibilità di sperimentare, senza particolari controindicazioni, questo trattamento in vari tipi di disturbi, poiché il rischio di complicazioni chirurgiche e post-operatorie viene completamente abbattuto. Nel 2019 si è concluso il primo studio con utilizzo della stimolazione vagale transcutanea cervicale (tcVNS) a scopo terapeutico nella MP, in cui in seguito ad una singola applicazione si sono registrati significativi miglioramenti nel cammino. La lunghezza del passo, il numero di passi, la velocità e la variabilità della

velocità del passo hanno subito un miglioramento, mentre nei pazienti con freezing il numero di passi compiuti per cambiare direzione è stato significativamente ridotto¹⁴. Un secondo studio con controllo placebo, ha fornito dei dati preliminari che suggeriscono che alcuni parametri del cammino resistenti alla terapia, quali la variabilità del tempo del passo e la variabilità della lunghezza del passo, possano migliorare con la VNS non invasiva. Nella medesima sperimentazione si è anche ipotizzato che il meccanismo patologico alla base potrebbe essere collegato all'aumentata deposizione di β -amiloide della MP, con l'instaurarsi di un circolo vizioso in cui la perdita neuronale determina l'aumento di β -amiloide e l'aumento di β -amiloide aggrava il depauperamento neuronale¹⁵. Nel 2021, Mandal e colleghi hanno condotto un'ulteriore sperimentazione per indagare gli effetti della tcVNS anche nel caso di stimolazioni croniche. I risultati ottenuti indicano che, nel caso di stimolazioni erogate tre volte al giorno per un mese, il cammino e la funzione motoria migliorano in generale in pazienti affetti da MP, oltre al fatto che si riducono in maniera significativa i marcatori sierici d'infiammazione (ad esempio TNF- α) ed aumentano i livelli sierici del fattore neurotrofico cerebrale (BDNF), implicato nella neuroplasticità. Tenute in conto queste recenti scoperte, unite anche alle osservazioni precedenti, in cui si osservava già una riduzione dei livelli di antiossidanti in seguito a stimolazione vagale, si è ipotizzato che la tcVNS possa presentare un potenziale terapeutico non solo nel ridurre i sintomi ma anche nel modificare i meccanismi patologici alla base della MP¹⁶.

Nel 2018, è stato indagato l'effetto della stimolazione vagale transcutanea auricolare sui topi e gli effetti riportati erano paragonabili a quelli indotti dalla stimolazione invasiva e non invasiva a livello cervicale. Nel dettaglio, si è registrato un miglioramento delle prestazioni motorie, un aumento dei neuroni dopaminergici TH-

positivi e la soppressione delle citochine proinfiammatorie¹⁷.

Materiali e metodi

Popolazione

La popolazione arruolata per questo studio è composta da 12 pazienti affetti da MP idiopatica, diagnosticata mediante criteri conservativi UK Brain Bank, con età compresa tra i 63 e gli 85 anni. I criteri di inclusione dello studio comprendono: assenza di segni clinici di deterioramento cognitivo, essere in terapia cronica stabile con levodopa non complicata da movimenti involontari, lamentare un disturbo del cammino ma essere ancora autonomi nella deambulazione, avere uno stadio di Hoehn e Yahr modificato di malattia inferiore a 3 (stadio iniziale intermedio).

Disegno dello studio

Si tratta di uno studio pilota randomizzato, cross-over, in doppio cieco, controllato con placebo volto ad indagare l'effetto della stimolazione vagale transcutanea (tVNS) auricolare sulla deambulazione nei pazienti con MP (Fig. 3).

Metodi

Prima fase: Visita di reclutamento

Nella prima visita, della durata di 1 h e mezza, si svolgeva la fase di reclutamento presso il Policlinico Universitario Campus Biomedico. Inizialmente, si illustrava nuovamente il disegno dello studio con i suoi obiettivi e le sue finalità, dopodiché si procedeva a somministrare i questionari al

paziente. In particolare in questa prima fase, l'operatore compilava con il paziente tutti gli items delle sezioni I-II-IV-V-VI dell'UPDRS e il questionario FoG-Q.

In un secondo momento, l'esaminatore faceva effettuare al paziente il *Ten Meter Walk Test* (10mWT). Alla fine della prova si consideravano idonei a partecipare allo studio i soggetti con le medie delle velocità sotto determinati valori ($V_n < 1,7$ m/s e $V_e < 2,3$ m/s) ad indicare un'alterazione del cammino tale da lasciare spazio ai possibili benefici della tecnica in esame. Hanno superato la fase di reclutamento 12 soggetti su 14, a cui venivano fornite le indicazioni per i due successivi incontri in cui si sarebbero svolte le stimolazioni vagali non invasive (tVNS). Dei due soggetti esclusi, uno è stato escluso per scarsa compliance e l'altro perché non è riuscito a completare il 10mWT.

Seconda fase: stimolazione vagale transcutanea (tVNS) e stimolazione placebo

I due incontri successivi, della durata di 1 h e mezza circa ciascuno, si svolgevano presso il NeXT Lab- Unità di ricerca di Neurofisiologia e Neuroingegneria dell'Università Campus Bio-Medico. Ogni incontro era diviso in tre parti.

Nella prima parte, veniva effettuata una valutazione dello stato basale del paziente (*base condition*) attraverso il completamento della sezione III dell'UPDRS e due test eseguiti tramite l'applicazione Mon4t Clinic: il flanker test e il TUG 10mx2 test.

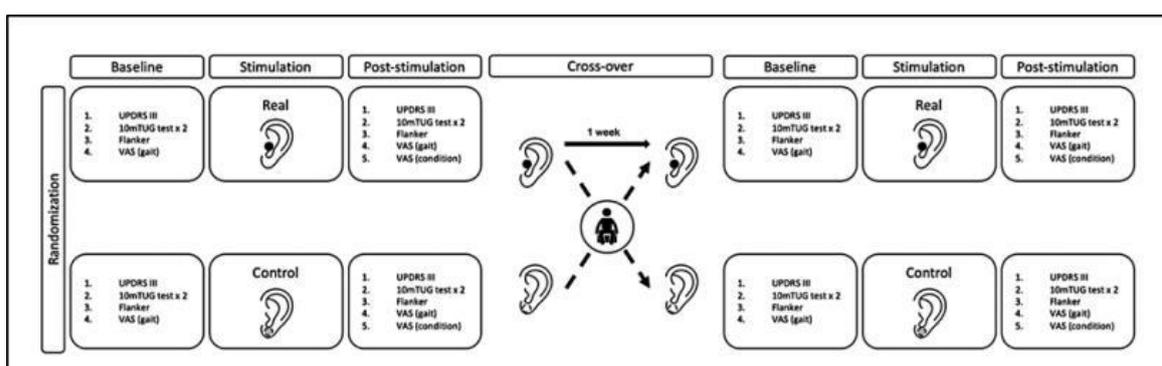


Fig. 3. Disegno dello studio.

Per il *flanker test*, il soggetto veniva fatto accomodare su una sedia e istruito riguardo le azioni necessarie per completare correttamente la prova: premere il più velocemente possibile il “tasto freccia” con direzione corrispondente a quella della freccia centrale delle serie di stimoli che venivano man mano proposte dall’applicazione. In caso di errore, il test non doveva essere fermato o ripetuto, ma continuare fino all’allarme sonoro che indicava la conclusione dell’esercizio.

Successivamente, si passava al completamento dei 14 items della sezione III (esame motorio) dell’UPDRS, con particolare attenzione ai parametri agilità delle gambe, andatura e stabilità posturale.

Infine, veniva svolto il test TUG 10mx2. L’applicazione Mon4t Clinic, appositamente avviata per permettere l’effettuazione del test, registrava e inviava al server i dati relativi ai vari parametri della marcia del paziente. Il TUG era impostato per ripetersi per due volte consecutive a distanza di 5 secondi l’uno dall’altro. Durante questa prova, dopo previa acquisizione di consenso, l’operatore riprendeva il soggetto tramite videocamera per permettere un confronto tra i dati acquisiti e quanto visionato nel filmato. Infine, veniva chiesto al paziente di segnalare all’operatore, tramite apposita scala VAS(0-10), come percepiva il suo cammino.

Nella seconda parte, veniva effettuata la stimolazione vagale non invasiva transcutanea (tvNS). Alla prima visita, 7 (58,3%) pazienti sono stati sottoposti a stimolazione reale (REAL) e 5 (41,7%) pazienti a stimolazione placebo (CONTROL). Il punto di applicazione dello stimolo era a livello del trago nel caso della stimolazione reale, e a livello del lobo auricolare (dove non si trovano terminazioni vagali) nel caso della stimolazione placebo. Gli elettrodi di superficie venivano fissati con una distanza di 2 mm tra catodo ed anodo, con pasta e cerotto adesivo cute compatibili, e collegati

ad un generatore (Digitimer DS7A, marcato CE) che permetteva di impostare i parametri della stimolazione. La seduta totale di stimolazione durava complessivamente 30 minuti, il paziente veniva sottoposto a 6 cicli di stimoli della durata di 30 secondi l’uno, composti da 600 impulsi (a 20 Hz di frequenza con singola durata di 0,3 ms), intervallati da 4 minuti e mezzo di pausa. Lo stimolatore elettrico veniva attivato dal *software Signal* (versione 5) e dall’interfaccia di acquisizione dati CED (*Cambridge Electronic Design*, Cambridge, Regno Unito). Si raccomandava al paziente di non parlare durante i 30 secondi di stimolazione. Per determinare l’intensità di stimolazione, per ogni soggetto, è stata determinata la soglia sensitiva (intensità minima di percezione dello stimolo) e la soglia dolorosa (intensità determinante percezione dolorosa dello stimolo). La stimolazione utilizzata aveva un’intensità superiore alla soglia sensitiva ed inferiore alla soglia dolorosa. Nel rispetto di tale criterio, si è utilizzata un’intensità media di 8 mA, in quanto dati di letteratura¹⁸ dimostrano che tale intensità è tale da determinare nel soggetto sano potenziali evocati chiaramente determinabili senza percezione dolorosa.

L’ultima parte della visita si svolgeva in maniera analoga alla prima: si procedeva a completare il *flanker test*, l’UPDRS III e il TUG10mx2 test, con lo scopo di reperire i dati relativi ai medesimi parametri visti in precedenza ma in una condizione post-stimolazione (*stim condition*). Alla fine della visita veniva domandato nuovamente di segnalare sulla scala VAS (0-10) la percezione del proprio cammino. Per assicurarsi che venisse rispettata la condizione in cieco, veniva anche richiesto al paziente di compilare una seconda scala VAS per rispondere alla domanda “Quanto ritieni reale questa terapia da 0-10?” relativamente ad entrambe le stimolazioni.

A distanza di una settimana, veniva fissato il secondo incontro in cui i pazienti

tornavano a visita per completare lo studio. Tutti i soggetti hanno effettuato un *cross-over* verso la condizione alternativa: i 7 pazienti, che nella prima visita erano stati sottoposti a stimolazione reale, nel secondo incontro venivano sottoposti a stimolazione placebo ed allo stesso modo, i 5 pazienti, che avevano ricevuto la stimolazione placebo al primo incontro, al secondo venivano sottoposti a quella reale. I soggetti, come previsto dal disegno dello studio, non venivano informati su quale delle due stimolazioni stessero svolgendo nei singoli incontri e l'operatore ripeteva la procedura di preparazione alla stimolazione in maniera analoga, fatta eccezione per i punti di applicazione degli elettrodi.

Risultati

Nel presente studio sono stati arruolati 12 pazienti affetti da MP. La popolazione si componeva di 3 soggetti femminili (25%) e 9 soggetti maschili (75%) con un'età media di 75,5 ($\pm 7,1$) anni. Tutti i soggetti presentavano un Hoehn e Yahr modificato inferiore o uguale a 2,5 con punteggio medio di 1,9 ($\pm 0,3$) mentre la durata di malattia media di 5,9 ($\pm 3,4$) anni.

Il 50% ha dichiarato all'item 15 dell'UPDRS II ("marcia") uno score di 1 (corrispondente alla dicitura "Leggera difficoltà; può non oscillare le braccia o può trascinare le gambe."), il restante 50% uno score di 2 (corrispondente a "Difficoltà moderata, ma richiede poca o nessuna assistenza"). Il 25% dei soggetti aveva una storia di *freezing*, ma nessuno dei soggetti ha presentato episodi di *freezing* quando si trovava sotto effetto di levodopa e/o durante l'esperimento. All'item 14 dell'UPDRS II che indaga il *freezing* durante la marcia, il 25% dei soggetti ha assegnato un valore superiore allo 0 (Tab. 1).

I soggetti sono stati sottoposti a due visite, una con stimolazione placebo (control), ed una con stimolazione reale (real). I valori rilevati al basale, prima di entrambe le

	Mean \pm standard deviation	N %
Sesso (F)		3 (25)
Età (anni)	75.5 (± 7.1)	
Modified Hoehn and Yahr	1.9 \pm 0.3	
	1.5	4 (33.3)
	2	6 (50)
	2.5	2 (16.7)
UPDRS I	5.16 \pm 3	
UPDRS II	15.7 \pm 3.9	
	Item 14 > 0	3 (25)
	Item 15 = 1	6 (50)
	Item 15 = 1	6 (50)
UPDRS IV	1.75 \pm 2.1	
FoG-Q	5,01 \pm 6,49	

Tab. 1. Dati demografici e caratteristiche di base della patologia.

stimolazioni, erano statisticamente simili sia nelle scale somministrate (UPDRS III e VAS), sia nei parametri oggettivi indagati (tempo di reazione, tempo totale del cammino, numero di passi, lunghezza del passo, oscillazione, ampiezza dell'oscillazione) (Tab. 2).

	Valutazioni allo stato basale		
	Control	Real	p-value
UPDRS III	21.5 \pm 7.8	22.5 \pm 7.5	0.807
VAS	6.5 \pm 1.6	6.3 \pm 1.5	0.791
Tempo di reazione (s)	1.61 \pm 0.68	1.69 \pm 0.52	0.579
Tempo totale del cammino (s)	28 \pm 6.98	29.7 \pm 7.7	0.791
Numero di passi (n)	25.7 \pm 8.4	25.3 \pm 7.3	0.749
Lunghezza del passo (m)	0.61 \pm 0.11	0.58 \pm 0.10	0.197
Oscillazione (m)	0.06 \pm 0.08	0.04 \pm 0.01	0.903
Ampiezza della oscillazione (m)	0.54 \pm 0.13	0.54 \pm 0.17	0.984

Tab. 2. Valutazioni allo stato basale.

In base alle analisi statistiche formulate sulla base dei dati raccolti si è dimostrato che l'UPDRS-III e la VAS sono migliorate dopo entrambe le condizioni di stimolazione (placebo e reale), ma con una miglior tendenza dopo la stimolazione reale. L'UPDRS III post-stimolazione reale presenta un valore medio di 20,1 ($\pm 7,2$) con $p=0,002$, mentre in seguito a stimolazione placebo di 19,7 ($\pm 7,9$) con $p=0,003$. Si è dimostrato anche che ulteriori valori determinati tramite l'applicazione Mon4t Clinic hanno subito dei cambiamenti successivamente alle due stimolazioni. La VAS post-stimolazione reale

presenta un valore medio di 7,6, ($\pm 1,7$) con $p=0,011$, mentre in seguito a stimolazione placebo di 7,6 ($\pm 1,95$) con $p=0,039$. La lunghezza del passo, l'ampiezza dell'oscillazione del passo ed il tempo totale impiegato hanno mostrato cambiamenti statisticamente significativi ($p<0,05$) in positivo solo dopo la taVNS. Invece i cambiamenti riportati successivamente a stimolazione placebo, in questi parametri, non sono risultati statisticamente rilevanti. Le oscillazioni, misurate sia nella componente medio-laterale che antero-posteriore, non hanno subito cambiamenti significativi ($p>0,05$) in seguito a nessuno dei due tipi di stimolazione, così come anche il numero di passi effettuati. La lunghezza del passo post-stimolazione reale presenta un valore medio di 0,61 ($\pm 0,11$) metri con $p=0,005$, mentre post-stimolazione placebo di 0,60 ($\pm 0,13$) metri con $p=0,722$. Il tempo totale impiegato post-stimolazione reale presenta un valore medio di 27,4 ($\pm 6,2$) secondi con $p=0,013$, mentre post-stimolazione placebo di 28,1 ($\pm 7,9$) secondi con $p=0,637$. L'ampiezza dell'oscillazione del passo post-stimolazione reale presenta un valore medio di 0,59 ($\pm 0,21$) metri con $p=0,018$, mentre post-

stimolazione placebo di 0,55 ($\pm 0,16$) metri con $p=0,691$.

Inoltre, il tempo di reazione analizzato con il *flanker test* è migliorato solo in seguito a stimolazione reale. Il tempo totale di reazione nel post-stimolazione reale presenta un valore medio di 1,50 ($\pm 0,47$) secondi con $p=0,005$, mentre post-stimolazione placebo di 1,53 ($\pm 0,66$) secondi con $p=0,230$.

In seguito ad ogni stimolazione, a tutti i soggetti è stato chiesto di segnalare su scala VAS (0-10) la possibilità di essere trattati con una stimolazione reale. In seguito a stimolazione reale il punteggio medio ottenuto era di 5,6 (± 2), dopo la stimolazione di controllo di 5,6 ($\pm 2,1$) con una $p=0,953$, non statisticamente rilevante (Tab. 3).

Discussione

In questo studio, è stata selezionata una coorte di pazienti affetti da MP idiopatica, stadio iniziale-intermedio di malattia, ed è stata sottoposta a stimolazione vagale transcutanea a livello auricolare con l'obiettivo di dimostrare se questa tecnica, già approvata dalla FDA per altre patologie¹⁹, avesse delle potenzialità nel migliorare la performance motoria nella MP.

	Stimolazione placebo			Stimolazione reale (taVNS)		
	T0	T1	p-value	T0	T1	p-value
UPDRS III	21.5 \pm 7.8	19.7 \pm 7.9	.003*	22.5 \pm 7.5	20.1 \pm 7.2	.002*
VAS	6.5 \pm 1.6	7.6 \pm 1.95	.039*	6.3 \pm 1.5	7.6 \pm 1.7	.011*
Tempo di reazione (s)	1.61 \pm 0.68	1.53 \pm 0.66	.230	1.69 \pm 0.52	1.50 \pm 0.47	.005*
Tempo Totale (s)	28 \pm 6.98	28.1 \pm 7.9	.637	29.7 \pm 7.7	27.4 \pm 6.2	.013*
Passi (n)	25.7 \pm 8.4	23.8 \pm 8.1	0.56	25.3 \pm 7.3	23.1 \pm 8.1	.264
Lunghezza del passo (m)	0.61 \pm 0.11	0.60 \pm 0.13	.722	0.58 \pm 0.10	0.61 \pm 0.11	.005*
Oscillazione (m)	0.06 \pm 0.08	0.07 \pm 0.10	.726	0.04 \pm 0.01	0.04 \pm 0.008	.078
Ampiezza oscillazione (m)	0.54 \pm 0.13	0.55 \pm 0.16	.691	0.54 \pm 0.17	0.59 \pm 0.21	.018*

Tab. 3. Confronto dei dati raccolti nelle stimolazioni placebo e reali.

I risultati ottenuti confrontando i punteggi dell'UPDRS III prima e dopo stimolazione, hanno dimostrato un miglioramento dell'esame obiettivo motorio globale del paziente in seguito ad entrambe le condizioni di stimolazione, ma con trend migliore in seguito a tVNS reale. La scala VAS sulla percezione del cammino correla con i risultati dell'UPDRS III, al termine di entrambe le condizioni di stimolazione i pazienti hanno riferito un miglioramento nella percezione della propria marcia, in modo particolare quando la domanda veniva posta in seguito a stimolazione reale. Inoltre, considerato l'importante effetto placebo che caratterizza questa tipologia di pazienti¹⁹, gli stessi soggetti sottoposti a stimolazione vagale in una visita, nell'altra visita sono stati sottoposti a controllo con placebo, con l'intento di determinare la reale efficacia comparativa del trattamento in esame. Le visite venivano svolte a distanza di una settimana e per assicurarsi che al momento della stimolazione i pazienti non presentassero differenze significative con la visita precedente, venivano svolte delle valutazioni allo stato basale (pre-stimolazione). Queste non hanno dimostrato differenze significative, rendendo possibile comparare i dati raccolti nelle due diverse giornate.

Trattandosi di uno studio in doppio cieco, i pazienti non venivano messi a conoscenza di quale stimolazione stavano ricevendo nelle singole visite. Ciò è stato confermato anche tramite una seconda scala VAS, somministrata al termine delle stimolazioni, in cui ai pazienti veniva chiesto di quantificare su una scala da 0 a 10 quanto ritenessero reale la terapia appena ricevuta. La maggior parte dei pazienti tendeva a segnare lo stesso valore ad entrambe le terapie, dimostrando di non aver percepito alcuna differenza.

In aggiunta sono state utilizzate, non solo scale di valutazione (UPDRS III e VAS sulla percezione del cammino) che andavano ad

indagare qualitativamente la motricità del paziente, ma anche parametri oggettivabili della marcia reperiti tramite l'applicazione "Mon4t Clinic" durante il TUG10m x2, poi confrontati con i filmati delle prove.

Dai nostri risultati si è potuto osservare che il tempo totale impiegato nello svolgimento del test si è ridotto mentre la lunghezza del passo e l'ampiezza delle oscillazioni sono aumentate. Partendo dal presupposto che la MP è caratterizzata clinicamente da una maggiore lentezza nel cammino e da un'andatura a piccoli passi¹, i dati raccolti indicano come la stimolazione vagale transauricolare sia in grado di migliorare questi aspetti, andando ad allungare il passo e velocizzando il cammino.

Inoltre, si è dimostrato un miglioramento anche nella performance cognitiva dei pazienti. Infatti, la tVNS ha indotto un cambiamento significativo nel tempo di reazione misurato tramite il *flanker test*, un parametro già in precedenza riconosciuto come responsivo alla VNS²¹, rafforzando la validità dei risultati ottenuti. Si ritiene che la VNS, sia di tipo invasivo che non invasivo, possa influenzare le vie colinergiche e noradrenergiche ascendenti che sono coinvolte nell'elaborazione cognitiva e nelle abilità locomotorie¹³.

Nessun paziente ha riportato particolari fastidi durante la stimolazione e nessun effetto collaterale è stato riferito, né durante e né in seguito. Con lo scopo di evitare possibili effetti avversi a livello cardiaco, le stimolazioni venivano erogate solo a livello dell'orecchio sinistro. In ogni caso, recenti dati in letteratura sulla taVNS sembrano suggerire che sia possibile stimolare entrambi i lati senza incorrere in un maggior rischio di eventi avversi²². In caso di stimolazioni auto-erogate, questo potrebbe essere un ulteriore elemento che ne aumenta la semplicità e la sicurezza di utilizzo.

La forza e i limiti di questa ricerca devono essere interpretati alla luce della

letteratura attuale, che è ancora alla ricerca di prove solide. Sperimentazioni cliniche precedenti suggeriscono che la VNS invasiva, così come quella transcutanea a livello cervicale (tcVNS), migliorino l'andatura ed i marcatori infiammatori, avendo dunque la capacità di ridurre i sintomi ma anche un possibile ruolo nel modificare i meccanismi patologici alla base. La VNS auricolare era stata testata in precedenza solo su modelli murini in laboratorio e ad un primo approccio aveva fornito risultati promettenti alla pari delle altre due. Questo è il primo studio che valuta in maniera sistematica l'effetto della VNS transcutanea (tVNS) auricolare nei pazienti affetti da MP²³.

Sebbene la ricerca in questo campo sia in crescita, numerosi rimangono gli aspetti da chiarire. Molte delle sperimentazioni condotte fino a questo momento, compreso lo studio in esame, si basavano su un piccolo numero di partecipanti. Ciò rende difficile concludere se i risultati ottenuti possano effettivamente essere generalizzati a popolazioni di pazienti più ampie. In più, le indagini sulla durata degli effetti della stimolazione vagale transcutanea dopo la fine del periodo di stimolazione sono ancora molto scarse. Come in questo lavoro, molte delle indagini compiutesi fino ad ora comprendevano una singola applicazione di tVNS e le valutazioni venivano svolte subito prima e subito dopo. Ulteriori studi sono quindi necessari, anche con lo scopo di determinare quali possano essere i protocolli di stimolazione più efficaci e studiare i potenziali effetti terapeutici della tVNS applicata in cronico. Tuttavia, dato il ruolo preminente della dopamina nel determinare la lunghezza del passo e le evidenze preliminari di un legame tra il vago e il sistema dopaminergico, è possibile ipotizzare un ruolo affascinante per la VNS nel facilitare la trasmissione dopaminergica.

Conclusioni

I risultati di questa sperimentazione sono in linea con quelli ottenuti anche da

altri studi sulla VNS non invasiva svolti in precedenza, sia in acuto che in cronico.

La facile e diffusa accessibilità dei dispositivi portatili in commercio per la taVNS ne accresce l'attrattiva come possibile opzione di trattamento adiuvante. Sono necessarie ulteriori sperimentazioni da condurre su un campione più ampio, esplorando anche il dosaggio e la durata della VNS, per confermare le nostre osservazioni e valutare l'effetto cumulativo della tVNS auricolare in un contesto di stimolazione cronica, perché ciò consentirebbe di inserire la VNS nel panorama della neuromodulazione della MP.

BIBLIOGRAFIA

1. Fazio C, Loeb C. Neurologia. Roma: Società Editrice Universo, 2019.
2. Beitz JM. Parkinson's disease: a review. Front Biosci (Schol Ed) 2014; 6: 65-74.
3. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Neurol 2017; 16: 877-97.
4. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. Clin Geriatr Med 2020; 36: 1-12.
5. Giladi N, Nieuwboer A. Gait Disturbances in Parkinsonism. In: Encyclopedia of Movement Disorders. Elsevier Inc. 2010; 526-30.
6. Ohemeng KK, Parham K. Vagal Nerve Stimulation: Indications, Implantation, and Outcomes. Otolaryngol Clin North Am 2020; 53: 127-43.
7. Peuker ET, Filler TJ. The nerve supply of the human auricle. Clin Anat 2002; 15: 35-7.
8. Hein E, Nowak M, Kiess O, et al. Auricular transcutaneous electrical nerve stimulation in depressed patients: a randomized controlled pilot study. J Neural Transm 2013; 120: 821-7.
9. Kiyokawa J, Yamaguchi K, Okada R, Maehara T, Akita K. Origin, course and distribution of the nerves to the posterosuperior wall of the external acoustic meatus. Anat Sci Int 2014; 89: 238-45.

10. Sigurdsson HP, Raw R, Hunter H, et al. Noninvasive vagus nerve stimulation in Parkinson's disease: current status and future prospects. *Expert Rev Med Devices* 2021; 18: 971-84.
11. Lord S, Gaina B, Yarnall AJ, et al. Predicting first fall in newly diagnosed Parkinson's disease: insights from a fall-naive cohort. *Mov Disord* 2016; 31: 1829-36.
12. Sigurdsson HP, Raw R, Hunter H, et al. Noninvasive vagus nerve stimulation in Parkinson's disease: current status and future prospects. *Expert Rev Med Devices* 2021; 18: 971-84.
13. Farrand AQ, Helke KL, Gregory RA, Gooz M, Hinson VK, Boger HA. Vagus nerve stimulation improves locomotion and neuronal populations in a model of Parkinson's disease. *Brain Stimul* 2017; 10: 1045-54.
14. Mondal B, Choudhury S, Simon B, Baker MR, Kumar H. Noninvasive vagus nerve stimulation improves gait and reduces freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2019; 34: 917-8.
15. Morris R, Yarnall AJ, Hunter H, Taylor JP, Baker MR, Rochester L. Noninvasive vagus nerve stimulation to target gait impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2019; 34: 918-9.
16. Mondal B, Choudhury S, Banerjee R, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation improves clinical and molecular biomarkers of Parkinson's disease in patients with freezing of gait. *NPJ Parkinsons Dis* 2021; 7: 46.
17. Jiang Y, Cao Z, Ma H, et al. Auricular Vagus Nerve Stimulation Exerts Antiinflammatory Effects and Immune Regulatory Function in a 6-OHDA Model of Parkinson's Disease. *Neurochem Res* 2018; 43: 2155-64.
18. Spuck S, Nowak G, Renneberg A, Tronnier V, Sperner J. Right-sided vagus nerve stimulation in humans: an effective therapy? *Epilepsy Res* 2008; 82: 232-4.
19. Beauchet O, Fantino B, Allali G, Muir SW, Montero-Odasso M, Annweiler C. Timed Up and Go test and risk of falls in older adults: a systematic review. *J Nutr Health Aging* 2011; 5: 933-8.
20. Cambridge Electronic Design Ltd 1996-2018. Signal Version 5.12 settembre 2017. Cambridge Electronic Design. <https://ced.co.uk/img/Signal5.pdf>.
21. Farrand AQ, Helke KL, Gregory RA, Gooz M, Hinson VK, Boger HA. Vagus nerve stimulation improves locomotion and neuronal populations in a model of Parkinson's disease. *Brain Stimul* 2017; 10: 1045-54.
22. Jacobs HIL, Riphagen JM, Razat CM, Wiese S, Sack AT. Transcutaneous vagus nerve stimulation boosts associative memory in older individuals. *Neurobiol Aging* 2015; 36: 1860-7.
23. Jongkees BJ, Immink MA, Finisguerra A, Colzato LS. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tVNS) Enhances Response Selection During Sequential Action. *Front Psychol* 2018; 9: 1159.

Sintesi della Tesi di Laurea discussa il 17 giugno 2022

Dott.ssa Gaia Anzini, Facoltà Dipartimentale di Medicina e Chirurgia, Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia, Università Campus Bio-Medico di Roma

Prof. Vincenzo Di Lazzaro, Preside Facoltà Dipartimentale di Medicina e Chirurgia, Università Campus Bio-Medico di Roma

Dott. Massimo Marano, Unità di Ricerca Medicina e Chirurgia, Neurologia, Neurofisiologia, Neurobiologia, Università Campus Bio-Medico di Roma

Per la corrispondenza: anzinigaia@gmail.com

Tesi di laurea: “Inibitori delle CDK4/6 nel trattamento del carcinoma metastatico della mammella ER⁺/HER2⁻: l’impatto sul sistema immunitario del paziente correla con la prognosi” (Sintesi)

Autore: C. Silvestri

Relatore: A. Rughetti

Introduzione

Il carcinoma della mammella luminale ER⁺/HER2⁻ è il sottotipo più frequente di carcinoma della mammella avanzato¹. Il setting metastatico di questo istotipo tumorale è caratterizzato da infiammazione cronica e un microambiente fortemente immunosoppressorio².

L’immunosoppressione è un complesso sistema di interazioni che inibisce e rende inefficace l’azione dei meccanismi immunitari anti-tumorali e permette la crescita e lo sviluppo della neoplasia. L’immunosoppressione è clinicamente associata ad una prognosi negativa e alla resistenza alla maggior parte delle terapie antineoplastiche. Gli effettori cellulari e i meccanismi molecolari che mediano l’immunosoppressione sono considerati possibili target terapeutici³.

Attualmente, secondo le linee guida dell’European Society for Medical Oncology (ESMO), la prima linea di trattamento nelle pazienti affette da carcinoma della mammella metastatico (mBC) ER⁺/HER2⁻ è la combinazione di terapia ormonale e inibitori delle chinasi ciclina dipendenti 4 e 6 (CDK4/6i)¹. I CDK4/6i agiscono bloccando la progressione del ciclo delle cellule tumorali dalla fase G1 alla fase S, con conseguente arresto della proliferazione. È stato però dimostrato in modelli murini che, oltre all’effetto *on target* sulle cellule tumorali, i CDK4/6i hanno anche effetti *off target* sul sistema immunitario^{4, 5}. Questi farmaci possono infatti avere un’azione su tutte le cellule che utilizzano le chinasi CDK4/6 per la progressione del proprio ciclo cellulare.

Nell’adulto, le cellule a funzione immunosoppressoria come i linfociti T regolatori (Treg) e le cellule soppressorie di derivazione mieloide (MDSCs) utilizzano selettivamente il *pathway* molecolare CDK4/6 (in particolare CDK6), mentre effettori immunitari anti-tumorali come i linfociti T citotossici (CD3⁺CD8⁺) ed i linfociti T helper (CD3⁺CD4⁺), e altre cellule immunitarie con attività anti tumorale utilizzano altri meccanismi molecolari proliferativi (Fig. 1)⁶.

Numerosi studi preclinici su modelli murini hanno dimostrato che il trattamento con i CDK4/6i riduce selettivamente i linfociti Treg^{4, 5}. Questa popolazione di linfociti ha un’azione soppressiva della risposta immunitaria antitumorale, favorendo la crescita e lo sviluppo tumorale. I linfociti Treg sono infatti in grado di inibire in modo efficace la risposta dei linfociti attivati contro gli antigeni associati al tumore (TAA), promuovendo così l’immunosoppressione nel microambiente tumorale⁷. I livelli di cellule Treg circolanti sono più alti nei pazienti affetti da carcinoma rispetto alla media della popolazione sana, ed è stata dimostrata una correlazione inversa tra i livelli di Treg nel tumore e la sopravvivenza dei pazienti⁸. Le cellule soppressorie di derivazione mieloide (MDSC) sono invece cellule soppressorie che originano dalla componente mieloide con un ruolo immunoregulatorio in diverse condizioni patologiche, tra cui il cancro. Si dividono in due grandi gruppi: le MDSC polimorfonucleate (PMN-MDSC), simili ai neutrofili e le MDSC monocitiche (M-MDSC). Queste due sottoclassi di MDSCs giocano un ruolo cruciale nella induzione e nel mantenimento dell’immunosoppressione sia

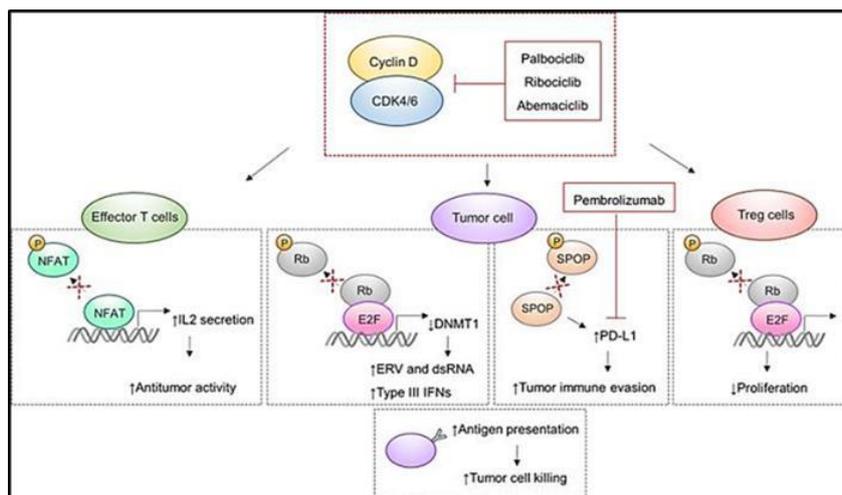


Fig. 1. Effetti dei CDK4/6i sul sistema immunitario in modello murino. I CDK4/6i promuovono l'attività del fattore nucleare dei linfociti T attivati NFAT, causando un aumento della loro proliferazione e della secrezione di IL-2. A livello delle cellule tumorali, invece, causano un aumento della presentazione antigenica tramite la riduzione dei livelli di DNA metiltransferasi (DNMT1) e l'aumento di produzione di elementi retrovirali endogeni (ERV), associata ad un aumento dell'espressione di PD-L1. Infine, i CDK4/6i causano una riduzione della proliferazione delle cellule T regolatorie⁶.

a livello tumorale che sistemico, contribuendo significativamente alla progressione tumorale e all'insorgenza di metastasi. Nei pazienti oncologici, queste cellule infiltrano il letto tumorale e i livelli di MDSCs circolanti sono aumentati rispetto a quelli riscontrati nei donatori sani^{9, 10}.

Lo scopo di questo progetto è quello di analizzare gli effetti dei CDK4/6i sul sistema immunitario delle pazienti e valutare l'associazione di questa immunomodulazione con la risposta clinica al trattamento. La comprensione dei meccanismi d'interazione tra terapie, sistema immunitario e cellule tumorali è infatti di fondamentale importanza per l'individuazione di bio-marcatori di risposta che permettano una medicina sempre più personalizzata e lo sviluppo di combinazioni terapeutiche sempre più razionali ed efficaci per la cura del paziente.

Materiali e metodi

In questo studio sono state reclutate 50 pazienti donne affette da tumore mammario metastatico (mBC) ER⁺/HER2⁻. Tutte le pazienti sono state trattate con un CDK4/6i (palbociclib, ribociclib, abemaciclib). Sulla

base della miglior risposta clinica secondo i criteri RECIST e PERCIST, le pazienti sono state divise in pazienti responder (R), pazienti con malattia stabile (SD) e pazienti in progressione (PD). Le cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) sono state isolate da campioni di sangue periferico di 20 donatori sani (HD) e delle pazienti prima dell'inizio del trattamento con i CDK4/6i (T0) ed entro sei mesi di trattamento, prima della rivalutazione radiologica (>T0). La modulazione di distinte popolazioni leucocitarie è stata valutata in citofluorimetria a flusso utilizzando marcatori fenotipici specifici (Fig. 2). In particolare sono state caratterizzate le seguenti popolazioni: linfociti T regolatori (Treg), cellule soppressorie di derivazione mieloide monocitiche e polimorfonucleate (M-MDSC e PMN-MDSC), linfociti T circolanti sia CD4⁺ e CD8⁺, caratterizzati dall'espressione del marcatore CD137 (CD137⁺). Per la popolazione dei linfociti Treg sono state poi analizzate anche le sottopopolazioni di linfociti Treg effettori, Treg naïve e Treg non attivati. Questo studio è stato condotto in conformità con la Dichiarazione di Helsinki. Il protocollo è stato approvato dal Comitato Etico

Istituzionale dell’Azienda Ospedaliera Policlinico Umberto I e dell’Azienda Ospedaliera Sant’Andrea - Sapienza Università di Roma (Approvazione del Comitato Etico, protocollo n° 805/16, RIF. CE: 4181). Il consenso informato è stato ottenuto da tutti i pazienti al momento dell’adesione allo studio.

Risultati

Dalle analisi effettuate si osserva che la percentuale dei linfociti Treg totali (identificati dall’espressione simultanea dei marcatori CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺) è significativamente più alta nelle pazienti al T0 rispetto ai donatori sani e che nelle pazienti questa popolazione si riduce in modo significativo dopo la somministrazione dei CDK4/6i (T>0), tornando a livelli medi simili a quelli osservati nei donatori sani (Fig. 3 A). In particolare, la riduzione risulta essere a carico della sottopopolazione dei Treg effettori che svolgono effettivamente la

maggiore funzione soppressiva. Si riducono inoltre entrambi i subset soppressori M-MDSC e PMN-MDSC (Fig. 3 B). Di contro, il trattamento con i CDK4/6i è associato ad un aumento dei livelli di linfociti T CD3⁺CD8⁺CD137⁺, caratterizzati da specifica attività antitumorale (Fig. 4). Questi dati sono stati interpolati con la risposta clinica delle pazienti. Da questa analisi risulta che la riduzione dei linfociti Treg è significativamente maggiore nelle pazienti che rispondono alla terapia, rispetto a quelle con malattia stabile o in progressione (Fig. 5). Da un’ulteriore analisi statistica multivariata emerge infatti che i livelli di linfociti Treg sono un fattore predittivo di risposta al trattamento con i CDK4/6i, valutati, rispettivamente, prima dell’inizio del trattamento ed entro sei mesi dalla prima somministrazione¹¹. Risulta quindi che la riduzione dei Treg può essere considerata un biomarcatore immunitario dell’efficacia del trattamento CDK4/6i.

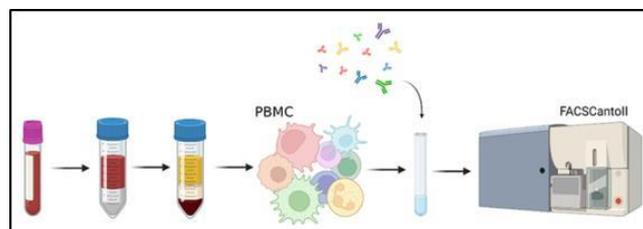


Fig. 2. Processamento dei prelievi di sangue. I PBMC sono stati isolati tramite stratificazione con Ficol-Hypaque. Sono poi stati marcati con specifici anticorpi coniugati a fluorocromi, acquisti con il citofluorimetro FACSCantoll (BD Biosciences). Figura creata con BioRender.com.

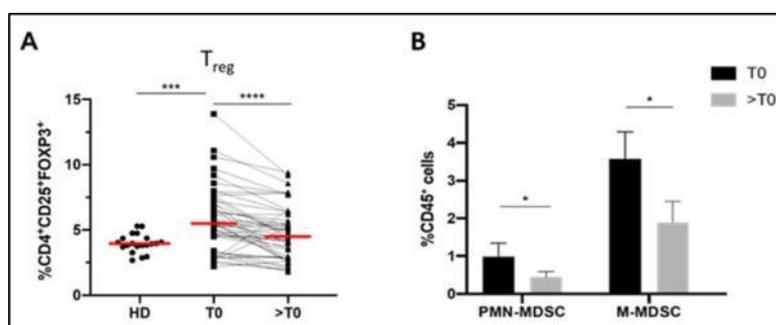


Fig. 3. Il trattamento con i CDK4/6i riduce le cellule dell’immunità soppressoria. (A) Il trattamento con i CDK4/6i riduce i livelli di linfociti Treg circolanti. (B) Il trattamento con i CDK4/6i causa una riduzione delle cellule mieloidi immunosoppressive PMN-MDSC e M-MDSC¹⁰.

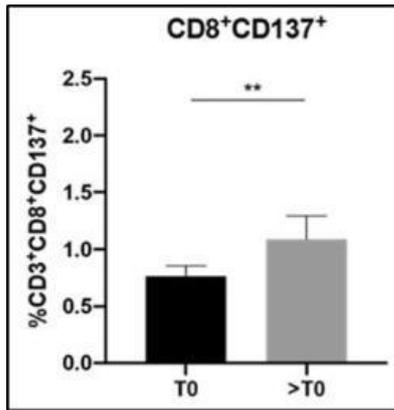


Fig. 4. Il trattamento con i CDK4/6i favorisce la risposta antitumorale specifica. I livelli di linfociti T CD3+CD8+CD137+ aumentano durante il trattamento¹⁰.

studiata solo in modelli murini⁶. I nostri dati dimostrano inoltre che la riduzione durante il trattamento è decisamente più marcata nella popolazione dei linfociti Treg effettori, che sono la sottopopolazione di linfociti Treg attivamente responsabili dell'azione immunosoppressiva.

Nella coorte di pazienti in esame abbiamo osservato inoltre che la riduzione dei linfociti Treg è associata alla risposta clinica. Alla valutazione a sei mesi dall'inizio della terapia, le pazienti che rispondono alla terapia (R) sono quelle in cui c'è una maggiore riduzione dei linfociti Treg circolanti durante il

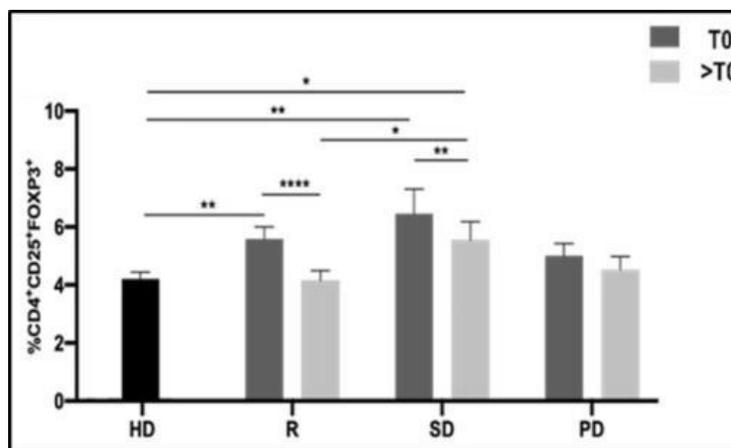


Fig. 5. I livelli di linfociti Treg correlano con la risposta clinica delle pazienti. Le pazienti sono state divise in base alla risposta clinica in pazienti responder (R), pazienti con malattia stabile (SD) e pazienti in progressione (PD). Dopo la somministrazione del trattamento con CDK4/6i (>T0), si osserva una riduzione dei livelli di linfociti Treg totali circolanti in particolare nelle pazienti responder ed in misura minore nelle pazienti con SD, mentre la riduzione è assente nelle pazienti con progressione di malattia¹⁰.

Discussione

In questo studio abbiamo dimostrato per la prima volta la correlazione *in vivo* tra il trattamento con i CDK4/6i e la modulazione del sistema immunitario nelle pazienti affette da mBC ER+/HER2-. In particolare, nelle pazienti trattate con i CDK4/6i (abemaciclib, ribociclib e palbociclib) abbiamo osservato una riduzione significativa dei livelli di linfociti Treg circolanti totali durante il trattamento. La progressione del ciclo cellulare di queste cellule è infatti dipendente dalle chinasi CDK4/6, ma la loro sensibilità al trattamento con i CDK4/6i era finora stata

trattamento. Questa riduzione è soprattutto a carico della sottopopolazione di Treg effettori che sono gli effettivi mediatori dell'immunosoppressione. Inoltre, in queste pazienti, i livelli di Treg circolanti, che prima del trattamento sono più alti rispetto ai controlli, tornano a livelli paragonabili a quelli osservati nei donatori sani. Una riduzione meno marcata, ma comunque significativa, si osserva invece nelle pazienti con malattia stabile (SD). Nelle pazienti in cui la malattia progredisce (PD) non c'è alcuna riduzione dei livelli di linfociti Treg. Da un'ulteriore analisi

statistica multivariata risulta che i livelli di linfociti Treg effettori e Treg totali sono predittori affidabili della risposta clinica ai CDK4/6i. Questo è un dato di grande rilevanza se si considera l'urgente necessità di identificare precocemente le pazienti che possono beneficiare dei CDK4/6i, e quelle per cui invece questo trattamento non rappresenta l'opzione migliore. I livelli di Treg circolanti potrebbero essere un fondamentale fattore di predizione della risposta ai CDK4/6i e del suo monitoraggio nel tempo.

Anche le MDSC hanno un'azione cruciale nell'inibizione dell'immunità innata e specifica contro il tumore, e livelli elevati di questa popolazione caratterizzano le pazienti con mBC⁹. È noto inoltre in letteratura che il ciclo cellulare di queste cellule è dipendente dalla chinasi CDK6¹². In questo studio abbiamo dimostrato per la prima volta che il trattamento con i CDK4/6i è associato ad una riduzione delle MDSC circolanti in pazienti con mBC ER⁺/HER2⁻. Questi risultati indicano che i CDK4/6i non hanno solo un'azione di blocco sulla proliferazione dei linfociti Treg, ma causano in modo più ampio una modulazione del microambiente immunosoppressorio. Tuttavia, perché la risposta anti-tumore sia efficace occorre che la riduzione dei meccanismi dell'immunosoppressione accompagni l'attivazione ed il mantenimento delle cellule effettrici della risposta immunitaria. I linfociti T CD3⁺CD8⁺CD137⁺ hanno un ruolo fondamentale nell'immunità anti-tumore: l'espressione del CD137 non solo è biomarcatore dello stato di linfociti T attivati, ma è associata positivamente alla sopravvivenza dei pazienti trattati con immunoterapia¹³. Durante il trattamento con i CDK4/6i, abbiamo osservato un incremento dei linfociti T CD3⁺CD8⁺CD137⁺ circolanti cioè di quella sottopopolazione effettrice dell'azione citotossica sulle cellule tumorali. Inoltre, il rapporto tra i linfociti T effettori CD3⁺CD8⁺CD137⁺ e i linfociti Treg totali aumenta significativamente durante il

trattamento, i.e. alla diminuzione dei Treg corrisponde un incremento dei linfociti CD3⁺CD8⁺CD137⁺, a dimostrazione della correlazione tra riduzione dell'immunosoppressione e ri-attivazione dell'immunità antitumorale.

Questi risultati evidenziano un importante effetto *off target* dei CDK4/6i sul sistema immunitario. La riduzione dell'immunosoppressione indotta dal trattamento con questi farmaci permette la riattivazione della risposta antitumorale e potrebbe essere molto importante nel modulare il microambiente nei tumori immunologicamente "freddi", cioè di quei tumori caratterizzati da un infiltrato immunitario soppressivo e/o ridotto.

Il microambiente immunosoppressorio è una delle principali cause del fallimento del trattamento con inibitori dei checkpoint immunitari, come gli anticorpi anti PD1 e PDL1 che sono attualmente terapie di elezione in diversi setting tumorali^{3, 14, 15}. In diversi studi preclinici, la combinazione di CDK4/6i e anti PD1/PDL1 si è dimostrata particolarmente efficace, inducendo una maggiore stimolazione dei linfociti B e T, la regressione tumorale e la generazione di una memoria immunologica¹⁶. Questo dimostra l'importanza della conversione dell'infiltrato immunosoppressorio, e l'efficacia dei CDK4/6i nella modulazione della risposta immunitaria.

In conclusione, questo studio dimostra che i CDK4/6i modulano il sistema immunitario, causando una riduzione di due componenti fondamentali del microambiente immunosoppressorio: i linfociti Treg e le MDSC. Al contempo, questa azione è accompagnata da un'attivazione dell'immunità antitumorale, come dimostrato dall'aumento dei linfociti T CD3⁺CD8⁺CD137⁺. La modulazione immunitaria è inoltre strettamente correlata con la risposta al trattamento: ad una riduzione dell'immunosoppressione si associa

la risposta clinica delle pazienti, mentre la mancata riduzione è associata alla progressione della malattia. Nell'ottica di una personalizzazione della terapia, la quantificazione dei linfociti Treg prima e durante il trattamento, risulta essere un marcatore prognostico affidabile della risposta alla terapia e del suo monitoraggio nel tempo. Infine, la conversione del microambiente immunosoppressorio è un elemento chiave nel trattamento di tumori in fase di evasione dal sistema immunitario, e gli effetti *off target* dei CDK4/6i potrebbero costituire il rationale scientifico per l'utilizzo di questi farmaci in combinazione/sequenza con l'immunoterapia.

BIBLIOGRAFIA

- Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021; 32: 1475-95.
- Dieci MV, Griguolo G, Miglietta F, Guarneri V. The immune system and hormone-receptor positive breast cancer: Is it really a dead end? *Cancer Treat Rev* 2016; 46: 9-19.
- Bruni D, Angell HK, Galon J, Angell HK. The immune contexture and Immunoscore in cancer prognosis and therapeutic efficacy. *Nat Rev Cancer* 2020; 20: 662-80.
- Deng J, Wang ES, Jenkins RW, et al. CDK4/6 Inhibition Augments Antitumor Immunity by Enhancing T-cell Activation. *Cancer Discov* 2018; 8: 216-33.
- Goel S, DeCristo MJ, Watt AC, et al. CDK4/6 inhibition triggers anti-tumour immunity. *Nat Publ Gr* 2017; 548: 471-5.
- Nebenfuehr S, Kollmann K, Sexl V. The role of CDK6 in cancer. *Int J Cancer* 2020; 147: 2988-95.
- Zou W. Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 295-307.
- Curiel TJ, Coukos G, Zou L, et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat Med* 2004; 10: 942-9.
- Kumar V, Patel S, Tcyganov E, Gabrilovich DI. The Nature of Myeloid-Derived Suppressor Cells in the Tumor Microenvironment. *Trends Immunol* 2016; 37: 208-20.
- Veglia F, Perego M, Gabrilovich D. Myeloid-derived suppressor cells coming of age review-article. *Nat Immunol* 2018; 19: 108-19.
- Sciocchi F, Scagnoli S, Botticelli A, et al. Immune effects of CDK4/6 inhibitors in patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer: Relief from immunosuppression is associated with clinical response. *EBioMedicine* 2022; 79: 104010.
- Ameratunga M, Kipps E, Okines AFC, Lopez JS. To Cycle or Fight-CDK4/6 Inhibitors at the Crossroads of Anticancer Immunity. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 21-8.
- Zizzari IG, Filippo A Di, Botticelli A, et al. Circulating CD137 β T Cells Correlate with Improved Response to Anti-PD1 Immunotherapy in Patients with Cancer. *Clin Cancer Res* 2022; 28: 1027-37.
- Liu Y-T, Sun Z-J. Turning cold tumors into hot tumors by improving T-cell infiltration. *Theranostics* 2021; 11: 5365-86.
- Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 2017; 541: 321-30.
- Schaer DA, Beckmann RP, Dempsey JA, et al. The CDK4/6 Inhibitor Abemaciclib Induces a T Cell Inflamed Tumor Microenvironment and Enhances the Efficacy of PD-L1 Checkpoint Blockade. *Cell Rep* 2018; 22: 2978-94.

Sintesi della Tesi di Laurea discussa il 20 giugno 2022

Dott.ssa Cecilia Silvestri, Facoltà di Medicina e Odontoiatria, Dipartimento di Medicina Sperimentale, "Sapienza" Università di Roma

Prof.ssa Aurelia Rughetti, Dipartimento di Medicina Sperimentale, "Sapienza" Università di Roma

Per la corrispondenza:
ceciliasilvestri23@gmail.com

Tesi di laurea: “Relazione fra completezza di rivascularizzazione miocardica e myocardial injury in pazienti trattati con angioplastica coronarica percutanea” (Sintesi)

Autore: S. Ungaro

Relatore: F. Grigioni

Correlatore: F. Mangiacapra

Introduzione e background. Le sindromi coronariche croniche

Considerate le malattie cardiovascolari e, in particolar modo, la cardiopatia ischemica come le prime cause di morte nella popolazione generale, è possibile comprendere come le sindromi coronariche croniche, al pari delle SCA, continuino a rappresentare una delle principali sfide del sistema sanitario. L'angina cronica stabile è, ad oggi, il primo indicatore di cardiopatia ischemica in circa il 50% dei pazienti, con un'incidenza annuale stimata di circa 213 casi su 100.000 persone aventi un'età maggiore di 30 anni. Basti pensare che il numero di persone affette da sintomi anginosi stabili negli Stati Uniti è di quasi 17 milioni, senza includere tutti quei pazienti che riferiscono dolore toracico dovuto ad altre cause o che non si rivolgono ai professionisti sanitari. Come noto l'angina pectoris è una sindrome clinica i cui sintomi sono rappresentati da fastidio o dolore localizzabile in sede toracica (spesso retrosternale) o alle spalle, alla mandibola, al dorso, agli arti superiori (maggiormente il sinistro) tipicamente esacerbato/aggravato dall'esercizio fisico o dagli stress emozionali con ipertono catecolaminergico (condizioni determinanti una richiesta maggiore di sangue, O₂ e nutrienti da parte del muscolo cardiaco) e che va incontro a miglioramento con l'assunzione di nitroglicerina e derivati.

Nella maggioranza dei casi, l'angina si verifica in pazienti affetti da malattia coronarica aterosclerotica che interessa una o più di una delle grandi coronarie epicardiche, ma è spesso presente anche in caso di vasculopatie cardiache, miocardiopatia ipertrofica, ipertensione mal controllata. Inoltre, si può verificare in pazienti con arterie coronarie indenni e normali, ma che a seguito di vasospasmo (angina vasospastica) o disfunzioni endoteliali (angina microvascolare), possono comunque determinare ischemia miocardica. I sintomi caratteristici dell'angina stabile sono stati osservati e possono in definitiva manifestarsi anche in corso di patologie esofagee, della parete toracica e dei polmoni, complicando notevolmente gli algoritmi di diagnostica differenziale. La classificazione funzionale dell'angina stabile è stata redatta dalla Canadian Cardiovascular Society (CCS) e racchiude quattro classi di sintomi correlati a rispettive limitazioni funzionali:

- la normale attività fisica, come camminare o salire le scale, non provoca sintomi. L'angina insorge dopo sforzi fisici intensi, rapidi o prolungati;
- leggera limitazione dell'attività fisica. Sforzi fisici moderati come camminare o salire le scale rapidamente, camminare in salita, camminare dopo i pasti, al freddo, al vento o immediatamente dopo il risveglio provocano sintomi anginosi;

- marcata limitazione della normale attività fisica. L'angina compare per sforzi lievi come camminare per uno o due isolati in piano o salire una rampa di scale;
- incapacità allo svolgimento di qualsiasi tipo di attività fisica senza che vi sia dolore anginoso. Il sintomo compare per minimi sforzi e talvolta anche a riposo.

La rivascolarizzazione miocardica nelle sindromi coronariche croniche

Differentemente dalle Sindromi Coronariche Acute (ACS), le Sindromi Coronariche Croniche (CCS) si presentano spesso come delle patologie aventi un caratteristico andamento progressivo e, quindi, clinicamente rilevante anche in periodi apparentemente silenti dal punto di vista sintomatico. La natura dinamica della storia naturale della coronaropatia cronica espone a numerosi e differenti scenari clinici. Fra i più frequenti, riscontrabili in pazienti con CCS sospetta o diagnosticata, ritroviamo:

1. sospetto di coronaropatia (CAD) e sintomi di angina stabile e/o solo dispnea;
2. scompenso cardiaco di nuova insorgenza o disfunzione ventricolare sinistra associati a sospetto di CAD;
3. pazienti sintomatici o asintomatici con sintomi stabilizzati da <1 anno dopo una sindrome coronarica acuta, o pazienti con una rivascolarizzazione recente;
4. pazienti sintomatici o asintomatici dopo un anno da una diagnosi iniziale o da rivascolarizzazione;
5. pazienti con angina e sospetta malattia vasospastica o microvascolare;
6. soggetti asintomatici con una coronaropatia stabile identificata a test di screening.

Nei pazienti con CCS la chiave del trattamento è rappresentata dalla terapia medica con farmaci specifici e preposti alla riduzione dei sintomi, al rallentamento della progressione dell'aterosclerosi coronarica e alla prevenzione di eventi ischemici aterotrombotici. La rivascolarizzazione

miocardica, con gli obiettivi di riduzione sintomatologica anginosa e/o il miglioramento della prognosi, assume un ruolo centrale nella gestione di questi pazienti senza però mai soppiantare la terapia medica alla quale si accompagna.

Nelle ultime Linee Guida in ambito di diagnosi e trattamento delle sindromi coronariche croniche (ESC 2019) si sottolinea l'importanza di entrambe le terapie, al fine di evitare una rilevante diminuzione della qualità di vita, della resistenza fisica, l'insorgenza di depressione e le ospedalizzazioni ricorrenti legate ad outcome clinici avversi. Attraverso vari studi è stato dimostrato come la rivascolarizzazione mediante angioplastica coronarica percutanea (PCI) o bypass aortocoronarico (CABG) possa condurre a un'effettiva riduzione del sintomo anginoso, dell'uso di farmaci antianginosi e portare ad un miglioramento dell'esercizio fisico e della qualità di vita, soprattutto se comparata a una strategia terapeutica basata sul solo utilizzo dei farmaci.

I trial più importanti che hanno esplorato questo *topic* sono stati il FAME-2 (*Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation 2*) con il suo follow-up a 5 anni, la metanalisi di Windecker et al. e la metanalisi di Zimmermann e colleghi. I dati ottenuti in questi studi hanno portato a delle meno restrittive indicazioni di rivascolarizzazione nelle CCS, in aggiunta a un'anatomia specifica e critica (es. lesione tronco comune) o ad un'ischemia estesa (>10%), nel momento in cui la PCI è limitata al trattamento delle stenosi emodinamicamente e angiograficamente significative. Rimane comunque fondamentale anche la valutazione del rapporto rischi/benefici per ogni singolo paziente al fine di garantire la scelta di rivascolarizzazione solamente se i benefici attesi sovrastano i corrispettivi rischi. (Fig. 1-3).

Quando completare la rivascularizzazione?

La rivascularizzazione completa è un obiettivo importante nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e/o CAD multivasale. Il principale vantaggio della rivascularizzazione chirurgica rispetto alla PCI è la sua maggiore capacità di ottenere una completa rivascularizzazione, soprattutto nei

pazienti con CAD trivasale. Nella maggioranza di questi pazienti, soprattutto quelli con occlusione coronarica totale cronica, disfunzione ventricolare sinistra o CAD del tronco comune, il CABG è la procedura di scelta. Tra i pazienti con funzione ventricolare sinistra al limite (frazione di eiezione compresa fra il 40% e il 50%) e un

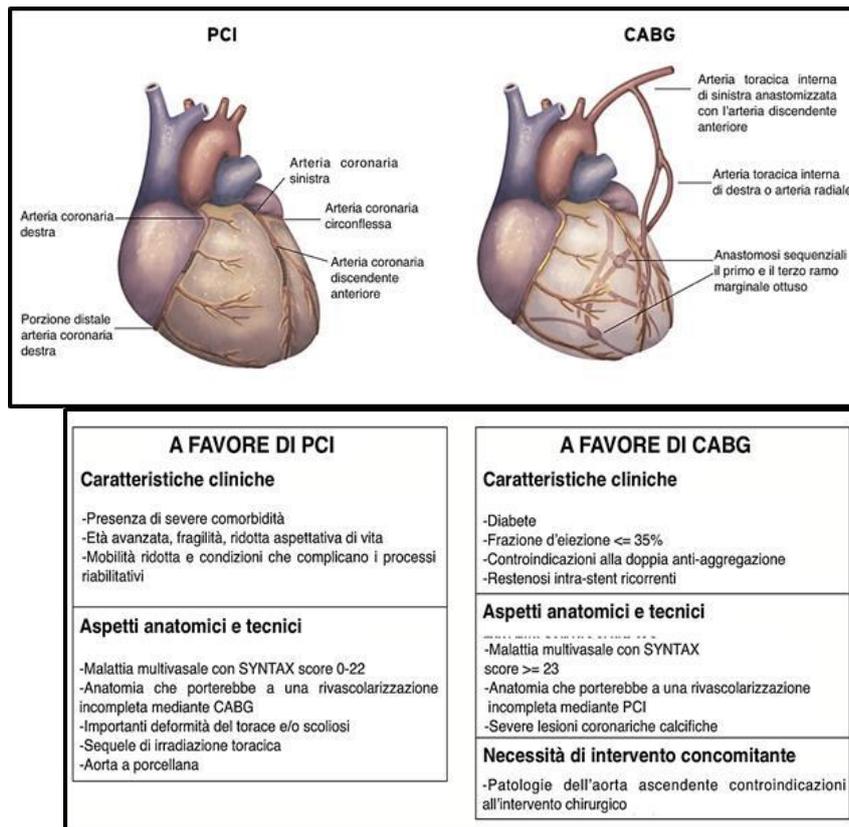


Fig. 1 e 2. Differenze schematiche fra angioplastica coronarica percutanea e bypass aorto-coronarico.

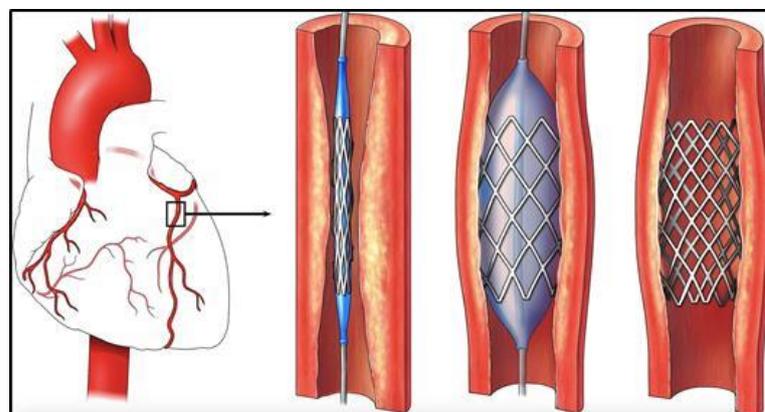


Fig. 3. Rappresentazione grafica di PCI con posizionamento di stent.

grado di ischemia più modesto, la PCI può fornire un'adeguata rivascolarizzazione, anche se non è completa sul piano anatomico. Nella maggior parte dei pazienti risulta però adatto qualsiasi metodo di rivascolarizzazione, sia per via percutanea che chirurgica. Altri fattori che devono essere considerati nella decisione fra un completamento di rivascolarizzazione o meno, sono:

1. accesso a un'equipe e a un operatore (chirurgo o cardiologo interventista) di alta qualità;
2. preferenze del paziente. Alcuni pazienti sono restii a restare a rischio di recidiva dei sintomi e re-intervento; questi pazienti sono candidati più idonei alla terapia chirurgica. Altri pazienti sono più attratti dalla natura meno invasiva e dal recupero più rapido dopo PCI; tali pazienti preferiscono avere una PCI come rivascolarizzazione iniziale, con la possibilità di ricorrere al CABG se i sintomi persistono e/o non è stata ottenuta un'eccellente rivascolarizzazione;
3. età avanzata del paziente e comorbidità. Pazienti fragili, molto anziani e con patologie associate sono spesso più adatti alla PCI; maggiore giovinezza del paziente: la PCI è spesso preferibile nei soggetti più giovani (<50 anni di età) nella previsione che essi possano richiedere un CABG a un certo momento nel futuro e che la PCI possa rimandare la necessità dell'intervento; questa sequenza è preferibile a due interventi. La scelta da parte del paziente stesso e la sua compliance risultano aspetti cruciali nella decisione dell'esecuzione della PCI o del CABG in questi gruppi di pazienti.

Infarto periprocedurale (im 4a udmi)

L'IM peri-procedurale è una delle complicanze più comuni di PCI. In precedenza venivano utilizzati due sistemi di classificazione degli IM dopo PCI: il sistema di classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) che definisce l'IM come un

aumento della creatinichinasi (CK) totale di 2 volte rispetto al normale, associato a un aumento dell'isoforma CKB (miocardio-specifica); e un secondo sistema che è stato più frequentemente utilizzato nell'ambito delle valutazioni dei farmaci di associazione da parte della Food and Drug Administration, in cui l'IM viene definito come un aumento del CK-MB di 3 volte o più rispetto al normale dopo la procedura.

Attualmente, una definizione condivisa di IM periprocedurale prevede un livello di troponina cinque volte più elevato di quello normale quando si riscontra in concomitanza con evidenze cliniche di IM con sintomi, cambiamenti nell'elettrocardiogramma (ECG), reperti angiografici, o una nuova anomalia nell'imaging. Nella pratica clinica, aumenti asintomatici del CK-MB (<5 volte il limite superiore della norma) si verificano dopo il 3-11% delle PCI riuscite dal punto di vista tecnico e hanno in apparenza scarse conseguenze cliniche. Le mionecrosi di maggiore entità (CK-MB \geq 5 volte il limite superiore della norma) hanno un più elevato valore predittivo di mortalità a 1 anno e andrebbero considerate come IM periprocedurali. Molti di questi infarti clinicamente silenti possono dipendere da una maggiore entità dell'aterosclerosi nei pazienti affetti e potrebbero non essere casuali. Aumenti della troponina T e I si verificano più frequentemente degli aumenti del CK-MB, ma non è noto il loro ulteriore significato prognostico rispetto all'aumento del CK-MB. Nello specifico, secondo le attuali Linee Guida, la diagnosi di un infarto periprocedurale (IMP, IM 4a) necessita di un rialzo troponinico maggiore di cinque volte il 99esimo percentile URL in pazienti con valori basali nella norma o, in pazienti con troponina elevata ma stabile (20% di variazione dal 50esimo percentile) nei dosaggi preprocedurali, di un rialzo dei valori di cTn >20% assoluto oltre il valore di 5 volte il 99esimo percentile URL. In aggiunta a questo necessario, ma non sufficiente, parametro biochimico, deve esserci evidenza

di ischemia miocardica evidenziabile attraverso cambiamenti ECG, evidenza all'imaging, o attraverso la visualizzazione diretta di complicanze correlate alla PCI e associate a una riduzione del flusso coronarico (es. dissezione coronarica, occlusione di un grande vaso epicardico o di un ramo collaterale, alterazioni dei flussi anastomotici, slow flow, no re-flow, embolizzazione distale). Esistono pertanto dei criteri diagnostici per un IM 4a insorto entro 48h dalla PCI. Oltre alle sopracitate variazioni dei valori di hs-cTn, è richiesto a fini diagnostici almeno un altro elemento fra i seguenti:

- alterazioni ECG caratteristiche per eventi ischemici;
- sviluppo di nuove onde Q patologiche;
- evidenza all'imaging di nuova perdita di miocardio vitale o nuove discinesie di parete attribuibili all'eziologia ischemica;
- riscontri angiografici attribuibili a complicanze procedurali con limitazione del flusso.

Myocardial injury

Il danno miocardico, *myocardial injury*, si manifesta attraverso il rialzo, isolato o meno, degli enzimi e biomarcatori cardiaci e, dati recenti, hanno riportato una significativa variabilità in merito all'incidenza dello stesso correlato alle procedure angioplastiche, con un range compreso fra il 25% e il 70% delle procedure. Questa complicanza ha come conseguenza quella di prolungare la degenza e di condizionare negativamente la prognosi dei pazienti, incrementando il rischio di ulteriori e successivi eventi ischemici. Tuttavia, rimane non del tutto chiarito l'impatto prognostico del danno miocardico peri-procedurale in relazione alla completezza della rivascolarizzazione ottenuta mediante angioplastica coronarica. L'obiettivo di questo studio è proprio quello di ricercare un'eventuale interazione fra il danno miocardico peri-procedurale e la completezza della

rivascolarizzazione miocardica nel determinare gli outcome a lungo termine in pazienti con sindromi coronariche croniche trattati con angioplastica coronarica.

Impatto prognostico dell'infarto miocardico periprocedurale e del myocardial injury

Le tecniche di angioplastica coronarica percutanea sono state notevolmente migliorate e affinate nel corso degli ultimi quarant'anni, divenendo l'approccio terapeutico interventistico maggiormente utilizzato per la rivascolarizzazione miocardica.

La costante ricerca e innovazione bioingegneristica sui cateteri, fili guida e tecnologia degli stent hanno portato a procedure sempre più sicure e di successo (soprattutto in condizioni elettive e non d'urgenza) limitando quindi l'insorgenza di complicanze maggiori che, ad oggi, rappresentano delle evenienze piuttosto rare. Fra queste, si ritrovano principalmente la trombosi acuta intra-stent (infarto miocardico acuto di tipo 4b UDMI) e la rottura di placca post-procedurale con occlusione coronarica trombotica acuta (infarto miocardico acuto di tipo 1 UDMI). Al contrario, l'infarto miocardico peri-procedurale (tipo 4a UDMI) e il danno miocardico si configurano come complicanze molto più frequenti e spesso "benigne". Proprio nell'ambito della rivascolarizzazione miocardica, l'infarto miocardico periprocedurale (IMP) viene considerato globalmente come uno fra i più importanti parametri di definizione degli endpoint compositi e il suo impatto sui vari outcome è ad oggi uno dei fondamentali oggetti di studio, specialmente se associato all'entità del danno miocardico correlato alla rivascolarizzazione. Differentemente, il danno miocardico, *myocardial injury*, si manifesta attraverso il rialzo, isolato o meno, degli enzimi e biomarcatori cardiaci e, dati recenti, hanno riportato una significativa variabilità in merito

all'incidenza dello stesso correlato alle procedure angioplastiche, con un range compreso fra il 25% e il 70% delle procedure.

Nonostante la bassa incidenza di gravi complicanze, l'incremento isolato dei biomarcatori cardiaci a seguito di angioplastiche percutanee risulta un evento abbastanza frequente, specialmente nell'era della troponina cardiaca ad elevata sensibilità (hs-cTn). Studi recenti hanno difatti dimostrato come, in pazienti CCS (Coronaropatia cronica stabile) con valori basali normali di troponina cardiaca, il danno miocardico sia riscontrabile in circa il 50% dei casi, dosando la cTn convenzionale, e in circa l'80% dei casi di angioplastiche percutanee elettive dosando la hs-cTn senza però incidere sulla *all cause-mortality* ad un anno in maniera dipendente. Analogamente, sulla base della quarta definizione universale e dei biomarcatori in essa inglobati, è stata dimostrata anche una certa variabilità legata all'insorgenza di IMP: stimata fra il 3% e il 10% delle procedure analizzate.

Considerando gli stessi studi, se da un lato, alcuni hanno supportato l'associazione indipendente del danno miocardico con successivi eventi cardiovascolari e la mortalità a lungo termine, altri non hanno dimostrato alcuna relazione con outcome avversi e, similmente, è stato visto come elevazioni minime della troponina non siano sempre correlabili a perdita di miocardio vitale, e che la completa associazione fra la perdita di piccole quantità di miocardio vitale e successivi eventi cardiovascolari rimane non del tutto chiarita. Alla stregua di queste informazioni, è possibile comprendere come l'importanza in termini prognostici delle elevazioni enzimatiche rimane ancora altamente dibattuta, soprattutto per quanto riguarda gli eventi cardiovascolari ricorrenti e la mortalità a lungo termine. In conclusione, è ormai assodato come sia

l'IM 4a che il danno miocardico peri-procedurale siano effettivi predittori indipendenti di mortalità a 1 anno post PCI, e possiedono le potenzialità per essere utilizzati come indicatori di qualità nella pratica clinica e endpoint nei futuri trial clinici incentrati su trattamenti farmacologici preventivi o strategie procedurali in sala di emodinamica. In particolare, se da un lato l'impatto dannoso dell'IM 4a sugli outcome clinici è stato ultimamente ampiamente dimostrato e confermato, l'influenza nei confronti degli outcome clinici del danno miocardico conseguente a strategie di rivascularizzazione completa in pazienti trattati con PCI, è ancora sconosciuta. Lo studio presentato di seguito va a ricercare una relazione tra le differenti soglie di elevazione troponinica post-PCI e la completezza della rivascularizzazione miocardica nel determinare outcome clinici a lungo termine in pazienti con sindromi coronariche croniche (CCS) trattati con angioplastica coronarica percutanea.

Materiali e metodi

In questo studio sono stati raccolti dati in merito a procedure angioplastiche coronariche effettuate nel Policlinico Campus Bio-medico di Roma da gennaio 2015 a giugno 2018. Sono stati inclusi e considerati pazienti di età maggiore di 18 anni, affetti da CCS (Sindrome Coronaropatia Cronica) con normali valori di cTn nel pre-PCI, dopo aver opportunamente firmato il consenso informato e accettato di partecipare al Follow-Up clinico. I pazienti sottoposti a PCI per sindromi coronariche acute (ACS) o fallimento di bypass chirurgico (CABG) sono stati esclusi. Ulteriori criteri di esclusione utilizzati sono stati l'insufficienza renale end-stage richiedente dialisi (Stadio V KDIGO), la frazione d'eiezione del ventricolo sinistro <35% e qualsiasi controindicazione alla doppia terapia antiaggregante (DAPT). Variabili cliniche di base e procedurali sono state raccolte al

momento della procedura, mentre il Follow-Up è stato realizzato ogni anno attraverso visite successive dei pazienti e/o interviste telefoniche. Il dosaggio della Troponina ad alta sensibilità (hs-cTn Roche Diagnostics, Mannheim, Germania) è stato effettuato 6 ore prima della PCI e 12-24 ore dopo l'angioplastica stessa, per poi continuare il dosaggio fino al raggiungimento e all'identificazione del valore picco che è stato poi inserito nell'analisi. Inoltre, sono state effettuate indagini elettrocardiografiche seriate sia prima che dopo la procedura angioplastica per essere poi registrate nell'analisi in maniera simile al dosaggio troponinico.

Endpoint dello studio

Due distinti operatori (LP e MV) hanno indipendentemente valutato ogni angiografia coronarica sia prima che dopo la procedura angioplastica, calcolando separatamente il SYNTAX Score (SS) e il residual SYNTAX Score (rSS). Qualsiasi controversia e/o problematica riscontrata in queste valutazioni è stata poi risolta da un terzo operatore senior (FM). I terzili del SS sono stati generati utilizzando l'analisi dei percentili (basso: 0-6; intermedio: >6-11; alto: >11), mentre i terzili del rSS (basso: 0-4; intermedio: >4-8; alto: >8) sono stati definiti secondo i valori riportati e accettati in letteratura. La rivascolarizzazione è stata definita come completa, indicata con CR, in presenza di valori di rSS compresi fra 0 e 4, al contrario della rivascolarizzazione incompleta (IR) definita per valori di rSS >4. La popolazione in studio è stata quindi divisa in due gruppi: il gruppo dei pazienti che hanno ricevuto una rivascolarizzazione completa (CR) ed il gruppo dei pazienti che hanno ricevuto una rivascolarizzazione incompleta (IR). Inoltre, sulla base delle raccomandazioni della 4a definizione universale di infarto miocardico (UDMI) e dell'*Academic Research Consortium-2* (ARC-2), sono state specificate tre soglie di danno miocardico

(*myocardial injury*): 5x, 35x e 70x del 99esimo percentile in riferimento all'*upper reference limit* (URL) dell'aumento del valore basale della cTn. Gli endpoint clinici primari analizzati sono rappresentati dagli eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) al Follow-Up a 2 anni, definiti dall'insieme di morte per tutte le cause, IM spontaneo e rivascolarizzazione non programmata.

Risultati

Sono stati arruolati nello studio 1061 pazienti e il follow-up a due anni è stato completato per 869 di essi. In totale 81 pazienti (9.3%) hanno sviluppato MACE durante il follow-up. All'analisi con curve di Kaplan-Meier, la rivascolarizzazione completa è stata associata a una riduzione significativa del tasso di MACE a 2 anni (log rank test $p=0.010$). Sebbene nessuna differenza significativa sia stata evidenziata nell'incidenza di MACE in pazienti con o senza danno miocardico peri-procedurale isolato, la presenza combinata di rivascolarizzazione incompleta e danno miocardico è stata correlata a percentuali di MACE significativamente più alte per ciascuna soglia di definizione del danno miocardico peri-procedurale. All'analisi univariata, utilizzando la regressione di Cox, sono state dimostrate multiple associazioni fra gli outcome e variabili cliniche/procedurali. Fra queste, le associazioni più significative sono state riscontrate con l'età, la malattia del tronco comune, la malattia multivasale, il SYNTAX score medio, la rivascolarizzazione completa, la combinazione di IR + $Tn > 5 \times URL$, IR + $Tn > 35 \times URL$ e IR + $Tn > 70 \times URL$. Dopo essere state incluse nel modello di analisi multivariata, i maggiori predittori indipendenti di eventi avversi cardiovascolari maggiori a due anni sono risultati essere nuovamente la malattia del tronco comune, la malattia trivasale e la combinazione di rivascolarizzazione incompleta e valore di $Tn > 35 \times URL$. (Fig. 4-6)

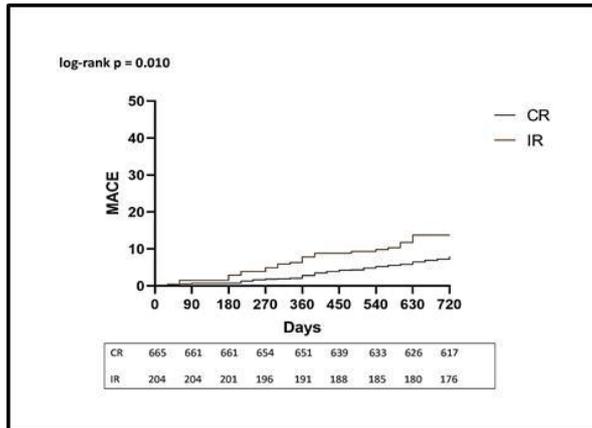


Fig. 4. Analisi di Kaplan-Meier per procedura di IR versus CR e MACE.

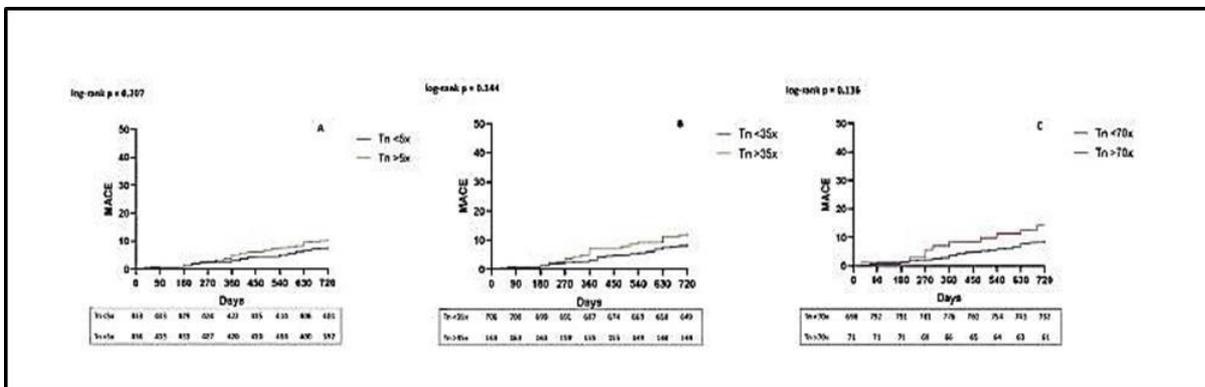


Fig. 5. Analisi di Kaplan-Meier per danno miocardico (triplice soglia troponinica) associato a MACE: A $cTn > 5xURL$; B $cTn > 35xURL$; C $cTn > 70xURL$.

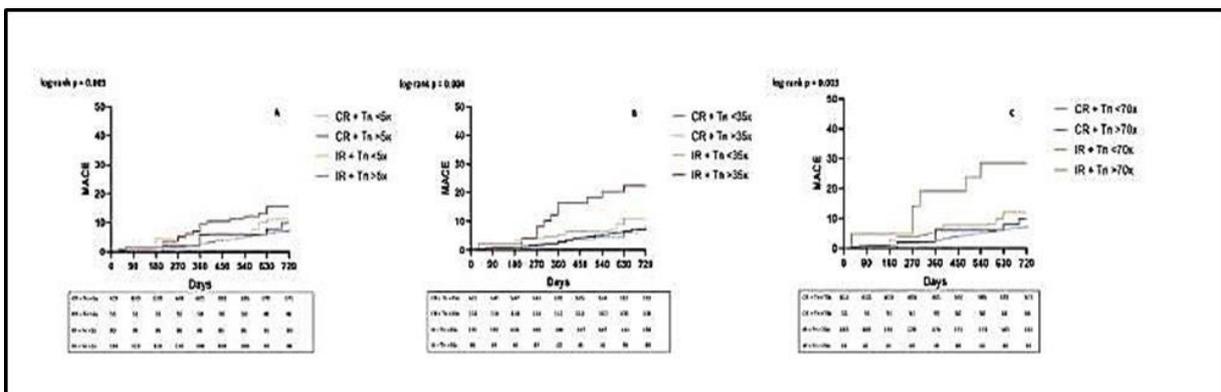


Fig. 6. Analisi di Kaplan-Meier per combinazione CR+/- danno miocardico e IR+/- danno miocardico con triplice soglia troponinica associate a MACE: A combinazioni di CR e IR con $cTn > 5xURL$; B combinazioni di CR e IR con $cTn > 35xURL$; C combinazioni di CR e IR con $cTn > 70xURL$.

Discussione

I risultati ottenuti confermano l'ipotesi per cui il danno miocardico può, in maniera indipendente, influenzare la prognosi a lungo termine nei pazienti affetti da malattia coronarica (CAD) stabile a seguito di PCI con rivascolarizzazione incompleta (IR). Sulla base degli stessi risultati, i pazienti sottoposti a rivascolarizzazione incompleta che hanno sviluppato elevazioni post-procedurali della troponina cardiaca (cTn) - Tn>35×URL e Tn>70×URL - presentano un rischio aumentato di due e tre volte di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) riscontrato al Follow-Up a due anni [Hazard Ratio 2.40 al 95% CI (1.10-5.21) per IR + cTn > 35×URL e Hazard Ratio 3.14 al 95% CI (1.25- 7.89) per IR + cTn > 70×URL].

Come supposto, il rischio di IR e danno miocardico combinato è stato rilevato significativamente più alto in pazienti appartenenti al maggiore fra i terzili del SYNTAX score (SS > 11), confermando il ruolo centrale del burden ischemico coronarico pre-procedurale nel determinare il *myocardial injury*. Sulla base della letteratura analizzata, è possibile identificare questo studio come il primo incentrato sull'esplorazione di questo topic.

Nel nostro studio, il solo danno miocardico peri-procedurale non ha avuto riscontro di correlazione e associazione con gli eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) indipendentemente dall'utilizzo di ognuna fra le soglie troponiniche sopracitate, eccezion fatta per un trend di correlazione identificato per valori di cTn > 70×URL (p=0.065).

La mancanza di associazione chiara fra il danno miocardico procedurale e gli outcome clinici per l'intera coorte di studio potrebbe essere rapportata a due principali fattori. In prima istanza, bisogna considerare le modeste dimensioni della popolazione (1061 pazienti) rispetto alle ben più grandi coorti studiate nei trial precedentemente citati. Secondariamente, l'utilizzo di un rigido

protocollo di dosaggio della cTn (ripetuto progressivamente fino all'identificazione del picco troponinico) potrebbe aver potenzialmente condotto a un aumento della capacità di rilevare proprio i vari tipi di danno miocardico non associati a sintomi clinici e/o infarto miocardico significativo, riducendo in qualche modo l'associazione tra questa complicanza (*myocardial injury*) e gli outcome clinici successivi. A conferma dell'ipotesi di partenza e del background dello studio, il tasso di danni miocardici significativi si è dimostrato essere più alto nella nostra ricerca rispetto ai risultati ottenuti negli studi citati in precedenza, indipendentemente dalla soglia considerata. Perseguendo queste evidenze, risulta fondamentale comprendere come debba essere considerata ancor più significativa l'evidenza di outcome criticamente alterati nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione incompleta (IR) che sviluppano un danno miocardico procedurale.

La rivascolarizzazione incompleta a seguito di angioplastica o di bypass aorto-coronarico è un evento abbastanza comune con un'incidenza stimata superiore al 50%. Se confrontati con pazienti sottoposti a una procedura di una rivascolarizzazione completa (CR), la popolazione "rivascolarizzata" e con malattia coronarica residua mostra outcome significativamente peggiori con un aumentato rischio di infarto del miocardio e morte durante il follow-up. Nella nostra coorte, l'IR è stata correlata ad outcome alterati in corso di analisi univariata, a differenza del modello di analisi multivariata in cui la rivascolarizzazione incompleta non è stata identificata come un predittore indipendente di MACE. Questo risultato ottenuto potrebbe essere legato, ancora una volta, al limitato numero di pazienti arruolati e al loro basso profilo di rischio clinico e cardiovascolare (con un basso tasso di comorbidità maggiori e minori valori di SS medio rispetto agli studi sopracitati). Fra i predittori più rilevanti, figura sicuramente un burden ischemico elevato (descrivibile potenzialmente attraverso il SS) il quale è

stato riconosciuto come forte predittore sia di mancata completezza di rivascolarizzazione che di IMP/danno miocardico peri-procedurale. Invariabilmente, la presenza combinata di IR e danno miocardico è stata predetta dalla presenza di alti valori di SS procedurali e pre-procedurali [IR + cTn > 35×URL: HR 6.55; 95% CI (3.43-12.5); IR + cTn > 70×URL: HR 13.3; 95% CI (5.23- 34.1)].

Durante l'esecuzione di una angioplastica coronarica percutanea, si riscontrano molteplici fattori in grado di contribuire all'insorgenza di *myocardial injury*. Fattori operatore-dipendenti (come una dilatazione di *baloon* estremamente prolungata e/o aggressiva), vasospasmo epicardico o della microcircolazione coronarica ed embolizzazione distale sono stati tutti identificati come potenziali per un danno miocardico peri-procedurale. Si potrebbe ipotizzare che i pazienti con malattia coronarica residua e grandi aree di miocardio a rischio ischemico mostrano un rischio più alto di danno miocardico e potrebbero risultare maggiormente esposti a eventi avversi cardiovascolari maggiori, contrariamente ai pazienti sottoposti a una CR efficace. In questo sottogruppo di pazienti ad alto rischio, la presenza di alti valori di rSS potrebbe potenzialmente portare a una riduzione della massa di "riserva miocardica", sottolineando la rilevante influenza sugli outcome clinici di anche minime elevazioni di cTn post-angioplastica.

Limitazioni e conclusioni

Il nostro studio presenta comunque importanti limitazioni. In primo luogo, come trattato precedentemente, l'utilizzo di un campione limitato ha certamente influenzato qualche risultato riportato, tra cui sicuramente le rilevazioni riguardanti l'associazione fra IMP/danno miocardico peri-procedurale e gli outcome clinici esaminati. Inoltre, nonostante l'utilizzo di operatori esperti, la mancanza di una valutazione laboratoristica di base delle angiografie coronariche durante la fase di arruolamento

potrebbe aver condotto a bias di determinazione del SS e del rSS delle procedure considerate e analizzate. Infine, sebbene siano stati coinvolti reali pazienti sottoposti a PCI per malattia coronarica stabile, la coorte arruolata e le sue caratteristiche demografiche sono state inevitabilmente influenzate dalla natura monocentrica del nostro studio.

Nel complesso, attraverso l'analisi di 1061 procedure coronarografiche e angioplastiche e la raccolta del follow-up a due anni di 869 pazienti, il nostro studio dimostra per la prima volta che, in pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica, l'associazione di una rivascolarizzazione incompleta e del danno miocardico periprocedurale è criticamente associata ad un aumentato rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori a due anni. Nonostante in letteratura esistano delle evidenze conflittuali in merito all'influenza del *myocardial injury* sugli outcome clinici, i risultati ottenuti in questo studio dimostrano che i pazienti rivascolarizzati in maniera incompleta possono effettivamente rappresentare un sottogruppo ad elevatissimo rischio clinico di complicanze e MACE. Dato il limitato numero di pazienti arruolati e la natura monocentrica del nostro studio, si rendono comunque necessari ulteriori studi clinici con maggiore numerosità del campione e possibilmente multicentrici, al fine di poter confermare i nostri risultati.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Bangalore S, Pencina MJ, Kleiman NS, Cohen DJ. Prognostic implications of procedural vs spontaneous myocardial infarction: Results from the Evaluation of Drug Eluting Stents and Ischemic Events (EVENT) registry. *Am Heart J* 2013; 166: 1027-34.

Ben-Yehuda O, Chen S, Redfors B, et al. Impact of large periprocedural myocardial infarction on mortality after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting for left main disease: an analysis from the EXCEL trial. *Europ Heart J* 2019; 40: 1930-41.

- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-16.
- Bucher, H. C. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000; 321: 73-77.
- Bulluck H, Paradies V, Barbato E, et al. Prognostically relevant periprocedural myocardial injury and infarction associated with percutaneous coronary interventions: a Consensus Document of the ESC Working Group on Cellular Biology of the Heart and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2021; 42: 2630-42.
- Chaitman BR, Alexander KP, Cyr D, et al. Myocardial Infarction in the ISCHEMIA Trial: Impact of Different Definitions on Incidence, Prognosis, and Treatment Comparisons. *Circulation* 2021; 143: 790-804.
- Chang M, Ahn JM, Kim N, et al. Complete versus incomplete revascularization in patients with multivessel coronary artery disease treated with drug-eluting stents. *Am Heart J* 2016; 179: 157-65.
- Cho MS, Ahn JM, Lee CH, et al. Differential Rates and Clinical Significance of Periprocedural Myocardial Infarction After Stenting or Bypass Surgery for Multivessel Coronary Disease According to Various Definitions. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 1498-507.
- Christensen MK, Huang H, Torp-Pedersen C, Trydal T, Ravkilde J. Incidence and impact on prognosis of peri-procedural myocardial infarction in 2760 elective patients with stable angina pectoris in a historical prospective follow-up study. *BMC Cardiovasc Disord* 2016; 16: 140.
- De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional Flow Reserve–Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 991-1001.
- De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, et al. Fractional Flow Reserve–Guided PCI for Stable Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2014; 371, 1208-17.
- Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet* 2013; 381: 639-50.
- Farooq V, Serruys PW, Bourantas CV, et al. Quantification of Incomplete Revascularization and its Association With Five-Year Mortality in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) Trial Validation of the Residual SYNTAX Score. *Circulation* 2013; 128: 141-51.
- Fearon WF, Nishi T, De Bruyne B, et al. Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness of Fractional Flow Reserve–Guided Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Circulation* 2018; 137: 480-7.
- Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: e44-e164.
- Garcia-Garcia HM, McFadden EP, von Birgelen C, et al. Impact of Periprocedural Myocardial Biomarker Elevation on Mortality Following Elective Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2019; 12: 1954-62.
- Garcia-Garcia HM, McFadden EP, Farb A, et al. Standardized endpoint definitions for coronary intervention trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document. *Eur Heart J* 2018; 39: 2192-207.
- Garcia-Garcia HM, McFadden EP, Farb A, et al. Standardized endpoint definitions for coronary intervention trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document. *Circulation* 2018; 137: 2635-50.
- Garcia-Garcia HM, McFadden EP, Farb A, et al. Standardized endpoint definitions for coronary intervention trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document. *Eur Heart J* 2018; 39: 2192-207.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2013 Update. *Circulation* 2013; 127: 143-52.
- Gregson J, Stone GW, Ben-Yehuda O, et al. Implications of Alternative Definitions of Peri-Procedural Myocardial Infarction After Coronary Revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 1609-21.

- Hara H, Serruys PW, Takahashi K, et al. Impact of Peri-Procedural Myocardial Infarction on Outcomes After Revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 1622-39.
- Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E. Incidence, Predictors, and Outcome of Thrombosis After Successful Implantation of Drug-Eluting Stents. *JAMA* 2005; 293: 2126-30.
- Jeffrey J, Popma DLB. Procedura coronarica percutanea, PCI completa vs ischemia-mirata per la patologia multivasale. In: Braunwald E, Mann DL, Zipes DP: *Malattie del Cuore di Braunwald. Trattato di Medicina Cardiovascolare*. Milano: Edra, 2016.
- Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, et al. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2011; 32: 2125-34.
- Katritsis DG, Ioannidis JPA. Percutaneous Coronary Intervention Versus Conservative Therapy in Nonacute Coronary Artery Disease. *Circulation* 2005; 111: 2906-12.
- Koskinas KC, Ndrepepa G, Räber L, et al. Prognostic Impact of Periprocedural Myocardial Infarction in Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Interventions. *Circ Cardiovasc Interv* 2018; 11: e006752.
- Lee JH, Lee SW. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *J Com Eff Res* 2013; 2: 231-4.
- Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011; 80: 17-28.
- Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: Executive Summary. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012; 79: 453-95.
- Liou K, Jepson N, Kellar P, et al. Prognostic Significance of Peri-procedural Myocardial Infarction in the Era of High Sensitivity Troponin: A Validation of the Joint ACCF/AHA/ESC/WHF Universal Definition of Type 4a Myocardial Infarction with High Sensitivity Troponin T. *Heart Lung Circ* 2015; 24: 673-81.
- Loeb HS, Liu JC. Frequency, Risk Factors, and Effect on Long-Term Survival of Increased Troponin I Following Uncomplicated Elective Percutaneous Coronary Intervention. *Clin Cardiol* 2010; 33: E40-E44.
- Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw Hill Professional, 2011.
- Mancini GB, Bates ER, Maron DJ. Quantitative Results of Baseline Angiography and Percutaneous Coronary Intervention in the COURAGE Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2: 320-7.
- Mangiacastra F, Rinaldi R, Colaioni I, et al. Prediction of type 4a myocardial infarction with the angiography-derived hemodynamic (ADDED) index. *Heart Vessels* 2022; 37: 1471-7.
- Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020; 382: 1395-407.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599-726.
- Medina A, Suárez de Lezo J, Pan M. [A new classification of coronary bifurcation lesions]. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 183.
- Miller WL, Garratt KN, Burritt MF, Reeder GS, Jaffe AS. Timing of Peak Troponin T and Creatine Kinase-MB Elevations After Percutaneous Coronary Intervention. *Chest* 2004; 125: 275-80.
- Morrow DA. Cardiovascular Risk Prediction in Patients With Stable and Unstable Coronary Heart Disease. *Circulation* 2010; 121: 2681-91.
- Moussa ID, Klein LW, Shah B, et al. Consideration of a New Definition of Clinically Relevant Myocardial Infarction After Coronary Revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1563-70.
- Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothor Surg* 1999; 16: 9-13.
- Navarese EP, Lansky AJ, Kereiakes DJ, et al. Cardiac mortality in patients randomised to elective coronary revascularisation plus medical therapy or medical therapy alone: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2021; 42: 4638-51.

- Ndrepepa G, Colleran R, Braun S, et al. High-Sensitivity Troponin T and Mortality After Elective Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 2259-68.
- Pepine CJ, Douglas PS. Rethinking Stable Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 957-9.
- Pijls NHJ, Sels JWEM. Functional Measurement of Coronary Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1045-57.
- Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. Percutaneous Coronary Intervention of Functionally Nonsignificant Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2105-11.
- Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, et al. Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 177-84.
- Prasad A, Singh M, Lerman A, Lennon RJ, Holmes DR Jr, Rihal CS. Isolated Elevation in Troponin T After Percutaneous Coronary Intervention Is Associated With Higher Long-Term Mortality. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1765-70.
- Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 961-72.
- Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al. Optimal Medical Therapy With or Without Percutaneous Coronary Intervention to Reduce Ischemic Burden. *Circulation* 2008; 117: 1283-91.
- Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention* 2005; 1: 219-27.
- Silvain J, Zeitouni M, Paradies V, et al. Procedural myocardial injury, infarction and mortality in patients undergoing elective PCI: a pooled analysis of patient-level data. *Eur Heart J* 2021; 42: 323-34.
- Spertus JA, Salisbury AC, Jones PG, Conaway DG, Thompson RC. Predictors of Quality-of-Life Benefit After Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 2004; 110: 3789-94.
- Steg PG, Greenlaw N, Tendera M, et al. Prevalence of Anginal Symptoms and Myocardial Ischemia and Their Effect on Clinical Outcomes in Outpatients With Stable Coronary Artery Disease. *JAMA Int Med* 2014; 174: 1651.
- Stergiopoulos K, Brown DL. Initial Coronary Stent Implantation With Medical Therapy vs Medical Therapy Alone for Stable Coronary Artery Disease. *Arch Intern Med* 2012; 172: 312-9.
- Stone GW. Periprocedural Myocardial Infarction. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2016; 9: 2229-31.
- Takahashi K, Serruys PW, Gao C, et al. Ten-Year All-Cause Death According to Completeness of Revascularization in Patients With Three-Vessel Disease or Left Main Coronary Artery Disease: Insights From the SYNTAX Extended Survival Study. *Circulation* 2021; 144: 96-109.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 2231-64.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1581-98.
- Thuijs DJFM, Kappetein AP, Serruys PW, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial. *Lancet* 2019; 394: 1325-34.
- Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med* 2009; 360: 213-24.
- Tricoci P, Newby LK, Clare RM, et al. Prognostic and Practical Validation of Current Definitions of Myocardial Infarction Associated With Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11: 856-64.
- Ueki Y, Otsuka T, Bär S, et al. Frequency and Outcomes of Periprocedural MI in Patients With Chronic Coronary Syndromes Undergoing PCI. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79: 513-26.
- van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 1853-60.

Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ* 2014; 348: g3859-g3859.

Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, et al. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med* 2018; 379: 250-9.

Zeitouni M, Silvain J, Guedeney P, et al. Periprocedural myocardial infarction and injury in elective coronary stenting. *Eur Heart J* 2018; 39: 1100-9.

Zimmermann FM, Omerovic E, Fournier S, et al. Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention vs. medical therapy for patients with stable coronary lesions: meta-analysis of individual patient data. *Eur Heart J* 2019; 40: 180-6.

Sintesi della Tesi di Laurea discussa il 15 giugno 2022

Dott. Simone Ungaro, Facoltà Dipartimentale di Medicina e Chirurgia, Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia, Università Campus Bio-Medico di Roma

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

Dott. Fabio Mangiacapra, Unità di Ricerca Medicina e Chirurgia, Scienze Cardiologiche, Università Campus Bio-Medico di Roma

Per la corrispondenza: simung97@gmail.com

Tesi di laurea: “ENDOZIP™: una nuova frontiera nel trattamento dell’obesità” (Sintesi)

Autore: L. Vinti

Relatore: G. Costamagna

Correlatore: I. Boškosi

Introduzione

La parola obesità, purtroppo, è entrata a far parte del nostro lessico quotidiano e rappresenta una patologia multifattoriale in rapida ascesa. Secondo il report dell’OMS datato marzo 2022, quasi il 60% degli europei è in sovrappeso od obeso e 1/3 dei bambini in età scolare versa nella medesima situazione. Tuttavia, il dato più sconvolgente, forse, è che ci saranno più bambini e adolescenti obesi che sottopeso, il che capovolge completamente il significato di “fame nel mondo”. Si passa, inevitabilmente, da un eccesso ad un altro: la popolazione non è più ridotta alla fame, è, tutt’al più, affamata. Il fenomeno ha assunto dimensioni tali da poter essere rinominato - non a caso - “*globesity*”, termine coniato dall’unione di due giganti lessicali: “globale” ed “obesità”. Ma come poter contrastare tutto ciò? “Il primo passo è modificare la dieta e lo stile di vita” e questo mantra, ormai, lo conosciamo bene, anzi benissimo. Quando tutto questo fallisce, in pazienti con Indice di Massa Corporea (IMC) > 40 o tra 35 e 40, in presenza di comorbidità si pratica la Chirurgia bariatrica; nei pazienti con IMC tra 30 e 40, con o senza comorbidità, un’alternativa mini-invasiva è rappresentata dall’endoscopia bariatrica, gravata da meno rischi e complicanze della Chirurgia. Nella più ampia prospettiva della Medicina Personalizzata, la robotica e l’intelligenza artificiale sono estremamente accattivanti, ed è qui che si colloca Endozip, un dispositivo robotico, monouso, intuitivo, completamente automatizzato in grado di praticare una sutura fare l’endoscopista durante la procedura è attendere che le spie diventino verdi, tirare il

filo di sutura e rimuovere lo strumento. “Semplice come sembra”, recita il motto dell’azienda produttrice Nitinotes. Ma a cotanta (apparente) semplicità corrisponderà altrettanta efficacia clinico-terapeutica?

Lo studio

“*Evaluation of EndoZip™ System (AS) in Obese Patients who failed to reduce weight with non-surgical weight-loss methods*” è uno studio pilota, sponsorizzato da Nitinotes, multicentrico - condotto tra Europa ed Israele, nello specifico nei centri di Roma, Madrid e Tel-Aviv - prospettico, a braccio singolo, aperto e controllato. Ogni paziente parteciperà allo studio per dodici mesi; la durata totale approssimativa dello studio, invece, è di diciotto mesi. Complessivamente sono stati arruolati 45 pazienti, 17 dei quali arruolati dal centro di riferimento di Roma (Policlinico Gemelli).

L’obiettivo di questo studio è valutare la sicurezza e l’efficacia della Gastroplastica Verticale Endoscopica effettuata con il sistema EndoZip™, associata alle modifiche dello stile di vita, nella riduzione del peso nei pazienti obesi con IMC tra 30 e 40 kg/m². La popolazione presa in esame comprende uomini e donne con obesità, con IMC tra 30-40 kg/m², di età compresa tra 21 e 70 anni e che non siano riusciti a ridurre il peso con metodi dimagranti non chirurgici.

Endozip™ è un dispositivo robotico creato per inserire tra parete anteriore e posteriore dello stomaco multipli punti di sutura longitudinali. Endozip™ è intuitivo e facile da usare, completamente robotizzato,

dotato di punti e cinch automatici. Nel dettaglio, il sistema è costituito da un dispositivo monouso che controlla la procedura, il quale è collegato ad un'alimentazione elettrica dedicata e riutilizzabile. Endozip™ è composto fondamentalmente da tre elementi: il *Bougie*, il tubo di inserimento e la maniglia. Il *Bougie* è l'estremità distale del dispositivo, contenente una camera che cattura il tessuto creando una pressione negativa (vacuum system), al fine di facilitare suture a tutto spessore, e include un segmento orientabile che facilita la manovrabilità del dispositivo.

La maniglia, invece, consente all'endoscopista di manovrare e posizionare il dispositivo nell'area dello stomaco desiderata e controllare l'intera procedura. La maniglia è bipartita in unità motoria ed unità di controllo meccanica. L'unità motoria comprende il motore e i vari sistemi di controllo per eseguire cuciture, stringere, mettere clip e tagliare il filo di sutura; è dotata, inoltre, di un meccanismo di rilevamento che assicura che la sutura avvenga solo quando l'ago abbia raggiunto la zona target. Le attività di sutura sono alimentate da motori elettrici controllati dalle *micro unità di controllo* (MUC), che ricevono feedback da cinque sensori. Un primo meccanismo di sicurezza dà inizio alla sutura solo dopo aver verificato che l'endoscopio sia distante, che la punta distale del dispositivo sia in una posizione ottimale e che il livello di sottovuoto sia raggiunto al minimo richiesto. Tutto ciò è funzionale affinché l'ago s'impegni in un percorso predefinito. Un secondo meccanismo di sicurezza, invece, include il monitoraggio dell'ago durante la sutura. Il completamento di questa fase è verificato e confermato dal rilevamento dell'ago nell'area designata *fine corsa*. Il clippaggio e il taglio del filo di sutura vengono eseguiti solo dopo che l'ago è stato completamente passato per garantire la rimozione sicura del dispositivo. L'unità di controllo

meccanica aiuta il medico a manovrare e posizionare il dispositivo. Il tubo di inserimento collega le parti della maniglia e del *Bougie*, supportando l'inserimento e l'evacuazione di aria e CO2 e contiene un canale per il passaggio dell'endoscopio. Questo sistema robotico consente la creazione di robuste suture a tutto spessore per garantire modifiche durevoli e di successo della cavità gastrica.

La procedura

In tutti i pazienti, prima dell'inizio della sutura, è stato posizionato nel corso di una Esofago-gastrosocopia un Overtube lungo 50 cm per proteggere la faringe e l'esofago prossimale e medio durante la successiva introduzione del sistema Endozip™ posizionato su un endoscopio di piccolo diametro (5,4 mm), fatto passare attraverso un apposito canale del sistema robotico.

Il sistema Endozip™ è collegato ad una pompa esterna che genera una pressione negativa (sottovuoto) all'interno dell'estremità distale del dispositivo estraendo l'aria dal sito scelto, accostando così i segmenti di tessuto che attingono al *Bougie*. A questo punto l'endoscopio viene reintrodotto e viene premuto un piccolo pulsante nero: da questo momento la procedura diventa completamente automatizzata. Durante la fase robotizzata, un ago progettato su misura viene guidato dall'estremità distale verso l'estremità prossimale, suturando, stringendo in maniera continua e a tutto spessore dei segmenti di tessuto con un clip integrato. Questa fase è indicata da una barra a LED situata sull'impugnatura del dispositivo. La sutura viene ripetuta da due a cinque volte e ogni volta che viene introdotto un nuovo dispositivo fino a quando non viene eseguita una Gastroplastica Verticale Endoscopica (GVE) completa.

Tutte le procedure sono state effettuate in anestesia generale, mediante

insufflazione di CO₂, con il paziente in posizione supina. Al termine della procedura l'esito dell'intervento, l'assenza di complicanze e la nuova tasca gastrica sono stati verificati attraverso una esofago-gastroscoopia.

Dopo la procedura i pazienti hanno seguito dieta liquida in prima giornata post-operatoria e sono stati dimessi in prima o in seconda giornata post-operatoria.

Risultati

Tra settembre e ottobre 2021, sono stati arruolati nello studio 17 pazienti (100% donne), le cui caratteristiche principali sono sintetizzate nella Tab. 1.

Nei primi sei mesi successivi alla procedura endoscopica si sono riscontrati i seguenti eventi avversi: 1 caso di stipsi (follow-up ad 1 settimana), 1 caso di dolore addominale intermittente (follow-up a 1 mese), 1 caso di stipsi (follow-up a 2 mesi), 1 caso di gonfiore e dolore addominale ed 1 caso di perdita di capelli (follow-up a 4 mesi), 1 episodio di dermatite (follow-up a 6 mesi).

Dei 17 pazienti arruolati, 11 (65%) ha completato il follow-up a 6 mesi. Al controllo semestrale, sono state riscontrate una perdita di peso pari a 14,00 kg (9,50 kg), un *Excess Weight Loss* (EWL) del 65,52 % (20,38 %), un *Total Body Weight Loss* (TBWL) del 16,50 % (10,21 %), una variazione dell'IMC pari a 5,83 kg/m² (4,12 kg/m²) ed una Circonferenza Vita di 88,00 cm (11,00 cm). Tutti i dati sono riportati come valore mediano (Range interquartile, IQR) e sono sintetizzati nella Tab. 2. Degli 11 pazienti, il 91 % (10/11) ha raggiunto un TBWL > 5 %.

Rispetto al baseline, al follow-up a 6 mesi si sono riscontrate diminuzioni statisticamente significative del peso corporeo

[74,00 kg (12,50 kg) vs 86,00 kg (12,00 kg); p<0,01], dell'IMC [28,72 (4,07) vs 34,89 (4,72); p<0,01] e della Circonferenza Vita [88,00 (11,00) vs 108,00 (9,00); p<0,01], rispettivamente.

In relazione alla qualità della vita, è stato utilizzato il questionario IWQOL (*Impact Of Weight On Quality Of Life*), che misura l'impatto del peso, come percepito dal soggetto, sulla funzionalità e le sensazioni somatiche come il dolore e il distress. È un indicatore soggettivo della salute. Il questionario è composto da 5 scale e 31 voci, per ciascuna delle quali è previsto un punteggio. Minore sarà il punteggio, migliore sarà la qualità della vita. Tutti i 17 pazienti hanno compilato il questionario IWQOL al baseline e 14 di questi hanno poi ripetuto il test a 6 mesi di distanza. Dopo 6 mesi è stata osservata una riduzione statisticamente significativa del punteggio del questionario IWQOL [26,5 pt (15,50 pt) vs 42,00 pt (16,00 pt); p=0,012]. Nel Grafico 1 è stato sintetizzato l'andamento del valore del questionario IWQOL al baseline e ai follow-up a 2 mesi e a 6 mesi.

Sulla totalità dei pazienti arruolati, al baseline è stato possibile misurare il valore di Glicemia ed HbA_{1c} a digiuno rispettivamente in 17 e 11 soggetti, i valori dei trigliceridi e del colesterolo totale in 16 soggetti e, infine, i valori dell'HDL e dell'LDL in 14 soggetti. Gli stessi parametri ematochimici sono stati rivalutati a distanza di sei mesi in 14 soggetti, senza riscontro di differenze statisticamente significative (Tab. 3 e Grafico 2). Nell'analisi per protocollo sono stati confrontati i valori al baseline e a sei mesi della Glicemia (14 soggetti), di HbA_{1c} (8 pazienti), dei trigliceridi e del colesterolo tot. (13 pazienti), dell'HDL e dell'LDL (12 pazienti) senza riscontro di variazioni significative (Tab. 4).

Baseline (N=17)	Età	Peso (Kg)	Altezza (cm)	IMC (kg/m²)	EW (kg)	CV (cm)
Media	41,00	89,69	162,71	33,93	23,42	106,59
DS	9,21	7,81	6,23	2,99	7,32	6,23
Mediana	42,00	86,00	164,00	34,89	25,94	108,00
IQR	16,00	12,00	8,00	4,72	13,14	9,00
Range	28,00- 55,00	80,00- 104,00	152,00- 178,00	30,11- 39,16	13,58- 35,80	96,00- 116,00

Tab. 1. Caratteristiche salienti al baseline delle 17 pazienti arruolate nello studio "Evaluation of EndoZip™ System (AS) in Obese Patients who failed to reduce weight with non-surgical weight-loss methods". Abbreviazioni: IMC=Indice di Massa Corporea; EW=Peso in eccesso; CV=Circonferenza Vita; IQR=Range interquartile; N= numerosità campionaria).

Follow-up 6 mesi (N=11)	Peso (Kg)	Peso perso (Kg)	EWL (%)	TBWL (%)	IMC (kg/m²)	Δ IMC (kg/m²)
Media (DS)	75,23 (12,09)	13,77 (6,65)	67,35 (44,72)	15,75 (7,92)	28,88 (4,58)	5,30 (2,55)
Mediana (IQR)	74,00 (12,50)	14,00 (9,50)	65,52 (20,38)	16,50 (10,21)	28,72 (4,07)	5,83 (4,12)
Range	59,50- 97,00	2,00- 24,50	5,59- 171,60	2,02- 29,17	21,33- 38,37	0,79- 8,78

Tab. 2. Risultati relativi alla perdita del peso corporeo a distanza di 6 mesi dalla Gastroplastica Verticale Endoscopica con suturatrice endoscopica EndoZip. Abbreviazioni: N=Numerosità campionaria; EWL= Perdita del peso in eccesso; TBWL=Peso totale perso; IMC=Indice di Massa Corporea; Δ IMC= Variazione dell'IMC; CV=Circonferenza Vita; IQR= Range Interquartile.

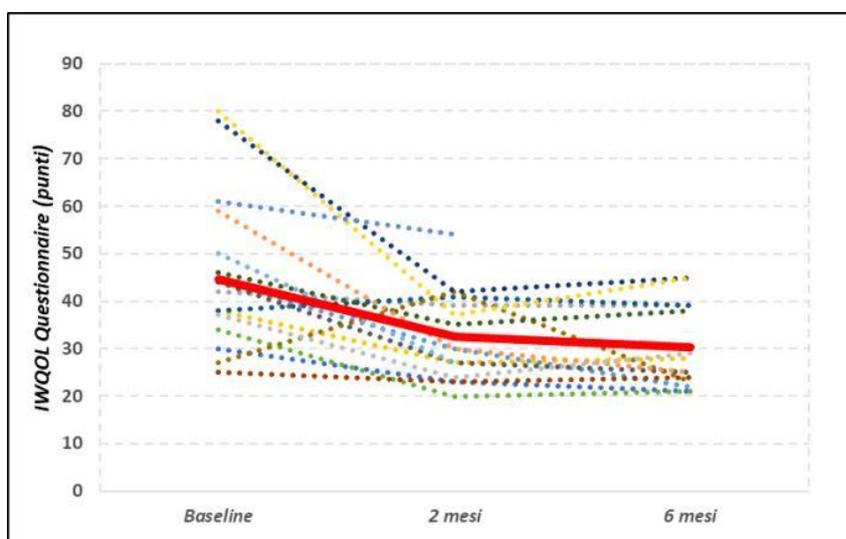


Grafico 1. Andamento IW-QOL al baseline e al follow-up a 6 mesi.

Parametri Ematochimici	Baseline	Follow-up 6 mesi	p
Glicemia (N=17 e 14)	87,0 (18)	77,0 (13,5)	0,074
Hb Glicata (%) (N= 11 e 14)	5,7 (0,6)	5,5 (0,4)	0,582
Trigliceridi (N=16 e 14)	102,0 (91,8)	74,0 (26,3)	0,289
Colesterolo totale (N=16 e 14)	190,0 (26,3)	186,0 (35,8)	0,771
HDL (N=14)	57,0 (11,5)	60,5 (18,0)	0,646
LDL (N=14)	105,0 (36,5)	108,5 (40,0)	0,909

Tab. 3. Confronto dati al baseline e a sei mesi con analisi della significatività statistica.

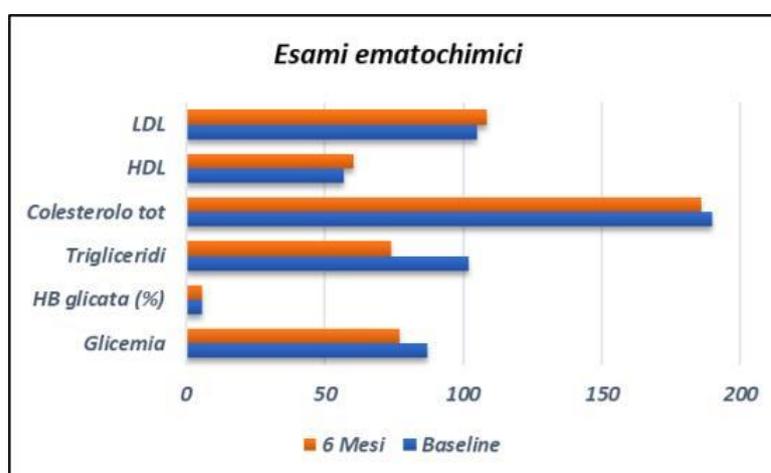


Grafico 2. Confronto dati al baseline e a sei mesi.

	Glicemia (N=14)	HB glicata % (N= 8)	Trigliceridi (N=13)	Colesterolo tot (N=13)	HDL (N=12)	LDL (N=12)
Baseline	91,2 (22,7)	5,6 (0,4)	129,8 (114,0)	184,4 (30,8)	57,7 (12,0)	101,4 (37,1)
Follow-up 6 mesi	78,9 (10,4)	5,6 (0,3)	97,1 (52,2)	187,8 (31,3)	58,0 (13,3)	110,0 (31,2)
p	0,54	0,649	0,275	0,752	0,937	0,387

Tab. 4. Confronto dati nell'analisi per protocollo.

Discussione

La Gastroplastica Verticale Endoscopica, viste le relative sicurezza ed efficacia, sta assumendo sempre più un ruolo di rilievo come trattamento bariatrico primario per i pazienti affetti da obesità di primo e secondo grado (IMC compreso tra 30 kg/m² e 40 kg/m²). A tal proposito, infatti, Alquatani et al. in un recente studio hanno confrontato, attraverso il *propensity score*, la perdita del

peso totale (TBWL) a 6, 12, 24 e 36 mesi dei pazienti sottoposti a Gastroplastica Verticale Endoscopica o a *Sleeve Gastrectomy* Laparoscopica (3018 pazienti in totale, appaiati con rapporto 1:1), dimostrando la non inferiorità della procedura endoscopica¹.

La suturatrice Endozip™ rappresenta la prima suturatrice robotica automatizzata ed operatore dipendente dedicata all'endoscopia

bariatrica. Nel 2020, Lopez Nava et Al. nel primo studio condotto su 11 pazienti (64% uomini) con un IMC compreso tra 30 e 40 kg/m² hanno dimostrato la fattibilità della procedura (successo tecnico del 100%) e la sua relativa sicurezza con un singolo caso di lieve infezione respiratoria sviluppatasi nei 3 giorni successivi alla procedura e trattata in regime di ricovero ospedaliero con terapia antibiotica. Inoltre, gli autori hanno riportato a 6 mesi dei valori medi di perdita di peso, TBWL ed EWL pari a 17,8±6,7 kg, 16,2±6,0% e 54,3±28,4%, rispettivamente (p<0,001)².

I risultati relativi alla perdita del peso a 6 mesi del nostro studio risultano, quindi, perfettamente in linea con quelli ottenuti da Lopez Nava nel 2020 e confermano la sicurezza e l'efficacia della suturatrice robotica. Inoltre, di notevole importanza risulta la riduzione significativa della circonferenza vita da un valore mediano di 108,00 cm ad valore mediano a 6 mesi pari a 88 cm, ossia pari al valore attualmente utilizzato come soglia per indicare una condizione di obesità³ e come uno dei possibili parametri della sindrome metabolica⁴.

Inoltre, confrontando i risultati a 6 mesi di TBWL (%) ed EWL (%) di *Endomina Endotools*, *Apollo OverStich*TM ed *EndoZip*TM, rispettivamente 11% e 38,6%⁵, 14,86% e 55,75%⁶, 15,75% e 67,35%, il sistema *EndoZip*TM sembra non essere inferiore agli altri.

L'analisi dei parametri ematochimici ha riscontrato una riduzione dei valori mediani della glicemia, dell'HbA1c, dei trigliceridi e del colesterolo totale ed un incremento dei valori mediani dell'HDL e dell'LDL, anche se non è stata raggiunta la significatività statistica.

Per quanto riguarda gli eventi avversi nei primi sei mesi sono tutti di lieve entità e non hanno coinvolto la totalità dei pazienti. Gli eventi avversi (tra cui stipsi, dolore addominale intermittente, gonfiore

addominale, perdita di capelli, dermatite), non sono direttamente correlabili alla procedura, ma rappresentano, piuttosto, l'esito dello sconvolgimento dietetico avvenuto.

Conclusioni

Tutti i pazienti che sono stati trattati con il sistema di sutura robotica *EndoZip*TM nel nostro centro avevano un IMC compreso tra 30 e 40 e sono stati selezionati per questa procedura dal team multidisciplinare. La GVE robotica con il sistema *EndoZip*TM è una nuova procedura automatica e di facile utilizzo per l'operatore, che consente di semplificare la sutura gastrica riducendo la dipendenza dell'operatore (*EndoZip*TM è una procedura robotica, automatizzata ed operatore indipendente). La tecnologia robotica e automatizzata, unita all'uso del vuoto, consentono di compiere suture a tutto spessore forti, potenzialmente durevoli e standardizzate. In quanto tale, questa procedura può migliorare ulteriormente il trattamento dell'obesità standardizzando l'iter, ampliando così l'accesso e l'accettabilità nei confronti di una popolazione più ampia, giacché sempre meno legata all'expertise dell'operatore. Le abilità di base richieste sono il posizionamento dell'Overtube e quelle di un'endoscopia del tratto superiore necessarie per eseguire la GVE robotica. Questo potrebbe semplificare ulteriormente l'endoscopia bariatrica, abbassando notevolmente la curva di apprendimento. La prima esperienza nei pazienti suggerisce risultati duraturi. Tuttavia, lo spettro delle possibili complicanze non è del tutto noto, sono necessari ulteriori studi sistematici per definire la posizione potenziale di questo nuovo dispositivo nell'endoterapia dell'obesità. E qui si pone la *vexata quaestio*: riuscirà l'intelligenza artificiale a superare quella umana? Siamo abituati a considerarla come una lotta, quella tra intelligenza artificiale e uomini, quando invece dovremmo considerarla più un'alleanza. Cercando di sintetizzare, richiamando un concetto squisitamente rinascimentale,

“*homo faber est*”, mentre l’intelligenza artificiale – pur superando l’intelletto umano per numero di informazioni immagazzinate - è solamente “*sapiens*”, fine a sé stessa: è e sarà sempre l’uomo a darle uno scopo.

BIBLIOGRAFIA

1. Alqahtani AR, Elahmedi M, Aldarwish A, Abdurabu HY, Alqahtani S. Endoscopic gastroplasty versus laparoscopic sleeve gastrectomy: a noninferiority propensity score-matched comparative study. *Gastrointest Endosc* 2022; 96: 44-50.
2. Lopez-Nava G, Asokkumar R, Rull A, Fernandez-Corbelle, Bautista I, Dayyeh BA. Safety and Feasibility of a Novel Endoscopic Suturing Device (EndoZip TM) for Treatment of Obesity: First-in-Human Study. *Obes Surg* 2020; 30: 1696-703.
3. Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ* 1995; 311: 158-61.
4. Swarup S, Goyal A, Grigorova Y, Zeltser R. Metabolic Syndrome. 2022 Oct 24. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023 Jan-. PMID 29083742.
5. Huberty V, Boskoski I, Bove V, et al. Endoscopic sutured gastroplasty in addition to lifestyle modification: short-term efficacy in a controlled randomised trial. *Gut* 2020: gutjnl-2020-322026. doi: 10.1136/gutjnl-2020-

322026. Epub ahead of print. PMID: 33115727.

6. Singh S, Hourneaux de Moura DT, Khan A, Bilal M, Ryan MB, Thompson CC. Safety and efficacy of endoscopic sleeve gastroplasty worldwide for treatment of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis* 2020; 16: 340-51.

Sintesi della Tesi di Laurea discussa il 17 giugno 2022

Dott.ssa Laila Vinti, UOC Endoscopia Digestiva Chirurgica, Dipartimento Medicina e Chirurgia Traslazionale; Corso di Laurea Magistrale a Ciclo Unico in Medicina e Chirurgia, Facoltà di Medicina e Chirurgia “A. Gemelli”, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Prof. Guido Costamagna, Ordinario di Chirurgia Generale, Direttore dell’Istituto di Clinica Chirurgica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Prof. Ivo Boškoski, Associato di Gastroenterologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia Traslazionale, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Per la corrispondenza: vintilaila@gmail.com

Celebrazione della Settimana per la Cultura - Sessione Straordinaria 5 aprile 2023

Presentazione del libro

“Il taglio cesareo. Dal mito alla realtà. Storia delle operazioni ostetriche”*

Introduzione

G. Baggieri, P. A. Margariti

“Opera libraria di P. A. Margariti, presentata presso l’Accademia Lancisiana nella seduta straordinaria del 5 aprile per la celebrazione della Settimana della Cultura 2023, una riflessione di forte attualità sul riduzionismo della maternità”.

Una tavola rotonda che, aperta al pubblico, ha consentito di porre domande, al prof. Pasquale Alessandro Margariti ed alla prof.ssa Michelangela Danza dell’Università Cattolica del Sacro Cuore, su come s’inserisce la scelta del parto cesareo in termini di contaminazione sociale, viste le alte percentuali che vengono citate, in quelle che sono anche le nuove scelte di maternità per chi non può avere figli, dalla riproduzione assistita omologa o eterologa a quella surrogata. In altri termini, se nel passato ricorrere al taglio cesareo era un atto estremo, per la rischiosa mortalità che ne derivava sia materna che fetale o di entrambi, oggi è quasi un’esigenza che, se associata alla riproduzione assistita eterologa o che avviene in un utero surrogato, possiamo dire che il desiderio di un figlio appartiene ad un riduzionismo di un’etica della maternità, alla luce soprattutto delle mancate adozioni. E poi ancora, il taglio cesareo che per volontà materna nelle diverse statistiche mondiali incide per il 10%, in Italia poi raggiunge persino il 38%. Ecco allora perché chiedersi quali siano le motivazioni che inducono le pazienti a una tale scelta. La donna vi è indotta dalla

convincione che sia il metodo più sicuro per assicurare il benessere fetale, oppure vuole evitare il doloroso travaglio? Quanto incide in questa decisione una corretta informazione sui vantaggi di un parto vaginale?

Ecco alcuni dei riverberi che emergono da questa straordinaria ricostruzione storica del parto cesareo. Una fatica che va a colmare una parte della letteratura scientifica della storia della Medicina, che ha descritto questo tema spesso in modo parziale o comunque in una veste priva delle emotività di contesto e di cronaca che “appartiene” al primo anelito di nascita alla vita. Le pagine, con dovizia scientifica, trasferiscono la sofferenza e la speranza delle donne che hanno affrontato nel corso della storia anche con la morte questo immane sacrificio. La letteratura europea, in particolare francese, seppure ha impegnato numerose pagine in termini di società sul “male di essere donna”, rifacendosi in particolare alla donna dell’antichità romana e greca riguardo soprattutto all’isteria o alla sterilità, certamente non ha colto né penetrato in un ambito a nostro avviso sociologico e antropologico medico, questo straordinario aspetto della maternità nel corso dei secoli. I diversi trattati di ostetricia che storicamente compaiono a cominciare da quello di Sorano, che non cita minimamente il parto cesareo, trattano l’argomento liquidando la difficoltà al parto con l’embriotomia o nel caso della donna morta con il taglio addominale per

salvare il bambino ancora in vita. Lo sviluppo argomentativo che si stende in due volumi per ben ottocento pagine, tiene conto di aspetti che, oltre alla sostanza scientifica sulle tecniche e modalità del taglio cesareo nella scansione cronologica, anche del «decoro» narrativo dato dall'emotività di chi ha vissuto direttamente l'esercizio di questa pratica. Ne è ragione la ricca e articolata bibliografia che da sola costituisce già il caposaldo del parto cesareo e quindi dell'ostetricia. Infatti la lunga esposizione non tace, ma esalta, aspetti artistici come ad esempio le raffigurazioni della nascita dall'addome di Esculapio o di Adone; inoltre una nutrita iconografia accompagna nel tempo la storia del parto cesareo, tra l'altro si parla dello strumentario ostetrico (Il libro), in particolare del forcipe; quando arriva, e cosa determina in termini d'innovazione questo "risolutivo" strumento. Ammirevole la trasposizione di brani nel rispetto filologico linguistico e di tante altre curiosità che rendono la lettura un modo originale e puntuale di fare un resoconto storico e puntuale delle gravidanze problematiche. Ad esempio leggendo Felkin o Rilli, medico ed etnologo che hanno assistito ai parti cesarei in donne di tribù africane dell'Uganda e del Caucaso, sappiamo del taglio cesareo ben riuscito con la sopravvivenza della mamma e del bambino. Una testimonianza che, a parer loro, ha radici antichissime millenarie. Ed anche la consistente documentazione storica la quale c'informa che sino a tutto il 1500 il cesareo veniva effettuato su donne morte al fine di far nascere il bambino; motivazioni religiose, etiche o rituali particolari, che ponevano questa nascita per molte comunità quale emanazione demoniaca o addirittura come nascita dell'anticristo. Quindi il chirurgo ostetrico nel parto cesareo su donna viva si misura con le complicazioni di tipo infettivo, emorragico, con la chiusura addominale in utero beante ecc., ed ancora con blande anestesie ancor prima dell'etere solforico, etilico, del cloroformio del protossido d'azoto ecc.. Ecco, in questa storia

del parto cesareo emerge tutta la naturale preoccupazione e le difficoltà che vivono i medici per i secoli a seguire, almeno dopo il 1500, per riporre forse più sicure speranze di vita alla comparsa della penicillina, quindi degli antibiotici. E poi ancora il passaggio davvero nodale che con Edoardo Porro dà la svolta alla nuova tecnica del cesareo con l'asportazione dell'utero e delle ovaie al fine di evitare le complicanze che ne derivavano (emorragie e infezioni), una svolta che viene parzialmente colta vista la sua breve durata 1876-1882, ma che susciterà un dibattito davvero partecipato e passionale. Da questa proposta chirurgica data dalla cruenta mutilazione, scaturirà infatti, ai primissimi del novecento la spinta al perfezionamento della tecnica di sutura del taglio della parete uterina. Non solo l'opera non si sottrae alle considerazioni epistemologiche e di retorica, esercizio di speculazione, a nostro avviso, spesso dell'etica del nulla, semmai le trasferisce nelle riflessioni associate alla religiosità popolare, al tormento del medico inerme di fronte a questa complicazione. Il circuito del dibattito del sapere medico in questa circostanza include, per scelta dell'autore, e giustamente tra l'altro descrizioni dirette del coinvolgimento di importanti medici in queste proprie esperienze. Un modo vero e sensibile per restituire anche a chi ha dimenticato il riconoscimento e il merito di un utile contributo alla perfezione del più importante atto chirurgico. Nella storia dell'uomo, della sua salute, delle sue malattie è forse l'unica applicazione medico chirurgica che ha tratto le sue conquiste non dalla cura diretta della malattia ma dalla riproduzione umana, avendo proprio come "cavie" la mamma" e il bambino.

Una serie di conquiste e di chiarimenti sul modo migliore di far nascere un bambino, emanazione della storia manuale e clinica, si ritrovano oggi superate da tecnologie avanzatissime, in grado d'intervenire anche con la Chirurgia Pediatrica su feti portatori di patologie. La storia del futuro sarà figlia naturale dell'uomo o della tecnologia?

*Presentazione del libro “Il taglio cesareo. Dal mito alla realtà. Storia delle operazioni ostetriche” di Pasquale Alessandro Margariti, Ed. Pagine. Moderatore: G. Baggieri. Intervengono: P. A. Margariti. Discussant: G. Baggieri, M. Danza

Prof. Gaspare Baggieri, Conservatore del Museo di Storia dell’Arte Sanitaria, già Direttore del Museo dell’Alto Medioevo, Roma

Prof. Pasquale Alessandro Margariti, già Professore Aggregato Università Cattolica del Sacro Cuore, già Direttore U.O.C. Ginecologia Columbus, Fondazione Policlinico Universitario Gemelli, IRCCS, Roma

Per la corrispondenza:
gasperebaggieri@gmail.com

Il taglio cesareo. Dal mito alla realtà. Storia delle operazioni ostetriche

P. A. Margariti, G. Baggieri

L'opera, partendo dal passato più remoto, analizza come nel corso dei secoli l'evoluzione dell'Ostetricia sia stata suggestionata da pratiche magiche e tradizioni popolari, limitata da credi religiosi e convinzioni superstiziose, influenzata dal ruolo svolto dalla figura femminile nelle varie epoche e condizionata dai continui mutamenti sociali e si è innalzata a dignità di scienza solo quando i pregiudizi sono caduti ed è stato possibile studiare, senza preclusioni, la fisiologia e la patologia della gravidanza.

Nell'antichità, le difficoltà insorte durante il travaglio, spesso responsabili della morte della madre e del feto, furono vissute come ineluttabile volere del fato e degli dei cui era impossibile opporsi. In seguito, anche se con estrema difficoltà e molto lentamente, furono ricercati metodi e tecniche che risolvessero gli ostacoli e gli impedimenti. Dapprima si favorì la sopravvivenza della donna, anche se non sempre questa era ottenuta, sacrificando il figlio per mezzo di procedimenti embriotomici. Quindi l'impegno si concentrò sulla salvezza di entrambi e furono adottati il rivolgimento, la sinfisiotomia, il parto prematuro artificiale e s'idearono nuovi strumenti che ebbero alterne fortune come il forcipe e la leva ostetrica. Il taglio cesareo rappresentò il cambiamento risolutivo per il raggiungimento di quest'obiettivo, anche se richiese un grande tributo di sangue, prima di giungere alla sicurezza dei nostri giorni. La sua storia è appassionante: è stato considerato prima come un atto omicida, poi come ultima risorsa e infine criticato per il suo abuso. Da operazione salvavita si è arrivati alla sua esecuzione in ogni circostanza in cui la nascita può presentare un rischio, fino a praticarsi per volontà della paziente.

Nel corso dei secoli, l'intervento ha originato molteplici controversie, stimolato

articolate valutazioni morali e alimentato violente polemiche. Con il passare del tempo la sua prognosi, spesso infausta, si è modificata grazie ai progressi negli studi anatomici e sul meccanismo del parto, ai perfezionamenti della tecnica chirurgica e alle mutate indicazioni. Tutto questo mi ha stimolato a compilare una storia organica che valutasse i differenti aspetti, non tralasciando di ricordare le operazioni ostetriche che nel corso dei secoli sono state ideate, prima che il taglio cesareo le soppiantasse definitivamente. Durante le diverse epoche, le soluzioni proposte furono spesso scoraggianti, ma nonostante alterne vicende, le conoscenze progredirono fino a raggiungere livelli impensabili all'inizio di questa storia.

Il gran numero di pubblicazioni identificate (sono citate oltre 500 voci bibliografiche) e la ricca iconografia, la non facile reperibilità e la complessità dei diversi aspetti rivelano l'accuratezza e la difficoltà della ricerca, che non nasconde il piacere di ritrovare negli scaffali di silenziose biblioteche libri polverosi e riportare in vita illustri e meno conosciuti studiosi del passato, dopo aver constatato come fossero stati ormai dimenticati, anche se a loro ricordo ci sono busti e targhe commemorative in molti istituti clinici o a essi sono intitolate piazze e strade. Nel ricordare la figura di molti nostri predecessori, impossibile di tutti, è stato evidenziato il loro impegno, la loro passione e spesso le loro delusioni, senza dimenticare le invidie e le calunnie spesso suscitate. Sotto quest'ultimo punto di vista l'indole degli uomini non si è modificata nel tempo.

Il voler far conoscere i diversi procedimenti, alcuni molto cruenti, e sottrarre all'oblio del tempo quanto era stato sperimentato, studiato e osservato per

raggiungere gli attuali risultati, sono stati un rinnovato stimolo allo svolgimento della ricerca. Questa è rivolta non solo ai medici, agli ostetrici, agli storici della Medicina e ai cultori di Etica medica, ma anche a chi ama conoscere il nostro passato, e per questo è stata esposta in maniera comprensibile anche per chi non ha una preparazione specifica. Altro aspetto interessante è il poter valutare, essendo state trascritte parti delle pubblicazioni, l'evoluzione e i cambiamenti della lingua italiana.

Il taglio cesareo in principio fu eseguito sulla donna morta, solo in seguito si giunse a praticarlo anche su quella viva e, secondo i casi e i tempi, con l'intento di salvare il concepito, la madre o entrambi. È stato considerato il più rischioso degli interventi ostetrici, anche se il più raro, responsabile di un gran numero di vittime. La sua storia illustra progressi, fallimenti, difficoltà e trionfi della Chirurgia: è e rimarrà la più importante delle operazioni ostetriche¹.

Le continue ricerche, nonostante i numerosi insuccessi, consentirono di raggiungere gli odierni traguardi che confermano la profezia fatta nel 1890 da René Berlin: *“un giorno verrà forse che quest'operazione, resa realmente inoffensiva e messa realmente alla portata di tutti relegherà nel rango dei procedimenti storici l'embriotomia, il parto prematuro provocato e l'aborto. Un giorno la condotta da tenere sarà: allorché un bacino sarà troppo stretto per lasciare passare vivo un feto a termine, il bambino sarà estratto con l'operazione cesarea”*².

Forse nessun atto chirurgico ha subito una continua evoluzione, attraverso i tempi, come questo. Il suo documentato progresso è segnato da cinque periodi:

- dalle origini più remote al 1500 fu praticato sulla donna morta per salvare il feto nell'era pagana o la sua anima nell'era cristiana;
- dal 1500 al 1876 fu eseguito sulla vivente, ma con una tecnica, nei riguardi dell'emostasi e dell'asepsi, non efficace e di conseguenza con esito spesso mortale;

- dal 1876 al 1882, anni in cui fu presentato un nuovo metodo dall'italiano Edoardo Porro: l'amputazione utero-ovarica;
- dal 1882 al 1907, fase in cui Max Sänger e Ferdinand Adolf Kehrer proposero, grazie alla sutura dell'utero, l'intervento conservatore;
- dal 1907 in avanti in cui si affinarono le tecniche e le metodiche.

Oggi la nascita, per suo mezzo, avviene con sempre maggiore frequenza e ha originato e continua a stimolare la discussione sulle sue indicazioni, a volte inappropriate, e sulle possibili conseguenze cui possono andare incontro sia la madre sia il feto. Il confronto è vivo non solo in campo strettamente ostetrico, ma si fa pressante nei casi in cui non vi siano motivazioni mediche e ci s'interroga se sia giustificato eseguirlo esclusivamente su richiesta della paziente. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sin dal 1985 iniziò a valutare, con preoccupazione, l'incremento e affermò come non ci fosse nessuna giustificazione in nessuna regione geografica per avere più del 10-15% di parti cesarei³. Tuttavia il loro numero è aumentato significativamente negli ultimi decenni, soprattutto nei Paesi più industrializzati, e si osserva come la tendenza sia in ascesa. In Italia, dalla metà del '900 ad oggi, si è verificato un profondo cambiamento dell'assistenza ostetrica: diminuzione dei parti operativi vaginali, al presente meno del 3%, e un aumento di quelli addominali. Si è passati da un tasso del 5% negli anni '50, all'11% nel 1980, al 24% nel 1994, al 33% nel 2000⁴ e al 38% nel 2008, con un'elevata variabilità tra le diverse Regioni⁵. In molte nazioni dell'America meridionale il numero delle nascite attraverso la via addominale ha raggiunto il 40%. Negli Stati Uniti la percentuale è aumentata dal 5% nel 1970, al 30% nel 2005⁶; nel 2006 ne sono stati eseguiti 1,4 milioni (31.1%)⁷. Nel 2009 l'incidenza è stata del 32.9% e nel 2016 del 31.9%⁸. Stime più recenti hanno mostrato un valore superiore al 30% in Europa e nella Repubblica Popolare Cinese si è giunti al 50% dei parti⁹. Carlo

Signorelli, epidemiologo dell'Università "Sapienza" di Roma, affermava provocatoriamente: *"bisogna sottoporre tutte le donne a parto cesareo elettivo al termine della gestazione, salvo un esplicito rifiuto dell'interessata e l'assunzione di ogni responsabilità sull'esito negativo del parto. Così facendo si eliminano i danni fetali da travaglio e da parto, si semplifica il lavoro dei medici nei reparti di Ostetricia e si viene incontro alle sempre più pressanti richieste da parte delle donne che vogliono evitare inutili sofferenze"*¹⁰.

I dati rilevati, soprattutto in alcune regioni italiane, sembrano dare ragione a una simile asserzione, anche se vi è una significativa variabilità: i valori sono tendenzialmente più bassi al Nord (Friuli Venezia Giulia 24%) per incrementarsi al Sud. Un'indagine del Ministero della Salute (2005) attribuiva il più alto livello alla Campania, dove raggiunse quasi il 60%. In Sicilia si era avuto il 52,8%, in Puglia il 47.5%, in Friuli Venezia Giulia il 23,9%, per la provincia autonoma di Bolzano il 24.4% e in Toscana il 24.1%; era stato più frequente nelle donne italiane (39.2%) rispetto alle straniere (27,2%)¹¹.

Il primo Rapporto sulla Salute Perinatale in Europa (Euro-Peristat 2008), esaminò i dati riguardanti il 2004 e indicò come il ricorso al taglio cesareo fosse inferiore al 20% in Olanda, Finlandia, Norvegia, Svezia e Slovenia. Il secondo rapporto (Euro-Peristat 2013) riportò i risultati del 2010 e condusse un'analisi comparativa tra le nazioni europee. I virtuosi, con un valore inferiore al 20% di tutti i parti, erano gli Stati del nord (Olanda, Finlandia Svezia, Islanda, Norvegia e Slovenia), mentre si ebbe il 36.3% in Portogallo, il 36.9% in Romania, il 38.0% in Italia e il 52.2% a Cipro. Rispetto al 2004 la frequenza era aumentata quasi ovunque, con l'eccezione di Finlandia e Svezia, dove vi era stata una riduzione. Il nostro Paese, che nel 2004 si collocava al primo posto con il 37,8%, era sceso nel 2016, su un totale di 464.477

parti, al 34,9%. I dati pubblicati nel 2014 confermavano come vi fosse stato un incremento degli interventi ad eccezione dell'Africa dove l'incidenza era del 4% mentre negli Stati Uniti era del 36% e in Europa del 24%¹².

In Italia, nel 2017, il 32.8% delle nascite è avvenuto con il taglio cesareo, con differenze significative da regione a regione e una rilevante differenza tra gli ospedali e le case di cura accreditate. La Campania manteneva il primato negativo con il 54.9% seguita dalla Puglia con il 42.5%¹³.

Nell'ultima parte della pubblicazione è trattato il taglio cesareo oggi, le sue indicazioni, le complicanze materne e fetali, i progetti per ridurre l'incidenza e la valutazione dei suoi probabili abusi.

L'insegnamento dell'evoluzione compiuta dall'Arte sanitaria dovrebbe essere inserito sempre più nella preparazione delle future generazioni: se s'ignora il passato non è possibile giudicare il presente e progredire in futuro. La conoscenza è indispensabile per la comprensione e l'esecuzione di molte tecniche che oggi sono compiute in maniera quasi meccanica e acritica e per raggiungere l'umanizzazione, di cui tanto si parla, di questa scienza.

BIBLIOGRAFIA

1. Pestalozza ECM. Il taglio cesareo. Annali di Ostetricia e Ginecologia 1910; 11: 781.
2. Berlin R. De l'opération césarienne: methodes et procédés d'exécution. Paris: Octave Doin, 1890.
3. World Health Organization (W.H.O). Appropriate technology for birth. Lancet 1985; 326: 436-7.
4. Pellegrini L. Fenomeni di denatalità, gravidanza, parto e puerperio in Italia: atti dell'indagine conoscitiva svolta dalla 12° Commissione permanente del Senato (Igiene e Sanità), Roma: Senato della Repubblica, 2005; vol. II: 323-36.
5. Istituto Superiore Sanità. Taglio Cesareo: una scelta appropriata e consapevole. Il parte.

- Sistema Nazionale per le Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità. 2016.
6. https://www.epicentro.iss.it/materno/pdf/LG_Cesareo_finaleL.pdf
 7. Scott JR. Vaginal birth after cesarean delivery: a common-sense approach. *Obstet Gynecol* 2011; 118 (2 Pt 1): 342-50.
 8. Scaffidi RM, Posmontier B, Bloch JR, Wittman-Price R. The relationship between personal knowledge and decision self-efficacy in choosing trial of labor after cesarean. *J Midwifery Women's Health* 2014; 59: 246-53.
 9. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK. Births in the United States, 2016. *NCHS Data Brief* 2017; 287: 1-8.
 10. Odent M. *Il Cesareo*. Perugia: Blu Ed., 2009.
 11. Signorelli C. Cesareo selvaggio. *Tempo Medico* 1997; 556.
 12. R. Boldrini, M. Di Cesare, C. Tamburini, (a cura di), *Certificato di assistenza al parto (CeDAP). Analisi dell'evento nascita-Anno 2005*, Ministero della Salute, 2005, p. 48.
 13. World Health Organization (WHO). *World Health Statistic 2014*, Geneva, Switzerland: WHO, 2014.
 14. Boldrini R, Di Cesare M, Basili F, Messia I, Giannetti A. *Certificato di assistenza al parto (CeDAP). Analisi dell'evento nascita-Anno 2017*. Ministero della Salute, Direzione Generale della digitalizzazione, del Sistema Informativo Sanitario e della Statistica, Ufficio di Statistica. 2017; p. 56-59. www.salute.gov.it/statistiche.

Prof. Pasquale Alessandro Margariti, già Professore Aggregato Università Cattolica del Sacro Cuore, già Direttore U.O.C. Ginecologia Columbus, Fondazione Policlinico Universitario Gemelli, IRCCS, Roma

Prof. Gaspare Baggieri, Conservatore del Museo di Storia dell'Arte Sanitaria, già Direttore del Museo dell'Alto Medioevo, Roma

Per la corrispondenza: pamarga@yahoo.it

“L’Accademia Lancisiana incontra la Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare, Sezione Regionale - SIAPAV: il domani del paziente con arteriopatia periferica rivascolarizzata”

Moderatori: Raoul Borioni, Federica Pomella

Perché è importante un corretto follow up nel paziente rivascolarizzato?

R. Pepe

L’arteriopatia degli arti inferiori (LEAD) colpisce nel mondo circa 200 milioni di persone dopo i 50 anni con un aumento esponenziale che raggiunge il 20% della popolazione di 80 anni.

Questi dati sono verosimilmente sottostimati per la frequente asintomaticità e/o la mancata rilevazione di indici strumentali che evidenzino il deficit perfusionale distale (ABI, esami US)¹.

Infatti il carattere evolutivo di questa malattia ci dimostra che il 7% dei pazienti asintomatici diventa sintomatico e il 21% dei pazienti con sintomi iniziali di claudicatio evolve verso l’ischemia critica che, dopo circa 6 anni, conduce ad amputazione maggiore (4% - 27%)².

Il rapporto fra sintomatici/asintomatici è compreso tra 1:3 e 1:5, ma il numero totale di arteriopatici è in crescita, con un aumento del 23% nell’ultimo decennio, per l’aumento della popolazione totale, dell’invecchiamento globale e dell’aumento dell’incidenza del diabete in tutto il mondo.

L’arteriopatia degli arti inferiori infatti, essendo una delle manifestazioni cliniche della malattia aterosclerotica, riconosce gli stessi fattori di rischio che si associano all’infarto del miocardio, all’ictus e alla morte cardiovascolare; aumenta pertanto

notevolmente con l’età, il fumo, l’ipertensione, la dislipidemia e il diabete, anche se la forza di associazione tra ciascun fattore di rischio e localizzazione di malattia è variabile.

Non va quindi dimenticato che, quando un territorio vascolare è affetto da aterosclerosi, non solo l’organo corrispondente è in pericolo, ma è aumentato anche il rischio totale di qualsiasi evento cardiovascolare¹.

Nel 25% dei casi l’evoluzione peggiorativa dell’arteriopatia può portare a interventi chirurgici ricorrenti e/o amputazioni con una incidenza annuale di quelle maggiori tra 120 - 500 per milione, equamente distribuite sopra e sotto il ginocchio.

La mortalità direttamente correlata al LEAD è aumentata tra il 1990 e il 2010 in Europa, raggiungendo 3,5 per 100.000 individui nel 2010 in Europa occidentale, ma questi pazienti muoiono per lo più per complicazioni legate alla malattia coronarica e all’ictus.

Se per i pazienti con claudicatio, la rivascolarizzazione delle arterie periferiche può migliorare i sintomi e la qualità della vita, nei pazienti con ischemia critica acuta (ALI) e cronica (CLI) la rivascolarizzazione può

alleviare il dolore ischemico, migliorare la guarigione delle ferite e prevenire/limitare l'amputazione.

Le indicazioni alla rivascolarizzazione sono quindi principalmente rivolte al miglioramento della perfusione quando la gestione medica e la terapia fisica hanno fallito, l'importanza della sorveglianza post-operatoria è finalizzata a valutare non solo gli esiti perfusionali immediati ma prevenire/limitare eventuali peggioramenti che possano portare ad amputazione. Il controllo non dovrà concentrarsi solo sul sito della rivascolarizzazione, ma deve comprendere tutto l'arto rivascolarizzato ed il controlaterale insieme a una valutazione cardiovascolare clinica generale.

Il clinico che esegue il follow up per esprimere una corretta prognosi deve conoscere non solo l'indicazione e la metodica utilizzate per la rivascolarizzazione, ma deve avere accesso anche ad informazioni tecniche relative al sito rivascolarizzato, ai materiali utilizzati, alla lunghezza del tratto trattato.

Ma nonostante i potenziali benefici della rivascolarizzazione periferica, oggi sempre più frequentemente legati a procedure endovascolari, non va dimenticato il rischio aggiuntivo di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) che vanno prevenuti con una estensione delle indagini specifiche a livello del distretto cardiaco e cerebroaffidente³.

In uno studio osservazionale pubblicato nel 2020 su JACC si è evidenziato che, in un follow up di 2,7 anni, una popolazione di circa 400.00 pazienti sottoposti a rivascolarizzazione delle arterie periferiche ha un rischio di eventi ischemici cardiovascolari del 9,8% (IMA/ Ictus) e un rischio di amputazione maggiore/reinterventi del 41,9%.

Il rischio post-procedurale di eventi degli arti è più elevato entro il primo anno, con più di 1 paziente su 10 ricoverato in ospedale per

un evento avverso maggiore degli arti (MALE), un aumento del rischio di infarto miocardico futuro o ictus di 1,34 volte e un aumento del rischio di 8,13 volte di successiva amputazione maggiore o rivascolarizzazione periferica⁴.

L'esame di follow up di primo livello deve prevedere, oltre all'esame clinico, la misurazione dell'indice caviglia-braccio (ABI) e l'ecoDoppler esteso (DUS), eventuali esami di secondo livello come angioTC o RM, sono indicati solo se ci sono dati clinici e/o ecografici che suggeriscano il fallimento del trapianto o la progressione della malattia.

Durante i primi 3 mesi, la stenosi / trombosi del bypass può essere dovuta a problemi tecnici, infatti quasi il 15% dei fallimenti dell'innesto si verificano durante il primo mese; quasi l'80% durante i primi 2 anni e non più del 5% in seguito.

È stato proposto un calo dell'ABI superiore a 0,15 per rilevare che la rivascolarizzazione non sia stata efficace, ma la sua sensibilità è scarsa e non dovrebbe essere utilizzato da solo per monitorare un arto rivascolarizzato, è pertanto consigliato associare sempre un esame ultrasonografico esteso. L'insieme delle due metodiche infatti permette di rilevare il fallimento del trapianto nel 66% dei casi nel follow up a 3 mesi^{5,6}.

Sebbene manchino solide prove scientifiche, vi è consenso sul fatto che il primo test debba essere eseguito entro 4-6 settimane dopo la dimissione, successivamente a 3, 6, 12 e 24 mesi dopo l'intervento chirurgico di bypass. In caso di reintervento per la stenosi o l'occlusione del trapianto, il programma di sorveglianza viene riavviato dall'inizio.

La sorveglianza clinica è permanente e di fondamentale importanza soprattutto per i pazienti con ischemia critica cronica agli arti (CLI) (ESVS 2019).

Le complicanze più comuni a medio termine dopo rivascolarizzazione per via endovascolare (EVT) sono la restenosi e l'occlusione del segmento vascolare trattato,

che vanno da circa il 5% nella regione pelvica fino a oltre il 50% nelle arterie infrapoplitea, ma la ricorrenza dei sintomi può anche essere dovuta alla progressione della malattia sopra o sotto il tratto arterioso trattato.

La ESVS raccomanda la sorveglianza con esame ultrasonografico dopo EVT eseguito tra la dimissione e un mese; se i risultati sono normali, DUS è raccomandato alla ricomparsa dei sintomi.

Tuttavia, se la DUS iniziale è anormale, il reintervento o un follow-up più attento con DUS devono essere discussi caso per caso. Oltre i 12 mesi nei pazienti rivascolarizzati asintomatici non è mai stata dimostrata l'utilità di un controllo DUS annuale e non può essere raccomandato come sorveglianza di routine, tuttavia questi pazienti richiedono una sorveglianza cardiovascolare completa incentrata sulla gestione dei fattori di rischio, sull'esercizio fisico e sulla terapia medica su base annuale¹.

Una meta-analisi di studi osservazionali per valutare l'efficacia comparativa tra la metodica chirurgica o endovascolare della rivascolarizzazione in pazienti con ischemia critica degli arti ha mostrato una riduzione statisticamente non significativa della mortalità per tutte le cause a 6 mesi e della sopravvivenza libera da amputazione a 1 anno in pazienti trattati con rivascolarizzazione endovascolare. Tuttavia, non vi era alcuna differenza nella mortalità complessiva, nell'amputazione o nella sopravvivenza libera da amputazione a 2 anni e oltre⁷.

Alla luce di quanto oggi sappiamo, si comprende come questa tipologia di pazienti sia particolarmente complessa e necessiti di una attenta valutazione da parte di specialisti finalizzati alla loro gestione; è necessario quindi un approccio multidisciplinare nel monitoraggio a lungo termine dei pazienti con LEAD rivascolarizzato, con particolare vigilanza per i sintomi degli arti nel primo anno post-procedura, ma con la consapevolezza del loro

rischio cardiovascolare che dovrebbe indurre ad una terapia post dimissione sovrapponibile a quella utilizzata per i pazienti sottoposti a rivascolarizzazione miocardica.

BIBLIOGRAFIA

1. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2017. *Eur Heart J* 2018; 39: 763-821.
2. Sigvant B, Lundin F, Wahlberg E. The risk of disease progression in peripheral arterial disease is higher than expected: a meta-analysis of mortality and disease progression in peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016; 51: 395-403.
3. Desai U, Kharat A, Hess CN, et al. Incidence of major atherothrombotic vascular events among patients with peripheral artery disease after revascularization. *Ann Vasc Surg* 2021; 75: 217-26.
4. Hess CN, Wang TY, Weleski Fu J, et al. Long Term outcomes and associations with major adverse limb events after peripheral artery revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 498-508.
5. Baril DT, Rhee RY, Kim J, Makaroun MS, Chaer RA, Marone LK. Duplex criteria for determination of in-stent stenosis after angioplasty and stenting of the superficial femoral artery. *J Vasc Surg* 2009; 49: 133-8.
6. Bui TD, Mills JL Sr, Ihnat DM, Gruessner AC, Goshima KR, Hughes JD. The natural history of duplex-detected stenosis after femoropopliteal endovascular therapy suggests questionable clinical utility of routine duplex surveillance. *J Vasc Surg* 2012; 55: 346-52.
7. Jones WS, Dolor RJ, Hasselblad V, et al. Comparative effectiveness of endovascular and surgical revascularization for patients with peripheral artery disease and critical limb ischemia: systematic review of revascularization in critical limb ischemia. *Am Heart J* 2014; 167: 489-98.

Dott.ssa Rita Pepe, UOSD Angiologia
Ospedale Sant'Eugenio, Roma

Per la corrispondenza: rita.pepe@aslroma2.it

La terapia medica nel paziente rivascolarizzato

F. Pomella

Dalla ricerca bibliografica emerge che a tutt'oggi non vi è omogeneità nella scelta e nella durata della terapia nel paziente sottoposto a rivascolarizzazione. Il trattamento farmacologico con doppia antiaggregazione (DAPT), costituito da ASA in combinazione con clopidogrel o ticlopidina, è quello che nella maggior parte degli studi clinici risulta più utilizzato ed è mantenuto per almeno un mese dopo interventi nel distretto carotideo, femorale o tibiale.

Finora non ci sono evidenze di benefici della duplice terapia antiaggregante negli interventi sul distretto aorto-iliaco. L'uso della DAPT negli interventi di rivascolarizzazione degli arti inferiori deriva dall'applicazione delle linee guida per la rivascolarizzazione coronarica. Nonostante numerosi studi clinici che valutano il DAPT a seguito di intervento coronarico percutaneo, esiste un solo studio randomizzato di DAPT controllato con placebo dopo intervento di

angioplastica arteriosa percutanea degli arti inferiori (LE) (PVI). In questo studio 80 pazienti sottoposti a intervento di angioplastica erano trattati per 6 mesi con aspirina più clopidogrel versus aspirina più placebo dopo angioplastica con palloncino femoro-poplitea con o senza stent. Il DAPT è stato associato a tassi più bassi di rivascolarizzazione della lesione trattata a 6 mesi (5% vs 20%; $P=0,04$). I restanti dati su questo argomento provengono da studi osservazionali e meta-analisi.

Lo studio VOYAGER PAD (*Vascular Outcomes Study of ASA Together with Rivaroxaban in Endovascular or Surgical Limb Revascularization for Peripheral Artery Disease*) ha dimostrato un beneficio significativo di Rivaroxaban a basso dosaggio più aspirina nel ridurre gli eventi cardiovascolari e degli arti (Fig. 1, 2). Questo ampio studio randomizzato, controllato con placebo molto probabilmente ridurrà, fino forse a sostituire, la DAPT. I dati

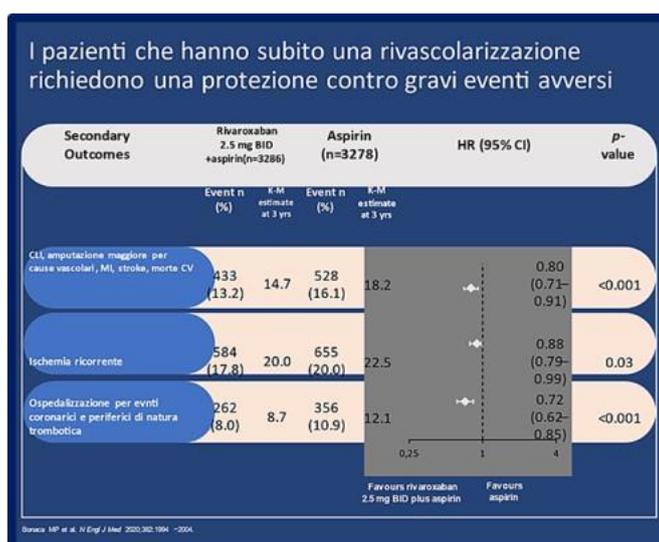


Fig. 1. Da: Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. *N Engl J Med* 2020; 382: 1994-2004.

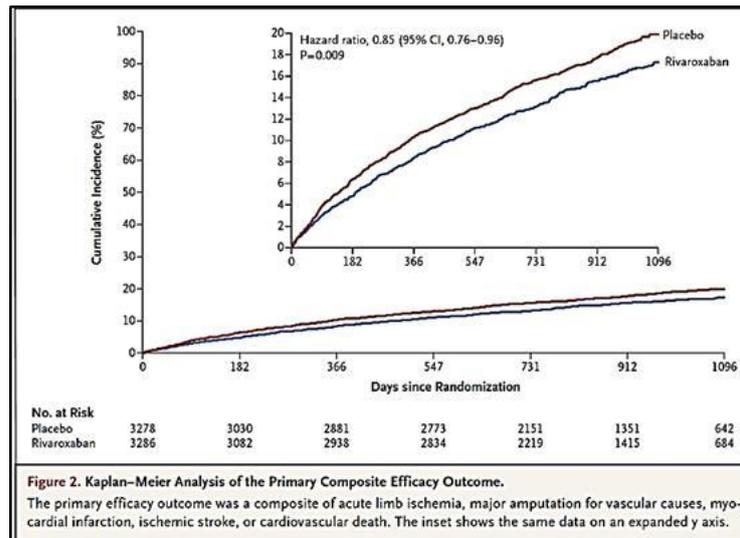


Fig. 2. Da: Bonaca MP, Bauersachs RM, Hiatt WR. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. *reply. N Engl J Med* 2020; 383: 2090-1.

postmortem dimostrano che la maggior parte degli eventi ischemici degli arti inferiori (CLI) sono dovuti a trombosi senza aterosclerosi significativa, supportando l'utilità della terapia combinata antiplastrinica e antitrombotica. Ulteriori effetti pleotropici di Rivaroxaban, tra cui l'inibizione del PAR (recettore attivato dalla proteasi)-1/2, la riduzione dello stress ossidativo e dell'infiammazione, il miglioramento della disfunzione endoteliale, possono anche spiegare i risultati positivi di VOYAGER.

Il by-pass eseguito con protesi è associato ad un rischio tre volte maggiore di ischemia acuta rispetto alla vena. Rivaroxaban ha ridotto l'ischemia acuta nei pazienti che subiscono by-pass chirurgico indipendentemente dal materiale utilizzato. Sulla scorta di dati emersi da una survey europea emerge la notevole variabilità sia nell'utilizzo della terapia post rivascolarizzazione (antiaggreganti in mono o duplice associazione o anticoagulanti) che nella durata del trattamento (Fig. 3, 4).

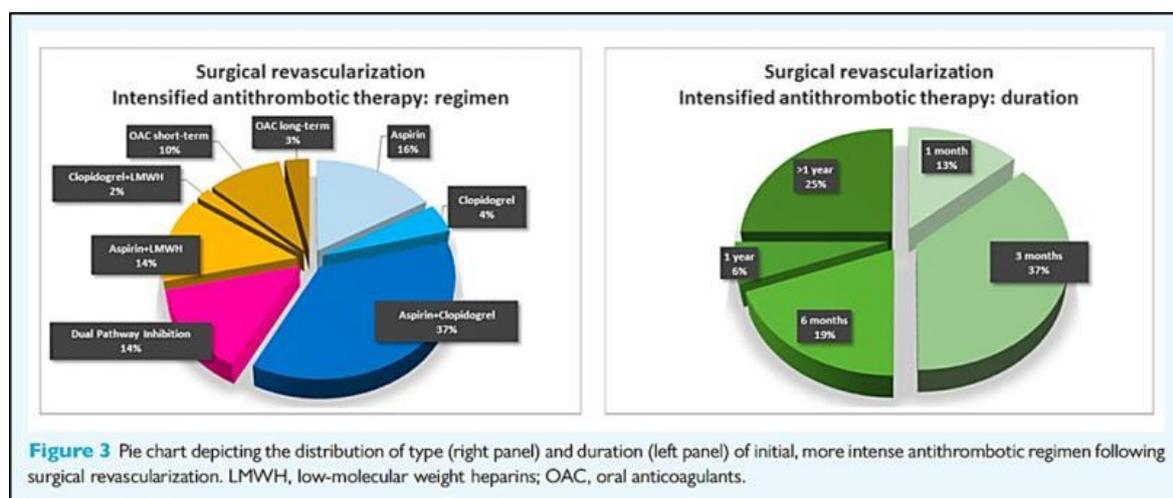


Fig. 3. Da: De Carlo M, Schlager O, Mazzolai L, et al. Antithrombotic therapy following revascularization for chronic limb-threatening ischaemia: a European survey from the ESC Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2023; 9: 201-7.

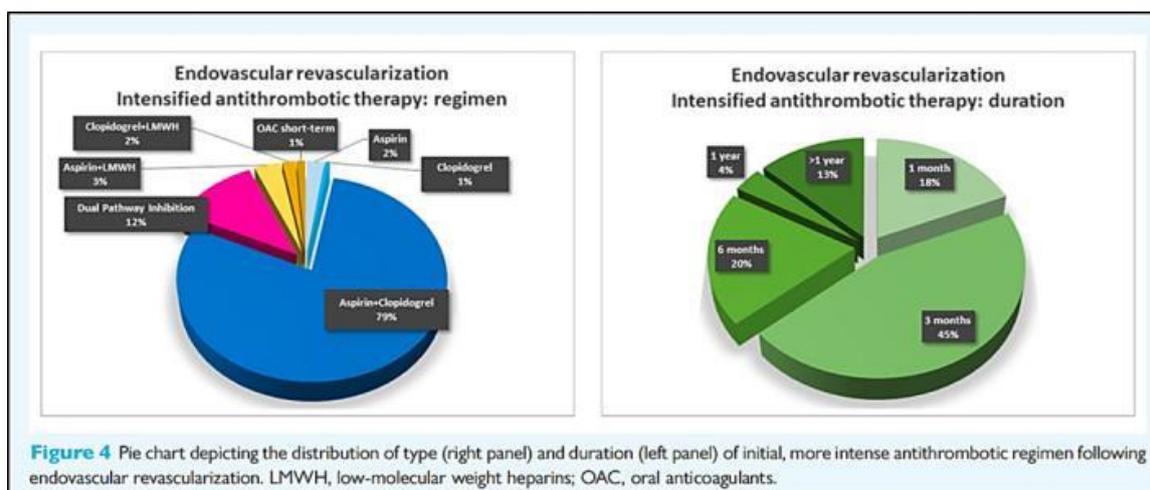


Fig. 4. Da: De Carlo M, Schlager O, Mazzolai L, et al. Antithrombotic therapy following revascularization for chronic limb-threatening ischaemia: a European survey from the ESC Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2023; 9: 201-7.

Conclusioni

L'attuale terapia antiaggregante, nei pazienti con ischemia critica sottoposti a rivascularizzazione, rimane in gran parte "discrezionale". Nella maggior parte dei lavori consegnati alla letteratura, la doppia antiaggregazione risulta l'opzione ampiamente adottata. La valutazione del rischio trombotico ed emorragico tuttavia è, in gran parte, mancante. Il trattamento post rivascularizzazione risulta ancora disomogeneo nella scelta del farmaco o della associazione, nonché nella durata della terapia da attuare dopo rivascularizzazione. Esiste ancora una sorta di "inerzia" prescrittiva, nonostante i risultati incoraggianti del VOYAGER. Il rischio emorragico rappresenta la maggiore preoccupazione per i prescrittori.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Bauersachs RM, Szarek M, Brodmann M, et al. Total ischemic event reduction with rivaroxaban after peripheral arterial revascularization in the VOYAGER PAD trial. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78: 317-26.

Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. *N Engl J Med* 2020; 382: 1994-2004.

Bonaca MP, Bauersachs RM, Hiatt WR. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. *reply*. *N Engl J Med* 2020; 383: 2090-1.

De Carlo M, Schlager O, Mazzolai L, et al. Antithrombotic therapy following revascularization for chronic limb-threatening ischaemia: a European survey from the ESC Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2023; 9: 201-7.

Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1319-30.

Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084-9.

Strobl FF, Brechtel K, Schmehl J, et al. Twelve-month results of a randomized trial comparing mono with dual antiplatelet therapy in endovascularly treated patients with peripheral artery disease. *J Endovasc Ther* 2013; 20: 699-706.

Valgimigli M, Costa F, Byrne R, Haude M, Baumbach A, Windecker S. Dual antiplatelet therapy duration after coronary stenting in clinical practice: results of an EAPCI survey. *EuroIntervention* 2015; 11: 68-74.

Dr.ssa Federica Pomella, Specialista in Angiologia Medica - Servizi Territoriali Branca Angiologia, ASL Frosinone

Per la corrispondenza:
federicapomella0967@gmail.com

Il trattamento delle lesioni trofiche

G. Guarnera

Oltre la rivascularizzazione

L'ulcera ischemica, come e più degli altri tipi di ulcera, espone il Clinico ad un doppio rischio: preoccuparsi del trattamento della lesione, perdendo tempo prezioso per la terapia eziopatogenetica, o trattare la causa dell'ulcera e abbandonare la cura locale.

Nella gestione dell'ulcera ischemica vanno sempre considerate una serie di procedure che vanno oltre la rivascularizzazione: correzione di alterazioni osteoarticolari e presidi di scarico, debridement dei tessuti necrotici o infetti, corretta preparazione del fondo della lesione.

L'importanza di tale atteggiamento terapeutico è largamente condivisa e rientra nel concetto della preparazione del letto dell'ulcera (*Wound bed preparation*), che consiste nella "gestione globale e coordinata della lesione volta ad accelerare i processi endogeni di guarigione e a promuovere l'efficacia di altre misure terapeutiche"¹⁻³. Prende in esame carica necrotica, carica cellulare e quota di essudato al fine di valutare l'efficacia di un iter terapeutico.

Questo approccio è stato caratterizzato con l'acronimo TIME (T = debridement tessutale, I = trattamento dell'infiammazione e dell'infezione, M= gestione dell'essudato, E= stimolo alla riepitelizzazione a partenza dai margini della lesione)⁴.

La storia insegna

L'esigenza di curare ferite, piaghe, ulcere appartiene alla storia dell'uomo. Già nelle tavole sumeriche, risalenti al 2100 a.C., si descrivono "tre gesti per la guarigione" per la guarigione di una lesione cutanea: lavare la ferita con acqua calda e birra; formare lamine con erbe miste, unguenti e oli profumati; fasciare la ferita⁵. In fondo sono tre gesti che mantengono ancora la loro validità.

Una vera rivoluzione nel trattamento delle ulcere cutanee si deve a Cesare Magati, chirurgo presso l'Ospedale di Ferrara, successivamente ritiratosi in un convento di Cappuccini con il nome di padre Liberato da Scandiano. Magati sostenne che la medicazione deve essere ripetuta raramente (*De rara medicatione vulnerum*, Venezia 1616) per non disturbare il normale processo di cicatrizzazione.

In seguito furono pubblicati diversi libri dedicati al trattamento delle ulcere delle gambe, che mettevano in guardia dall'abuso di unguenti e cerotti⁶.

I moderni concetti: l'ambiente umido

Un contributo fondamentale allo sviluppo delle moderne medicazioni viene dalle osservazioni di George Winter (1927-1981), inglese, che, mentre lavora al *Department of Biomechanics and Surgical Materials* della Università di Londra, pubblica sulla prestigiosa rivista scientifica *Nature* un lavoro sperimentale intitolato "*Formation of the scab and the rate of epithelisation of superficial wounds in the skin of the young domestic pig*"⁷. Egli, coprendo una lesione superficiale indotta su cute di due maiali domestici con una pellicola di materiale occlusivo in polietilene, ottiene al di sotto di essa un ambiente caldo e umido in grado di garantire una riepitelizzazione due volte più rapida se confrontata con la guarigione di un'analogha lesione ma esposta all'aria. Tale studio ha stabilito il principio della guarigione in ambiente umido e ha introdotto il concetto di interazione fra medicazione e lesione con lo scopo finale di creare un ambiente idoneo all'accelerazione del processo riparativo. L'esperienza di Winter fu confermata sull'uomo l'anno successivo, sempre su *Nature*, dai dermatologi Cameron Hinman e Howard Maibach⁸.

La fisiopatologia della riparazione tessutale

La conoscenza dei complessi meccanismi della riparazione tessutale e delle interazioni tra cellule ha permesso di capire il ruolo centrale dei macrofagi nel blocco, alla fase di infiammazione, del processo di guarigione e l'importanza di ricostituire un adeguato tessuto di sostegno alle cellule che, dai bordi della lesione, devono scivolare verso il centro per completare la riepitelizzazione.

Il microambiente con il giusto grado di umidità, l'assenza di infezione, il tessuto che riproduca le caratteristiche biomeccaniche e biochimiche della matrice extracellulare, distrutta dall'evento che ha portato alla formazione dell'ulcera, sono gli obiettivi delle medicazioni avanzate e dei sostituti dermici.

Le medicazioni avanzate

Nel corso del tempo sono state proposte varie classificazioni delle medicazioni avanzate, in relazione alla loro composizione, funzione e modalità di azione. I costituenti principali sono rappresentati da idrocolloidi, idrogel, schiume di poliuretano, idrofibre, film semipermeabili⁶.

Le medicazioni a base di *idrocolloidi* si presentano generalmente con uno strato esterno costituito da un film di poliuretano ed uno interno costituito da una miscela di idrocolloidi. Data la loro impermeabilità favoriscono la reidratazione e lo sbrigliamento autolitico delle lesioni secche con asportazione del tessuto necrotico; favoriscono inoltre la granulazione esercitando un'azione di assorbimento e controllo dell'essudato, la cui componente acquosa viene rilasciata nell'ambiente esterno, attraverso lo strato di poliuretano, sotto forma di vapore acqueo. Presenti in una serie di formati e preparazioni (adesive, paste, polveri) sono utilizzate in caso di essudazione medio-bassa.

Gli *idrogel* sono gel sterili costituiti da idrocolloidi naturali dispersi in un substrato trasparente e viscoso. Presenti in forma fluida e di garza, creano un ambiente umido

che aiuta a promuovere i naturali processi autolitici per la rimozione del tessuto necrotico. Sono utilizzati per il trattamento di lesioni con presenza di necrosi o escara.

Le *schiume di poliuretano* presentano uno strato esterno impermeabile ed idrorepellente, vera barriera per batteri e fluidi, ed uno strato interno, particolarmente assorbente, a struttura alveolare tridimensionale o a celle idropolimeriche che intrappola l'essudato impedendone il rilascio anche sotto terapia elastocompressiva. Permettono la formazione ed il mantenimento di un ambiente umido sulla superficie della ferita, impedendo la formazione dell'escara e promuovendo una guarigione rapida e indolore. Si conformano perfettamente al letto della lesione mantenendo l'ambiente umido ideale per il processo di guarigione. Presenti sotto forma di medicazione, cuscinetti per le cavità e sagomate, sono indicate nelle lesioni ad essudato medio o abbondante.

Le *idrofibre* sono costituite da fibre idrocolloidali caratterizzate da un'eccezionale capacità di assorbimento e ritenzione dei fluidi. A contatto con l'essudato della lesione, formano un gel soffice e compatto che, mantenendo l'ambiente umido, stimola una pronta riparazione tissutale. La particolare struttura garantisce un rapido assorbimento verticale dell'essudato, evitando la macerazione della cute perilesionale. Sono particolarmente indicate nel trattamento di lesioni ad essudato abbondante.

Gli *alginati* costituiscono medicazioni soffici in tessuto non tessuto, costituite da fibre di alginato di calcio-sodio. Inglobano l'essudato e ne permettono, come per l'idrofibra, la diffusione solo in senso verticale, proteggendo la cute perilesionale. Facilmente adattabili al fondo della lesione, hanno una buona capacità di assorbimento ed una buona azione emostatica. Vengono utilizzati in lesioni con essudato da moderato ad abbondante, anche infette.

I *film semipermeabili* sono pellicole trasparenti di poliuretano permeabili al vapor acqueo e all'ossigeno e impermeabili all'acqua e ai microorganismi. Disponibili in forme adesive e non adesive, mantenendo un ambiente umido, sono utilizzati negli stadi terminali del processo di guarigione o come medicazioni secondarie.

Altri presidi fondamentali nella gestione delle lesioni ulcerative sono rappresentate dalle medicazioni biologiche, costituite da varie componenti della matrice extracellulare (collagene, acido ialuronico), che stimolano la guarigione fornendo uno *scaffold* strutturale e favorendo le interazioni cellulari.

Nel corso dell'ultima revisione dei livelli essenziali di assistenza (LEA), eseguita dal Ministero della sanità 6 anni fa e pubblicata sulla gazzetta ufficiale il 18/3/2017, sono stati presi in considerazione i principali principi attivi con le relative indicazioni per la medicazione delle ulcere (Tab. 1).

I sostituti dermici

I sostituti dermici sono prodotti di ingegneria tessutale, di origine umana o animale, decellularizzati che posseggono la capacità di riprodurre le funzioni strutturali, biomeccaniche e biochimiche della matrice extracellulare e quindi costituire un substrato

idoneo per una rapida colonizzazione da parte delle cellule dell'ospite. Si basano su componenti della matrice extracellulare, principalmente collagene, processati in una strutturale tridimensionale porosa, per ottenere prodotti che presentino una microarchitettura (porosità e diametro dei pori), carica di superficie ed elasticità ottimali. L'obiettivo è ottenere un ambiente che riproduca il naturale tessuto di sostegno alle cellule deputate alla riepitelizzazione. Il loro utilizzo trova indicazione per quelle ulcere cutanee croniche che non guariscono con la terapia convenzionale sia perché sono insorte da tempo, sia perché interessano strutture profonde, sia perché hanno raggiunto notevoli dimensioni.

Le percentuali di attecchimento e guarigione delle lesioni possono essere aumentate dall'applicazione della pressione negativa. Dopo un innesto di sostituto dermico si può ricorrere ad un innesto epidermico autologo o ottenere la guarigione con la riepitelizzazione cellulare dai bordi della lesione.

Studi sono in corso per migliorare l'efficacia delle medicazioni, in particolar modo per combattere il pericolo di infezioni e formazione di *biofilms*. Per le matrici dermiche acellulari vantaggi potranno venire da processi

Ulceri e medicazioni	
I nuovi LEA (G.U. del 18/3/2017)	
•Alginati	(Ulcere emorragiche, cavitare, infette)
•Idrocolloidi	(Ulcere in fase di granulazione con essudato basso o medio)
•Idrofibre	(Ulcere con essudazione medio-alta, cavitare e infette)
•Idrogel	(Ulcere necrotiche e fibrinose)
•Schiume di poliuretano	(Ulcere a media essudazione, riducono la pressione sulla lesione)
•Medicazioni in Argento	(Ulcere in colonizzazione critica e infette)
•Medicazioni cavitare	(agiscono per zaffamento)
•Garze e sostanze ad azione emolliente	

Tab. 1. I nuovi LEA in G.U. del 18/03/2017.

di ingegneria tessutale che ne permettano una vascolarizzazione o una loro popolazione con cellule staminali.

Terapie cellulari

Si basano sull'impiego di cellule staminali, prelevate dal midollo osseo o dal tessuto adiposo, e in grado di differenziarsi per un particolare tipo di tessuto. Possono essere inoltre utilizzate altre cellule terapeuticamente attive, come cheratinociti e fibroblasti, derivati da biopsie cutanee, o cellule del sangue come piastrine e leucociti, ricche in fattori di crescita, e monociti, che accelerano la neovascolarizzazione⁹.

Innovazioni tecnologiche

Appartengono già al presente metodiche innovative che si basano sulle onde d'urto, i campi elettromagnetici, la fotobiomodulazione, il rilascio continuo di ossigeno. Grandi potenzialità provengono dalle nanotecnologie, in grado di agire sulla complessità del processo di guarigione, su cellule e molecole coinvolte nella fisiopatologia della riparazione tessutale¹⁰.

La telemedicina offre un ulteriore supporto che, nella esperienza di molti Autori, può migliorare la qualità delle cure e accelerare la guarigione delle lesioni⁹.

Uno sguardo al futuro

Viviamo in una epoca di alto sviluppo tecnologico e la bioingegneria tessutale e la nanotecnologia offrono soluzioni terapeutiche affascinanti, come equivalenti cutanei popolati di cellule attive, medicazioni con cellule staminali, medicazioni con macrofagi polarizzati verso la fase di induzione della riepitelizzazione, stampa tridimensionale tessuti, utilizzando un bioinchiostro contenente cellule viventi coltivate in vitro o attraverso idrogel in grado di incapsulare le cellule e favorire la diffusione di ossigeno e sostanze nutritive¹¹.

È auspicabile che tali progressi si manifestino sempre in un contesto culturale,

basato su studi di alta qualità ed evidenza, e socioeconomico, basato su un rapporto costo-beneficio ottimale.

BIBLIOGRAFIA

1. Falanga V. Classifications for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds. *Wound Rep Reg* 2000; 8: 347-52.
2. Sibbald RG, Williamson D, Orsted HL et al. Preparing the wound bed – debridement, bacterial balance and moisture balance. *Ost Wound Manag* 2000; 46: 14-35.
3. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, et al: Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Rep Reg* 2003; 11: 1-28.
4. AA VV. Wound Bed Preparation nella pratica clinica. Documento di posizionamento EWMA, MEP Ltd, Londra 2004.
5. Bonadeo P, Guarnera G. Ferite, piaghe, ulcere. Un viaggio tra storia e umanità. Torino: Minerva Medica, 2021.
6. Guarnera G. Ulcere vascolari degli arti inferiori. Torino, Minerva Medica, 2016.
7. Winter G. Formation of scab and the rate of epithelialisation of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. *Nature* 1962; 193: 293-4.
8. Hinman C, Maibach H. Effect of Air Exposure and Occlusion on Experimental Human Skin Wounds. *Nature* 1963; 200: 377-8.
9. AA VV. Advanced therapies in wound management. *JWC vol.17(n.6) EWMA document* 2018.
10. Hamdan S, Pastar I, Drakulic S et al. Nanotechnology-driven therapeutic intervention in wound healing: potential uses and applications. *ACS Central Science* 2017; 3: 163-175.
11. Ashammakhi N, Ghavami, Nejad A, et al: Highlights of advancing frontiers in tissue engineering. *Tissue Engineering* 2022; 28: 633-63.

Prof. Giorgio Guarnera, Divisione Chirurgia Vascolare, Aurelia Hospital, Roma; Centro Medico Polispecialistico Studio Appia 197 – Roma.

Per la corrispondenza: gguarnera@tiscali.it

La diagnostica strumentale non invasiva: luci e ombre

S. Tucci

La diagnostica strumentale non invasiva è un cardine fondamentale per lo studio dell'Arteriopatia Obliterante Periferica (AOP) essendo di cruciale importanza sia in fase diagnostica sia nella valutazione preoperatoria che nel successivo follow up postoperatorio. Sebbene in larga parte essa abbia ridotto, se non proprio sostituito l'angiografia, è però, per alcuni aspetti, ancora oggetto di esame per una sua completa validazione. Infatti, mentre il suo ruolo è ben codificato per quel che riguarda la fase diagnostica iniziale e preoperatoria, non altrettanto può dirsi per il follow up dei pazienti rivascolarizzati in cui è ancora oggetto di fervida discussione.

Le metodiche attualmente più utilizzate in ambito clinico per un esame dei pazienti arteriopatici sono rappresentate da quelle ultrasonografiche, Doppler cw, il cui campo d'azione negli ultimi anni si è molto ridotto, EcoDoppler (DUS) e EcoColorDoppler (ECD), nonché dall'imaging radiologico, angio-TAC e angio-RMN¹.

Una delle principali valutazioni che può essere effettuata con le metodiche "Doppler" è l'indice ABI (*Ankle Brachial Index*, storicamente detto indice di Winsor) che, come è noto, viene calcolato facendo il rapporto tra il valore della pressione arteriosa rilevata sull'arteria tibiale posteriore alla caviglia e il valore della pressione omerale al braccio.

In Tab. 1 sono indicati i valori di riferimento e la loro affidabilità.

L'ABI presenta il vantaggio di essere test sensibile, specifico e oggettivo, non

invasivo e di facile esecuzione. Permette l'effettiva conferma della presenza di una patologia stenotante e/o ostruttiva degli arti inferiori e ne valuta anche il grado di severità².

È utilizzato sia per la diagnosi che per il follow-up delle arteriopatie.

Gli svantaggi parimenti non sono pochi. Non permette la localizzazione della sede della stenosi. Non riconosce le patologie ectasianti. Scarsa è l'attendibilità in tutte quelle patologie che creano calcificazioni della parete arteriosa. Ne sono il prototipo il diabete e l'insufficienza renale. In questi casi, le arterie tibiali alla caviglia risultano incomprimibili, per cui si determina una persistenza del segnale Doppler anche con compressioni elevate del manico che producono valori di ABI > 1,3.

Questi inconvenienti possono essere superati con alcuni accorgimenti non sempre però attuati nella pratica: la misurazione della pressione all'alluce (*toe systolic blood pressure*, TBI), di cui in Tab. 2 sono indicati i valori di riferimento, che si ottengono rapportando la pressione misurata all'alluce (le cui arterie non risentono della calcificazione parietale come gli altri distretti) con la pressione omerale; il Treadmill Test che è positivo se, dopo deambulazione su tappeto fino a comparsa del dolore o per 5 minuti a velocità di 2.5-4 km/h con pendenza del 12-15%, v'è un calo dell'ABI del 20-30%. Questo test può essere riprodotto in maniera più semplice in un normale ambulatorio facendo effettuare al paziente sul lettino attivi movimenti di flessione plantare del piede³.

ABI	Significato
>1.30	Non affidabile – (eseguire ECD)
>0.9	Arteriopatia improbabile
0.9 > 0.7	Arteriopatia lieve
0.7 > 0.5	Arteriopatia moderata con lesioni segmentarie (stenotiche e/o ostruttive)
< 0.5	Arteriopatia severa con lesioni multiple (stenotiche e/o ostruttive) lungo l'asse arterioso

Tab. 1. ABI: Misure ed Affidabilità.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • > 0,75 normale; • < 0,75 indicativo di vasculopatia periferica; • < 0,3 perfusione non sufficiente per una guarigione. |
|---|

Tab. 2. Pressione arteriosa all'alluce (TBI) indicata in caso di calcificazioni delle arterie tibiali alla caviglia. Misure ed interpretazione del risultato.

L'EcoDoppler, o meglio l'EcoColorDoppler (l'aggiunta del colore ne aumenta notevolmente l'affidabilità), pur essendo in parte legato all'esperienza dell'operatore, permette l'ottimale visualizzazione delle arterie femorali e delle poplitee con elevata (>95%) sensibilità e specificità sia per le stenosi >50% che per le ostruzioni. Perde un po' di affidabilità nel segmento sottogenicolato. Visualizza anche gli aneurismi. È molto utile per guidare procedure interventistiche e chirurgiche.

I suoi limiti sono dati dalla scarsa panoramicità per cui richiede molto tempo per una valutazione completa e dettagliata. "Quantizza" con difficoltà stenosi multiple in sequenza. I vasi piccoli e profondi, come quelli di gamba, sono difficili da esplorare. Le calcificazioni, producendo dei "coni d'ombra", limitano lo studio del lume vasale e possono alterare i parametri velocitometrici. Il meteorismo per i vasi addominali e l'obesità per addome e cosce possono essere dei fattori limitanti la qualità dell'esame. Esso, comunque, fornisce importanti informazioni sia di tipo morfologico

(caratteri della placca etc) che funzionali (tipologia e qualità del segnale emodinamico etc).

Insieme alla valutazione clinica definisce dati per poter pianificare il trattamento, ma, nonostante ciò, molti chirurghi faticano ad accettarlo come unica metodica di indagine preoperatoria. Non va inoltre sottovalutato che trattasi di metodica ampiamente disponibile, poco costosa, non invasiva, facilmente ripetibile e, in quanto tale, utilizzata anche nel follow up^{1, 4}.

Passando ad indagini di "maggior impatto" troviamo l'angio-TC (soprattutto quelle di ultima generazione spirali e multidettore) la quale permette immagini di elevata qualità, presenta una elevata sensibilità (96%) e specificità (98%) per stenosi >50% sia per i distretti sovrainguinali che femoro-poplitei e sottogenicolati, dove però ha limiti nel valutare efficacemente la percentuale di stenosi delle arterie tibiali per cui è maggiormente indicata nello studio dei distretti aorto-iliaco e sopra-genicolato.

Buona la visualizzazione di clips, stent, bypass e calcificazioni (+/-). Tempi di esami ridotti e più bassa dose di radiazioni nelle spirali. Presenta una buona diffusione sul territorio.

Come punti a sfavore possiamo segnalare possibili artefatti da «*beam-hardening*» (protesi d'anca, grossolane calcificazioni etc), l'esposizione a radiazioni ionizzanti, l'utilizzo di mezzo di contrasto iodato con possibile "*Contrast Induced Nephropathy*" (CIN) nonché allergia al contrasto. Per questi motivi non trova indicazione nel follow-up.

L'angio-RMN dal canto suo presenta una elevata panoramicità, simil-angiografica (anche se, per alcuni, inferiore alla TAC spirale). Fornisce buone informazioni sull'identificazione, quantificazione ed estensione delle stenosi ed ostruzioni (specie a livello aorto-iliaco).

Il contrasto utilizzato (gadolinio) non è nefrotossico. Non utilizza radiazioni ionizzanti. Risente meno di artefatti da calcificazioni. Per contro, bassa è la capacità di caratterizzare la placca ateromastica soprattutto in termini di contenuto calcico.

La lunga durata dell'esame è spesso mal sopportata dai pazienti (specie se anziani e claustrofobici). Richiede maggiore collaborazione da parte del paziente ed i risultati sono meno riproducibili.

Il contrasto non può essere utilizzato nell'insufficienza renale (eGFR <30-60ml/min) per il rischio, in detti pazienti, di Fibrosi Sistemica Nefrogenica (NFS) dovuta all'accumulo di gadolinio. Sensibile ad artefatti da materiali ferromagnetici, non è indicata nei casi in cui sono stati impiantati stent (tranne che non siano al nitinolo) e non è utilizzabile nei portatori di pacemaker. Presenta costi più elevati e una minore disponibilità sul territorio. Non indicata per il follow-up⁵⁻⁸.

Se, a grandi linee, queste sono le caratteristiche a favore o contro le varie metodiche, analizziamo ora l'atteggiamento da tenere per il loro utilizzo nel follow up dei pazienti rivascolarizzati. Anticipiamo che esso non è ben codificato né in letteratura né, di riflesso, nelle linee guida. Dalla loro disamina non emergono chiare prove su protocolli per un'accurata sorveglianza post-rivascolarizzazione⁹.

Un'importante osservazione è che la sorveglianza dovrebbe essere comunque indirizzata non solo al salvataggio d'arto ma anche e soprattutto a ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari, potenzialmente ben più gravi, che portano spesso ad exitus i pazienti.

Quindi nel follow up dei pazienti operati come bisogna comportarsi?

Come accennato, le linee Guida ed i dati della letteratura sono in merito molto poco concludenti e spesso discordanti ma, almeno, sembrano essere sostanzialmente concordi nel riservare le indagini di imaging (TAC e RMN) alle condizioni di "reintervento" o di scarsa conclusività delle indagini ultrasonografiche.

Si dibatte invece molto se il follow up debba essere basato sulla sola osservazione clinica associata all'ABI o se più utile l'aggiunta di DUS. In effetti si va da situazioni in cui si consiglia la sola sorveglianza clinica (con palpazione dei polsi, valutazione delle ferite, nuovi sintomi etc.) e periodica valutazione dell'ABI^{3, 10} a quelle in cui si ritiene DUS indagine di prima scelta^{3, 8, 11}. Alla fine, pur senza il supporto di dati scientifici veramente conclusivi, DUS rimane, o meglio, viene suggerito come esame «di scelta» nel follow up e nel programma di sorveglianza del paziente sottoposto a trattamento invasivo chirurgico o endovascolare. Ciò non tanto per una oggettiva, dimostrata, incontrovertibile e concorde affidabilità, quanto, a mio avviso, più per la mancanza di metodiche alternative o comunque per dare

una “oggettivizzazione strumentale” al quadro clinico.

In merito è esaustivo quanto segue. Su richiesta della *Society for Vascular Surgery* (SVS), nel tentativo di chiarire l'utilità della sorveglianza DUS per gli innesti di bypass venoso autologo infrainguinale, l'*Evidence-based Practice Center* della *Mayo Clinic College of Medicine* ha condotto una revisione sistematica e una metanalisi della letteratura corrente su questo argomento. Una dettagliata descrizione di questa revisione è stata pubblicata separatamente¹².

Essa ha valutato i risultati di 15 studi e, pur rilevando variazioni nei protocolli di sorveglianza DUS utilizzati, evidenzia che, rispetto all'ABI combinato con l'esame clinico, la sorveglianza DUS non è stata associata a un cambiamento significativo della mortalità e della pervietà primaria, primaria assistita o secondaria. La sorveglianza con DUS è stata associata a una riduzione non significativa del tasso di amputazione (odds ratio 0,70; intervallo di confidenza, 0,23-2,13).

La revisione, infine, pur evidenziando che il sostegno alla sorveglianza routinaria DUS degli innesti venosi sottoinguinali rimane dipendente da prove di bassa qualità, conclude però che, in considerazione della opportunità di un precoce intervento offerta da DUS, la natura non invasiva e il basso costo di questo approccio, DUS può essere comunque incorporato nei protocolli di sorveglianza degli innesti venosi degli arti inferiori.

Sul Timing del follow-up strumentale c'è qualche certezza in più¹³. I pazienti entrano (~dovrebbero entrare) in un protocollo di sorveglianza che include visite regolari a distanza di 1, 3, 6 e 12 mesi e poi annualmente dall'intervento, al fine di valutare l'adeguata modificazione dei fattori di rischio cardiovascolare, l'indice pressorio caviglia-braccio, lo stato di mobilità e la guarigione delle ferite.

Il follow-up di imaging è affidato allo studio DUS ad 1, 3, 6, 12 mesi e poi annualmente. Per i graft venosi si consiglia sorveglianza DUS fino ad un massimo di 2 anni in quanto dopo tale periodo l'incidenza di occlusione di questo tipo di by-pass è molto bassa (1-2% anno).

La sorveglianza clinica è invece consigliata a vita.

Per l'endovascolare (EVT), ugualmente sono programmati controlli alla dimissione e a cadenza 1, 3, 6, 12 mesi e annualmente per l'ischemia critica cronica (CLTI), mentre per la claudicatio il consiglio è sostanzialmente quello di ripetere l'esame DUS dopo la dimissione solo alla ricorrenza dei sintomi. L'utilità di DUS annuale oltre i 12 mesi nei pazienti rivascularizzati che rimangono asintomatici non è mai stata dimostrata e non può essere raccomandata.

L'angio-TC e l'angio-RM sono state anche ipotizzate come indagini di routine in follow-up ogni 6-12 mesi¹⁴ ma, se ciò può essere vero nel follow up delle endoprotesi aortiche, potrebbe essere poco utile, se non potenzialmente dannoso, per i possibili effetti avversi, nel follow up del paziente rivascularizzato perifericamente, ad eccezione che non si debba valutare per un reintervento o qualora i dati DUS non siano esaustivi e probanti.

Un concetto importante da introdurre è che il follow-up può variare a seconda del tipo di rivascularizzazione praticata. Così, gli Autori fautori del follow up con DUS nei pazienti con by-pass femoro-popliteo (soprattutto se in vena) partono dalla convinzione-osservazione che DUS può evidenziare “pericolose lesioni” del by-pass prima che queste diventino clinicamente sintomatiche e quindi permettere di reintervenire per tempo.

La sorveglianza sistematica DUS è ampiamente accettata, nonostante prove relativamente deboli¹⁰. L'efficacia in termini

di costi per DUS di routine degli innesti di vene periferiche è comunque discutibile, in quanto il numero di innesti che devono essere esaminati per identificare un “innesto asintomatico” ma “potenziale minaccia per la stenosi” può essere pari a 60:1¹⁵.

Nei pazienti sottoposti a trattamento endovascolare, DUS sembrerebbe essere ugualmente efficace, anche se qui il dibattito è...particolarmente aperto. Alcuni autori hanno suggerito che l'esame clinico da solo è più utile di DUS. Altri hanno riferito che la sorveglianza di routine DUS può aiutare a prevenire il fallimento dell'EVT.

I “contrari” fanno notare che nell'EVT la stenosi intrastent è spesso sintomatica e la trombosi dello stent non sempre è preceduta da una stenosi intrastent rilevabile da DUS, mettendo così in discussione il ruolo della sorveglianza di routine DUS, anche da un punto di vista del rapporto costo-beneficio¹³. Per cui Alcuni ricercatori suggeriscono che la valutazione clinica ed emodinamica (CHA) sia più utile di DUS nel follow-up dopo EVT dell'AOP sintomatica^{16, 17}.

Altri studi hanno mostrato che oltre il 20% delle restenosi o occlusioni clinicamente significative successive a EVT potrebbe essere rilevato solo da DUS^{18, 19}. In conclusione, sulla base di un consenso piuttosto che di una vera evidenza, si raccomanda la sorveglianza DUS dopo EVT.

Non esistevano fino a poco tempo fa studi che definivano i precisi parametri velocitometrici ed emodinamici indicativi di restenosi intrastent. Uno studio pubblicato del tutto recentemente ha messo a confronto due protocolli di sorveglianza dopo EVT: CHA (valutazione clinica-emodinamica) vs CHA e DUS in combinazione²⁰.

Il programma di sorveglianza basato su DUS ha ridotto di quasi la metà il tasso di amputazione e mortalità rispetto ai pazienti

che seguivano la sorveglianza basata solo su CHA e, nel gruppo DUS, il tasso di reintervento è raddoppiato. Nello specifico: il gruppo CHA vs il gruppo DUS era gravato da:

- un aumento del rischio di amputazione (12,5% vs. 8,27%, HR=0,41 [IC 95%: 0,17-0,96]);
- una mortalità più elevata (21,2 % vs. 12,8%, HR=0,37 [IC 95%: 0,19-0,72]).

Le differenze nel tasso di reintervento (7,5% vs. 12,8%, HR=1,12 [IC 95%: 0,44-2,84]) non erano significative. In ogni caso il tasso di reintervento maggiore nel gruppo DUS probabilmente può essere spiegato con la maggiore sensibilità DUS nell'evidenziare alterazioni indicative di reocclusione e quindi da ritrattare.

Per evitare, nel gruppo DUS, una amputazione bisognava che 13-16 pazienti completassero un ciclo annuale di follow-up. I parametri emodinamici da tenere in considerazione sono (Tab 3):

stenosi (~70%) definite da:

- un PSV >300 cm/s
- un rapporto PSV (Vr), definito come PSV alla lesione diviso per PSV in un segmento prossimale, >3,5.

La stenosi moderata è definita da PSV da 200 a 300 cm/s o da un Vr da 2 a 3, mentre la stenosi grave è data da PSV >300 cm/s o da un Vr >3^{20, 21}.

Nel luglio del 2018 la *Society for Vascular Surgery* (SVS) pubblicava le prime (e ad oggi uniche) linee guida omnicomprensive per il follow up dopo procedure di chirurgia vascolare ed endovascolare²².

Gli stessi Autori ammonivano che a causa di prove limitate, in queste linee guida non potevano essere formulate raccomandazioni di Grado 1A e che pertanto ci fosse un urgente bisogno di una migliore evidenza clinica su tutti gli aspetti del follow-up.

Category	High-velocity criteria (PSV)	Velocity ratio (Vr)	Low-velocity criteria (GFV), cm/s	Change in ABI
Highest risk	>300 cm/s	>3.5	<45	>0.15
High risk	>300 cm/s	>3.5	>45	<0.15
Moderate risk	180-300 cm/s	>2.0	>45	<0.15
Low risk	<180 cm/s	<2.0	>45	<0.15

GFV, Graft flow velocity; PSV, peak systolic velocity; Vr, PSV velocity ratio—PSV at the site of a stenosis divided by the PSV in a normal vessel segment proximal to the stenosis.

Tab. 3. Correlazioni tra Parametri Emodinamici Duplex ed ABI per la stratificazione del rischio di occlusione degli innesti venosi sottoinguinali²¹.

Come considerazioni conclusive possiamo notare che nel Bypass venoso autologo il rischio di fallimento può essere distinto in precoce, intermedio o tardivo.

Il fallimento precoce (entro 30 giorni) è generalmente attribuibile ad un errore tecnico.

Quello a medio termine (30 giorni-24 mesi) di solito deriva da iperplasia intimale che interessa il condotto o le anastomosi.

I fallimenti tardivi (dopo 24 mesi) spesso derivano dalla progressione dell'aterosclerosi che coinvolge i vasi di afflusso e/o di deflusso.

Sono i fallimenti a medio e tardivo termine che rendono attraente la sorveglianza poiché ABI e DUS possono identificare in modo affidabile lesioni che minacciano l'innesto e che possono quindi essere trattate per evitarne la progressione verso l'occlusione.

La sorveglianza DUS degli innesti protesici non rileva in modo affidabile lesioni correggibili che precedono il fallimento, come avviene negli innesti di bypass venoso. In tali tipologie di intervento la sorveglianza può servire come predittore di trombosi dell'innesto protesico mediante il rilevamento in esso di velocità media inferiore a 45 cm/s.

La sorveglianza mediante il solo follow-up clinico può essere insufficiente per rilevare la restenosi poiché i pazienti possono rimanere asintomatici (solo 11-38% presentano sintomi)

fino a quando l'arteria non si è occlusa (specie nei graft venosi)¹³.

Allo stesso modo, la misurazione dell'ABI da sola ha un valore limitato, data la difficoltà nel determinare il livello di restenosi, la limitazione nei diabetici con vasi calcificati e la variabilità della correlazione con la gravità della lesione (-> scarsa sensibilità) quando c'è un calo dell'ABI > 0,15, per cui sarebbe sempre consigliabile l'utilizzo in combinazione con DUS¹³.

Le modalità di sorveglianza dovrebbero in conclusione includere:

- visite cliniche di follow-up (valutazione dei sintomi, ispezione dell'estremità, esame dei polsi, esami ematici etc);
- misurazioni ABI;
- scansione DUS (con misurazione PSV e Vr).

Altre modalità di imaging, come TAC e RMN, non sono ragionevoli per la sorveglianza routinaria a causa dei costi, della limitata disponibilità, dell'invasività e dei potenziali rischi derivanti dalla procedura stessa (esposizione alle radiazioni ionizzanti e al mezzo di contrasto etc).

La diagnostica strumentale non invasiva nel follow up del paziente rivascolarizzato a livello periferico se da un lato, avvalendosi degli stessi strumenti, è sovrapponibile a quella del paziente "pre-rivascolarizzazione", dall'altro presenta sicuramente maggiori difficoltà operative, interpretative e gestionali, per cui in fondo "aleggia ancora qualche ombra di troppo".

BIBLIOGRAFIA

1. Antignani PL, Benedetti-Valentini F, Aluigi L, et al. *Int Angiol* 2012; 31(5 Suppl 1): 1-77.
2. Farkas K, Kolossváry E, Ferenci T, Paksy A, Kiss I, Járai Z. Ankle Brachial Index is a strong predictor of mortality in hypertensive patients: results of a five-year follow-up study. *Int Angiol* 2022; 41: 517-24.
3. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007; 45 Suppl S: S5-67.
4. Landini G, Panigada G. *Ecocolordoppler nel management delle patologie vascolari di interesse internistico*. Pisa: Primula Multimedia srl, 2015.
5. Melillo E, Nuti M, Balbarini A. Algoritmo diagnostico e terapeutico dell'ischemia critica degli arti inferiori non immediatamente rivascolarizzabile. *Trends in Medicine* 2006; 6: 201-34.
6. Andreozzi GM, Antignani PL, Arosio E, et al. Modello di Percorso Diagnostico e terapeutico per l'Arteriopatia Obliterante Periferica. *Minerva Cardioangiol* 2012; 60 (Suppl. 4 al n.2): 1-35.
7. AReSS Piemonte. PDTA della Arteriopatia Obliterante Cronica Periferica 2009. BUR Piemonte 14 08/04/2010.
8. Peinetti F, Bellandi G, Cappelli A et al. Linee Guida SICVE. Patologia ostruttiva cronica aorto-iliaca e delle arterie degli arti inferiori. *It J Vasc Endovasc Surg* 2015; 22 (Suppl. 2 al n. 3): 25-68.
9. Consensus AMD-SIECVE-SID-SIRM. Documento di Consenso. Trattamento dell'arteriopatia periferica nel diabetico. *Il Giornale di AMD* 2013; 16: 72-91.
10. Davies AH, Hawdon AJ, Sydes MR, Thompson SG. Is duplex surveillance of value after leg vein bypass grafting? Principal results of Vein Graft Surveillance Randomised Trial (VGST). *Circulation* 2005; 112: 1985-91.
11. Visser K, Idu MM, Buth J, Engel GI, Hunink MG. Duplex scan surveillance during the first year after infrainguinal autologous vein bypass grafting surgery: costs and clinical outcomes compared with other surveillance programs. *J Vasc Surg* 2001; 33: 123-30.
12. Abu Dabrh AM, MBBCh. MS, Mohammed K et al. Systematic review and meta-analysis of duplex ultrasound surveillance for infrainguinal vein bypass grafts. *J Vasc Surg* 2017; 66: 1885-91.
13. Venermo M, Sprynger M, Desormais I, et al. Follow-up of patients after revascularisation for peripheral arterial diseases. A Consensus Document from the European Society of Cardiology Working Group on aorta and peripheral vascular diseases and the European Society for Vascular Surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019; 58: 641-53.
14. van Overhagen H., Spiliopoulos S, Tsetis D. Below-the-knee Interventions. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013; 36: 302-11.
15. Fisker L, Eiberg J, Sillesen H, et al. The role of routine ultrasound surveillance after In situ infrainguinal peripheral vein bypass for critical limb-threatening ischemia. *Ann Vasc Surg* 2020; 66: 529-36.
16. Tielbeek AV, Rietjens E, Buth J, et al. The value of duplex surveillance after endovascular intervention for femoropopliteal obstructive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 12: 145-50.
17. Sacks D, Robinson ML, Summers TA, Marinelli DL. The value of duplex sonography after peripheral artery angioplasty in predicting subacute restenosis. *Am J Roentgenol* 1994; 162: 179-83.
18. Saarinen E, Laukontaus SJ, Albäck A, Venermo M. Duplex surveillance after endovascular revascularization for critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014; 47: 418-21.
19. Martinez-Rico C, Marti-Mestre X, Jiménez-Guiu X, et al. Ultrasound surveillance in endovascular revascularization of lower limbs. *Ann Vasc Surg* 2019; 56: 274-9.
20. Martinez-Rico C, Marti-Mestre X, Cervellera-Pérez D, et al. Routinely ultrasound surveillance improves outcome after endovascular treatment of peripheral arterial disease: propensity-matched comparisons of clinical outcomes after ultrasound or clinical-hemodynamic based surveillance programs. *Int Angiol* 2022; 41: 500-8.
21. Zierler RE, Jordan WD, Lal BK, et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on follow-up after vascular surgery arterial procedures. *J Vasc Surg* 2018; 68: 256-84.

22. Society for Vascular Surgery. Recommendations for follow-up after vascular surgery arterial procedures. 2018 SVS Practice Guidelines. vsweb.org/SVSGuidelines.

Dott. Sandro Tucci, Angiologo Medico;
Studio Angiologico Privato - Sora (FR)

Per la corrispondenza: sandro.tucci@tin.it

Target diagnostici nel follow-up post-rivascolarizzazione

F. Montanari

Le principali cause di fallimento delle rivascolarizzazioni mediante bypass in vena o in protesi sono rappresentate da mancata aderenza alla terapia da parte del paziente, da stenosi lungo il bypass o a livello della anastomosi, da stenosi dei vasi a valle.

Meno frequentemente si possono avere complicanze quali la formazione di pseudoaneurismi anastomotici o di fistole artero-venose nei bypass in vena in situ.

Il rischio di fallimento è maggiore in caso di bypass effettuati con vene di piccolo calibro, bypass compositi, anastomosi distale su arteria di gamba o di piede, reinterventi su bypass occlusi.

Il follow-up dei pazienti rivascolarizzati è fondamentale e deve essere di tipo clinico e strumentale. Da un punto di vista clinico è importante sottolineare al paziente l'importanza del controllo dei fattori di rischio cardiovascolare e dell'aderenza alla terapia medica; inoltre, è opportuno valutare sempre i polsi periferici, eventuali variazioni dell'ABI e la ricomparsa dei sintomi.

L'esame strumentale standard per il follow-up è l'ecocolordoppler, che permette di valutare la pervietà del bypass ed eventuali alterazioni emodinamiche, che corrispondono a possibili stenosi (PSV > 300 cm/sec, PSV ratio > 3.0-3.5, PSV lungo il bypass < 45 cm/sec indicano stenosi > 70%).

In caso di alterazioni emodinamiche all'ecocolordoppler, è opportuna l'esecuzione di un esame di II livello come l'angio-TC. L'angio-TC evidenzia trombosi o stenosi del bypass, aree di iperplasia intimale, anomalie di lunghezza, malattie a carico dei vasi a monte (run in) e/o dei vasi a valle (run off).

Seguono alcuni casi clinici.

Caso 1

Si tratta di un paziente di 65 anni già sottoposto nel 2008 a bypass aorto-bisiliaco e bypass femoro-popliteo soprarticolare in vena grande safena a sinistra, e nel 2009 a bypass femoro-popliteo soprarticolare in protesi a destra.

A distanza di 5 anni torna alla nostra attenzione per ricomparsa di *claudicatio intermittens* a destra. L'angio-TC evidenzia una stenosi significativa dell'anastomosi prossimale del bypass; pertanto, il paziente viene sottoposto a stenting dell'anastomosi con beneficio.

Un anno dopo, a seguito della comparsa di necrosi del I dito del piede destro, si evidenzia stenosi dell'anastomosi distale. Il paziente viene quindi sottoposto a un prolungamento del bypass mediante un segmento di vena grande safena anastomizzata prossimalmente alla protesi soprarticolare e distalmente all'arteria poplitea sottoarticolare.

L'anno successivo il paziente va incontro a stenosi a livello dei siti anastomotici del bypass e viene quindi sottoposto a ricanalizzazione dell'arteria poplitea sottoarticolare e stenting del tratto terminale del bypass protesico soprarticolare.

Dopo 4 anni, il paziente sviluppa una trombosi intrastent a livello del bypass soprarticolare e viene quindi sottoposto a ricanalizzazione con aterotomo associata a PTA del tronco tibioperoniero e dell'arteria tibiale anteriore.

Caso 2

Si tratta di un paziente di 68 anni polivasculopatico, sottoposto nel 2012 a stenting dell'arteria iliaca esterna, endoarteriectomia femorale e profundoplastica destra e, alcuni mesi dopo, a bypass tra arteria iliaca esterna e arteria

poplitea soprarticolare destra di tipo composito (vena grande safena + protesi).

A distanza di 8 anni, il paziente si ripresenta presso il nostro PS per ischemia acuta dell'arto inferiore destro da occlusione del bypass.

Il paziente viene sottoposto a un trattamento ibrido, consistente in PTA-stenting intrastent a livello di arteria iliaca comune ed esterna e disostruzione tromboembolica secondo Fogarty in senso prossimale e distale, con beneficio fino all'anno successivo, in cui si evidenzia una stenosi del bypass a livello dell'anastomosi tra vena e protesi che viene sottoposta a PTA-stenting.

In conclusione, il follow up periodico del paziente rivascolarizzato è parte integrante dell'iter terapeutico. Si esegue mediante ecocolordoppler studiando il bypass lungo tutto il suo decorso. In caso di alterazioni, l'angio-TC è essenziale per il completamento diagnostico.

La diagnosi precoce di alterazioni a carico di un bypass, ne consente la correzione in tempi brevi e con molteplici strategie terapeutiche.

Dott.ssa Francesca Montanari, Chirurgia Vascolare Aurelia Hospital, Roma

Per la corrispondenza:
francesc03.montanari@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>

