

Vol. 10 n.2 - 2016

# Geriatric Medicine

Official Organ



AMGE

Associazione Multidisciplinare di Geriatria

*journal*

*Geriatric and Gerontological Science*

RIVISTA QUADRIMESTRALE - Vol. 10 n. 2 - MAGGIODICEMBRE 2016



# Geriatric Medicine

*Geriatric and Gerontological Science* **Journal**

Official Organ



AMGE

Associazione Multidisciplinare di Geriatria

RIVISTA QUADRIMESTRALE - Vol. 10 - n. 2 - Maggio/Dicembre 2016 - Poste Italiane Spa Spedizione in abbonamento postale 70% Roma AUT MP- AT/C/RM/AUT.121/2006

#### EDITOR-IN-CHIEF

Mariano Malaguarnera

#### CO-EDITOR

Massimo Marci

#### EDITORIAL STAFF

Maria Francesca De Pandis - Antonella Di Pasquali - Matteo Primavera  
Salvatore Raffa - Sabatino Valente

#### EDITORIAL BOARD

Marco Antonio Bellini	Addolorata Martinelli
Luca Cravello	Bruno Mazzei
Luigi Di Cioccio	Antonio Nieddu
Massimo Fini	Maurizio Platania
Vincenzo Fiore	Maria Letizia Rossi
Mariano Franzini	Marco Sarà
Walter Gianni	Giovanni Battista Sgritta
Luigi Giuseppe Grezzana	Fabrizio Stocchi
Matteo Grezzana	Stefano Maria Zuccaro
Raffaele Angelo Madaio	

#### INTERNATIONAL BOARD

Costantino Iadecola - USA                      Juan Antonio Mazzei - Argentina

#### MULTIDISCIPLINARY BOARD

Pier Luigi Antignani - Angiology	Paolo Falasca - Diabetes and Endocrinology
Angelo Camaioni - Otolaryngology	Flavio Forte - Urology
Maria Cantonetti - Ematology	Andrea Galanti - Anesthesiology
Antonio Carolei - Neurology	Gaetano Lanzetta - Oncology
Pietro Delise - Cardiology	Riccardo Torta - Psychiatry
Biagio Didona - Dermatology	



Editore/Publisher

C.E.S.I. - Via Cremona, 19 - 00161 Roma

Tel. +39.06.442.342.35

E-mail: [cesiedizioni@cesiedizioni.com](mailto:cesiedizioni@cesiedizioni.com)

[www.cesiedizioni.com](http://www.cesiedizioni.com)



AMGE

Associazione Multidisciplinare di Geriatria

Via Cremona 19, 00161 Roma

Tel. 06/442.342.35

E-mail: [info@amge.it](mailto:info@amge.it)

[www.amge.it](http://www.amge.it)

# INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

## SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

C.E.S.I. - Casa Editrice Scientifica Internazionale  
Via Cremona, 19 - 00161 Rome Italy  
Tel. +39.06.44241343 - Fax +39.06.44241598  
E-mail: cesiedizioni@cesiedizioni.com

**GERIATRIC MEDICINE JOURNAL** official authority of Multidisciplinary Geriatric Association (AMGe), publishes original papers on topics in Geriatric Medicine, Internal Medicine and similar ones. Preference for publication will be given to original articles. Also featured are case reports, "how to do it" papers, articles on our surgical heritage, collective and current reviews, correspondence, and book reviews. All manuscripts and correspondence should be written in English or Italian and sent to the above address. Italian manuscripts will be published with an English abstract.

If a manuscript is accepted for publication, all authors must be agreed with statements regarding scientific responsibility, exclusive publication, and assignment of copyright. No part of the published material may be reproduced elsewhere without written permission from the publisher.

Authors are exclusively responsible of the contents of the issued articles and not the Publisher or the Editor.

Manuscripts and illustrations will not routinely be returned to the authors. The Editorial Office will be responsible for proper disposal of the manuscript so that confidentiality is preserved. Manuscript and illustrations will be returned only if requested and if a self-addressed stamped (Italian postage) envelope is provided.

## GENERAL

Submit original and two duplicate manuscripts (including three clearly labeled sets of illustrations).

Type all pages with double-spacing throughout (including title page, abstract, text, references, tables, and legends) on one side only on opaque bond paper not larger than 21 x 29,7 cm (A4) with 3 cm margins all around.

Arrange manuscript as follows: (1) title page, (2) abstract, (3) text, (4) references, (5) tables, and (6) legends. Number pages consecutively, beginning with the title page as page and ending with the legend page.

Referencing should be selective and pertain directly to the work being reported. As a general guide, original articles should have not more than 20 references, case reports not more than 8 and "how to do it" articles not more than 5.

## TITLE PAGE

The title should be informative and not exceed 95 letters and spaces. Also submit a short title of 40 characters to be used as a running head. Include only the names of the authors directly affiliated with the work. Include the name and location of institutional affiliations where the work was actually done.

If the paper has been presented at a meeting, provide a footnote giving the name, location, and dates of the meeting.

At the bottom of the page, type "Address reprint requests to..." followed by the last name, exact postal address with zip code, telephone number, Fax number, and e-mail address of the author to whom communications, proofs, and requests for reprints should be sent.

## ABSTRACTS

Provide a structured abstract no longer than 250 words for an original article. The abstract should be divided into four sections in the following order: Background, Methods, Results, Conclusions. Abstracts for case reports and "how to do it" articles should be unstructured and shorter (50 to 75 words).

An abstract must accompany every contribution, except for letters to the editor. Include several (3 to 5) key words to assist in cross-indexing the article.

## TEXT

Generally, the text should be organized as follows:

Introduction, Material and Methods, Results, and Discussion.

Cite references, illustrations, and tables in numerical order in the text (Order of mention in text determines the number given to each).

Consult the American Medical Association Manual of Style, 8th edition, for recommended abbreviations. Define abbreviations at first appearance, and avoid their use in the title and abstract.

Give all measurements and weights in standard metric units.

## REFERENCES

All authors should be listed when six or less; otherwise list first 3 and add "et al."

Type references double-spaced on a separate sheet. Number consecutively in the order in which they appear.

Journal references should provide inclusive page numbers; book references should cite specific page numbers.

Abbreviations of journals should conform to those used in Index Medicus. The style and punctuation of the references should follow the formats outlined below:

1. Duran CMG. Pericardium in valve operations. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 1-2.

## TABLES

Tables should be typewritten double-spaced on separate sheets, each with a table number (Arabic) and title above the table.

Tables should be self-explanatory, and the data should not be duplicated in the text or illustrations. If a table provides redundant information, it will be deleted.

## LEGENDS

Type legends double-spaced on a separate sheet. Numbers should be arabic and correspond to the order in which the illustrations occur in the text.

## ILLUSTRATIONS

Submit triplicate sets, each set in its own envelope, of unmounted and untrimmed black and white professionally prepared glossy prints. Components of the same illustration (e.g., parts A and B) should be submitted separately. Photographs, rather than original art, should be provided. Drawings and graphs should be prepared with black india ink on a white background; no typewriting or computer print should be used.

Place the first author's last name, the figure number, and an arrow indicating the top on a gummed label on the back of each illustration.

If color illustrations are to be considered for publication, submit positive 35-mm transparencies or color prints.

## EXCLUSIVE PUBLICATION STATEMENT

"I certify that none of the material in this manuscript has been published previously, and that none of this material is currently under consideration for publication elsewhere. This includes symposia, transactions, books, articles published by invitation, and preliminary publications of any kind except an abstract of 400 words or fewer".

Please use WordMacintosh or Microsoft Word.

# Geriatric Medicine

*Geriatric and Gerontological Science* **Journal**

RIVISTA QUADRIMESTRALE - Vol. 10 - n.2 - Maggio/Dicembre 2016

## SOMMARIO

<b>La patobiologia della demenza vascolare: passato, presente e futuro</b> Faraco G., Iadecola C.	1
<b>Il consenso informato: storia e problemi valutativi nel soggetto con deficit cognitivo</b> Marci M.	9
<b>Un raro caso di epatite acuta da pantoprazolo</b> De Santis L.M., Fiore V., Galanti A., Marci M.	19
<b>Possibilità terapeutiche dell'ossigeno ozono SIOOT nell'anziano</b> Franzini M., Valdenassi L., Loprete F., Simonetti V., Della Puppa A., Loprete F.	23
<b>Parte 1: nelle patologie neurovascolari</b>	23
<b>Parte 2: nel dolore cronico e invalidante</b>	25
<b>Parte 3: la disbiosi intestinale nell'anziano: prospettive attuali e future dell'ossigeno ozono terapia</b>	29

# La patobiologia della demenza vascolare: passato, presente e futuro

Faraco G., Iadecola C.

Feil Family Brain and Mind Research Institute Weill Cornell Medical College, New York, NY 10021

## RIASSUNTO

Il deterioramento cognitivo su base vascolare è un declino delle funzioni cognitive riconducibile ad alterazioni funzionali e/o strutturali a carico dei vasi cerebrali. Il declino cognitivo è causato da una larga gamma di lesioni ischemiche a carico del parenchima cerebrale e, nei casi più gravi, può sfociare in un quadro di demenza vascolare con compromissione delle attività di base della vita quotidiana. Il deterioramento cognitivo su base vascolare rappresenta la seconda causa di demenza nell'anziano dopo la malattia di Alzheimer e sempre maggiori evidenze sembrano suggerire che le due patologie possano coesistere in una buona parte dei soggetti affetti da demenza suggerendo come alterazioni a carico dei vasi cerebrali possano avere un ruolo anche nella patogenesi della malattia di Alzheimer. A tal riguardo, sulla base di sempre maggiori evidenze, l'ipertensione arteriosa sta emergendo come un fattore di rischio cruciale non solo per la demenza vascolare ma anche per la malattia di Alzheimer.

**Parole chiave:** Demenza vascolare, malattia di Alzheimer, ipertensione arteriosa

## SUMMARY

*Vascular cognitive impairment (VCI) is a decline in the cognitive function as a consequence of functional and/or structural alterations of the cerebral blood vessels. Cognitive impairment on vascular basis is caused by a wide variety of ischemic lesions and, in the most severe case, it can lead to "vascular dementia", in which multiple cognitive domains are affected interfering with day-to-day activities. VCI is the second leading cause of dementia in the elderly after Alzheimer's disease (AD). AD and VCI were traditionally considered distinct pathophysiological entities, AD being caused by neurodegeneration driven by  $A\beta$  and tau, and VCI caused by cerebral ischemia due to pathological changes in arterioles. However, increasing evidence indicates that there is much overlap between these two conditions and suggest that vascular factors may play a role also in the development and evolution of AD. In this regard, arterial hypertension is emerging as a crucial risk factor not only for VCI but also for AD.*

**Keywords:** vascular dementia, Alzheimer's disease, high blood pressure

## LA DEMENZA VASCOLARE E LA MALATTIA DI ALZHEIMER

La demenza intesa come un progressivo ed irreversibile deterioramento delle funzioni cognitive tipicamente associato con l'invecchiamento, è una delle più importanti sfide che la medicina dovrà affrontare in questo secolo (1). Circa 40 milioni di persone sono affette da demenza in tutto il mondo, un numero destinato a triplicarsi entro il 2050 a causa sia dell'invecchiamento della popolazione che della mancanza di terapie efficaci (2). Ogni

anno, vengono diagnosticati 7.7 milioni di nuovi casi di demenza che gravano sulle famiglie e comportano un enorme costo per la società. Negli Stati Uniti, il costo della demenza in termini di spesa sanitaria ha superato quello dei tumori e delle malattie cardiovascolari (3). Le due principali cause di demenza sono la malattia di Alzheimer (AD), responsabile del 70-80% dei casi, e la demenza causata da fattori vascolari 2, 4. La malattia di Alzheimer è caratterizzata da un punto di vista neuropatologico dalla presenza, nello spazio extracellulare, di depositi di sostanza amiloide (placche amiloidi) e, all'interno delle cellule nervose, di ammassi di una proteina nota come proteina tau che ha un ruolo nell'assemblaggio e nella stabilizzazione dei microtubuli (grovigli neurofibrillari) 5. La principale componente delle placche amiloidi è la amiloide- $\beta$  ( $A\beta$ ), un peptide

*Indirizzo per la corrispondenza:*  
Dott. Costantino Iadecola, M.D.  
Brain and mind Research Institute  
407 East 61st Street  
New York, NY 10021  
Phone: 646-962-8279  
E-mail: coi2001@med.cornell.edu

di 40-42 aminoacidi che origina dal clivaggio enzimatico della proteina precursore dell'amiloide (APP) (5).

La demenza vascolare è causata da una larga gamma di lesioni ischemiche. Infarti multipli che interessano diverse regioni del cervello (demenza multi-infartuale) o una singola lesione ischemica a carico di regioni coinvolte nelle funzioni cognitive (demenza da infarti singoli strategici) sono rare cause di demenza 6; molto più frequentemente, il deterioramento delle funzioni cognitive su base vascolare origina lesioni, singole o confluenti, a carico della sostanza bianca causate da alterazioni delle piccole arteriole che irrorano i nuclei della base e la sostanza bianca sotto-corticale (malattia dei piccoli vasi) (4). Il termine deterioramento delle funzioni cognitive su base vascolare (vascular cognitive impairment in inglese, VCI) fa riferimento alle manifestazioni cognitive delle malattie cerebrovascolari. Al contrario, si parla di demenza vascolare per i casi estremi di VCI, quando più domini cognitivi sono interessati così da compromettere le attività di base della vita quotidiana (4).

La malattia di Alzheimer e il deterioramento delle funzioni cognitive su base vascolare sono state considerate per anni due entità patofisiologiche distinte: la neurodegenerazione indotta da  $A\beta$  e tau come caratteristica della malattia di Alzheimer e l'ischemia cerebrale come conseguenza delle lesioni a carico delle arteriole cerebrali (malattia dei piccoli vasi, vedi la sezione sulla ipertensione arteriosa 9 (7) come causa del deterioramento delle funzioni cognitive su base vascolare. Tuttavia, recenti evidenze sembrano suggerire che vi sia una sovrapposizione tra le due patologie (8). A sostegno di questa ipotesi, studi epidemiologici hanno dimostrato che le due patologie hanno fattori di rischio in comune come ipertensione arteriosa, obesità, diabete, etc. (9). In aggiunta, è stato dimostrato come la malattia di Alzheimer e il deterioramento delle funzioni cognitive su base vascolare coesistano nel 40-50% dei pazienti con diagnosi clinica di malattia di Alzheimer, suggerendo come una condizione di demenza mista possa rappresentare la principale causa di deterioramento cognitivo nella popolazione geriatrica (10, 11). Diversi studi hanno anche dimostrato che il flusso sanguigno cerebrale e la reattività dei vasi cerebrali nei confronti di stimoli vasoattivi sono ridotti in pazienti con malattia di Alzheimer, un effetto osservato ben prima che i sintomi della malattia si manifestino 6, (12-14). Per ultimo, sembra possa esserci un'interazione tra lesioni ischemiche a carico dei nuclei della base e le manifestazioni patologiche della malattia di Alzheimer, in modo tale che la presenza lesioni ischemiche amplifichi i deficit cognitivi in maniera maggiore di quanto si sarebbe potuto prevedere sulla base della sola malattia di Alzheimer (15, 16). Nell'insieme, queste

osservazioni suggeriscono che fattori vascolari possano avere un ruolo non solo nel deterioramento delle funzioni cognitive su base vascolare ma anche nell'evoluzione della malattia di Alzheimer (17).

#### **DEMENTIA VASCOLARE: DALLA DEMENTIA ARTERIOSCLEROTICA AL DETERIORAMENTO COGNITIVO SU BASE VASCOLARE**

Il concetto di demenza su base vascolare si è evoluto nel corso degli anni. Per molto tempo, la demenza vascolare è stata attribuita alla sclerosi dei vasi cerebrali responsabile di lesioni ischemiche diffuse ed atrofia cerebrale (18). Negli anni settanta del secolo scorso, sulla base degli studi di Tomlinson e colleghi (19), Hachinski 20, per primo, avanzò l'ipotesi che la demenza vascolare fosse causata da lesioni ischemiche multiple e non confluenti in pazienti che presentavano fattori di rischio cardiovascolari come l'ipertensione arteriosa (demenza da infarti multipli). Sulla base di tale ipotesi, fu suggerito che prevenire le malattie cardiovascolari potesse essere utile anche nel prevenire la demenza (20). Con l'introduzione della tomografia computerizzata e della risonanza magnetica, ci si rese conto che la presenza di lesioni diffuse a carico della sostanza bianca, nota come leucoaraiosi (21), era frequentemente correlata al deterioramento cognitivo ed in misura maggiore di quanto avvenisse per gli infarti multipli, che sembrano invece essere una rara causa di demenza (22). In aggiunta, vennero individuate cause genetiche di leucoaraiosi come nel caso della arteriopatia cerebrale autosomica dominante con infarti sottocorticali e leucoencefalopatia (CADASIL) (23).

Agli inizi degli anni 90, i criteri per la diagnosi di demenza vascolare erano in gran parte gli stessi usati per la diagnosi di malattia di Alzheimer, con particolare enfasi sui disturbi della memoria, sull'irreversibilità dei deficit cognitivi e sui disturbi delle attività di base della vita quotidiana (24). Non venivano presi in considerazione disturbi cognitivi frequentemente associati con le lesioni cerebrovascolari come disturbi nelle funzioni esecutive e rallentamento psico-motorio. Per questo motivo ed in modo tale da includere tutte le alterazioni cognitive caratteristiche dei disturbi cerebrovascolari, fu introdotto il concetto di deterioramento cognitivo su base vascolare (VCI) (25), definito come una sindrome caratterizzata da evidenza clinica o subclinica di ischemia cerebrale o di lesioni cerebrovascolari e di deterioramento cognitivo a carico di almeno uno dei domini cognitivi (4). Sulla base di tale definizione, la demenza vascolare rappresenta la forma più grave di VCI.

## L'INTEGRITÀ STRUTTURALE E FUNZIONALE DEL CERVELLO DIPENDE DA UN FLUSSO DI SANGUE CONTINUO E BEN REGOLATO

La funzione cerebrale dipende da un continuo apporto di ossigeno e nutrienti e riduzioni del flusso sanguigno cerebrale alterano l'attività delle cellule nervose e, se protratte nel tempo, sono causa di danno cerebrale (17). Per questo motivo, il cervello è dotato di una serie di meccanismi che controllano e garantiscono che il flusso sanguigno sia adeguato alle richieste metaboliche delle diverse aree cerebrali (17). Neuroni, glia e cellule vascolari, componenti della cosiddetta unità neurovascolare, lavorano di comune accordo in modo tale da assicurare che il parenchima cerebrale sia adeguatamente irrorato.

### Autoregolazione cerebrale

L'autoregolazione cerebrale è un meccanismo che consente al cervello di mantenere costante il flusso sanguigno cerebrale nonostante le continue variazioni della pressione arteriosa che occorrono durante le attività della vita quotidiana. L'autoregolazione consente al cervello di mantenere costante il flusso sanguigno cerebrale per valori di pressione arteriosa media compresi tra 60 e 150 mm Hg (26). In tale intervallo, aumenti della pressione arteriosa sono compensati con vasocostrizione dei vasi cerebrali e, al contrario, riduzioni della pressione arteriosa sono accompagnate da vasodilatazione così da mantenere il flusso cerebrale costante. L'autoregolazione cerebrale dipende dall'intrinseca abilità delle cellule muscolari lisce dei vasi cerebrali di contrarsi a seguito dell'aumento della pressione trasmurale (tono miogenico) (26).

### Regolazione del flusso cerebrale da parte delle cellule endoteliali

L'endotelio cerebrale è in grado di regolare il tono dei vasi cerebrali tramite il rilascio di sostanze vasodilatanti (NO, prostaciline, bradichina, etc.) e vasocostrittrici (endothelina-1, etc.) (27). Tali sostanze sono principalmente coinvolte nella regolazione del flusso cerebrale in condizioni di riposo, nel coordinare la vasodilatazione delle arteriole intraparenchimali con quella delle arterie della pia madre e nella regolazione del flusso locale a seguito di fattori meccanici. Le cellule endoteliali hanno anche un ruolo importante nel regolare la permeabilità della barriera emato-encefalica. L'integrità di tale barriera è indispensabile per il mantenimento dell'omeostasi cerebrale, essenziale per la normale attività cerebrale.

### Iperemia funzionale o accoppiamento neurovascolare

L'iperemia funzionale è un meccanismo grazie al quale sia l'apporto di ossigeno e glucosio che la rimozione di metaboliti prodotti a livello cerebrale sono accoppiati

alla richiesta energetica delle cellule nervose e delle cellule gliali. Grazie a tale meccanismo, il flusso sanguigno cerebrale dipende dall'attività neuronale delle diverse aree cerebrali. Tutte le cellule che compongono l'unità neurovascolare (neuroni, astrociti, periciti, cellule muscolari lisce, cellule endoteliali) sono coinvolte nell'aumento del flusso sanguigno indotto dall'attività neuronale. In particolare, l'attività neuronale induce il rilascio di numerose sostanze vasoattive (ossido nitrico, prostanoidei, monossido di carbonio, metaboliti del citocromo p450, idrogenioni e ioni potassio) responsabili della vasodilatazione arteriolare nel sito di attivazione neuronale (28). Tale vasodilatazione è seguita dalla vasodilatazione delle arterie della pia madre che si trovano a monte dell'area interessata così da aumentare in flusso sanguigno nella misura richiesta.

## PATOLOGIA CEREBROVASCOLARE DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA

Il cervello è uno dei principali bersagli dell'ipertensione arteriosa che rappresenta il più importante fattore di rischio per l'ischemia cerebrale, la seconda causa di morte al mondo e una delle principali cause di disabilità. L'ipertensione arteriosa è anche un fattore di rischio per il deterioramento cognitivo su base vascolare e per la malattia di Alzheimer.

### Danni cerebrali indotti dall'ipertensione arteriosa

L'aumento protratto della pressione arteriosa ha enormi effetti sulla struttura dei vasi cerebrali ed induce delle alterazioni che hanno come obiettivo quello di ridurre lo stress meccanico a carico della parete arteriosa e di proteggere il letto microvascolare dall'aumento pressorio. Nel rimodellamento ipertrofico, per esempio, la tunica media si ispessisce così da ridurre il lume vasale (29). Le dimensioni delle cellule muscolari lisce aumentano e proteine della matrice extracellulare come collagene e fibronectina si accumulano a livello della parete vascolare. Nel rimodellamento eutrofico, al contrario, le cellule muscolari vanno incontro ad un riarrangiamento che determina, anche in questo caso, una riduzione del lume vasale (29). In entrambi i casi, l'aumento cronico della pressione arteriosa induce la progressiva deposizione di collagene e fibronectina che in concerto con la frammentazione dell'elastina induce un aumento della rigidità vascolare (30). Tali alterazioni finiscono per aumentare ulteriormente la resistenza vascolare creando un circolo vizioso che comporta un aumento progressivo della rigidità dei vasi (31). È importante sottolineare come la rigidità delle arterie di grande calibro sia considerata un ottimo predittore di ischemia cerebrale e declino cognitivo e sia associata con la presenza di lesioni cerebrali silenti in pazienti affetti da ipertensione (4, 31).

L'ipertensione arteriosa è un fattore di rischio per l'ate-

rosclerosi, altro predittore di ischemia cerebrale (32). Le lesioni aterosclerotiche si presentano a livello delle zone caratterizzate da flusso turbolento come la biforcazione carotidea o le arterie vertebro-basilari. Le placche aterosclerotiche possono causare ischemia cerebrale a seguito del rilascio di emboli o a causa della rottura e/o emorragia che induce un'occlusione acuta del vaso. L'ipertensione è anche responsabile di lesioni, estremamente caratteristiche, a carico delle piccole arterie che irrorano la sostanza bianca ed i nuclei della base, una condizione nota come malattia dei piccoli vasi (small vessels disease o SVD in inglese) (7). L'alterazione più comune di tale condizione è l'arteriolosclerosi, un quadro caratterizzato da perdita di cellule muscolari lisce della tunica media, depositi di materiale fibro-ialino, restringimento del lume ed ispessimento della parete vascolare (lipoialinosi) (7). Nei casi più gravi, la parete del vaso è interessata da un processo noto come necrosi fibrinoide che aumenta il rischio di rottura del vaso con conseguente emorragia che può essere micro o macroscopica ed è tipicamente localizzata nei nuclei della base o nel talamo. Emorragie microscopiche (in genere <5 mm in diametro), apprezzabili all'autopsia o con la risonanza magnetica, sono presenti nel 10-20% degli anziani con malattia dei piccoli vasi e sono un predittore indipendente di deterioramento cognitivo (33). In aggiunta, anche se non è ancora nota la ragione, le emorragie microscopiche sono anche associate ad un aumento del rischio di emorragia cerebrale (34).

La malattia dei piccoli vasi è anche associata alla presenza di lesioni ischemiche come gli infarti lacunari o i microinfarti, lesioni ischemiche non visibili ad occhio nudo. Entrambe le lesioni sono comunemente associate con la malattia dei piccoli vasi e sono ritenute responsabili di declino cognitivo su base vascolare. Gli infarti lacunari (<20mm in diametro) sono in genere dovuti ad occlusione acuta delle piccole arterie perforanti e possono essere riconosciuti con relativa facilità con le diverse tecniche di imaging del cervello (35). Al contrario, i microinfarti sono di piccole dimensioni (<1mm in diametro) e di difficile identificazione anche se si ritiene che tali lesioni siano estremamente frequenti nell'anziano. In particolare, sembra che il numero e la localizzazione (le lesioni corticali sono maggiormente associate con demenza) dei microinfarti siano i principali determinanti di declino cognitivo (36).

La malattia dei piccoli vasi si può manifestare anche con un quadro di danno diffuso a carico della sostanza bianca noto come leucoaraiosi (37), frequentemente riscontrato nella sostanza bianca peri-ventricolare. Tale regione sembra essere più suscettibile ad ipoperfusione e danno ischemico perché al confine tra due distinti territori arteriosi (38). L'ipertensione arteriosa precede la

comparsa di leucoaraiosi e la riduzione della pressione arteriosa sembra rallentarne la progressione (39). È da sottolineare che sebbene l'associazione tra ipertensione e leucoaraiosi sia ben documentata, diversi studi suggeriscono che l'architettura della sostanza bianca e la leucoaraiosi possano essere ereditate (40, 41). In tal senso, è possibile che l'ipertensione possa aggravare il danno della sostanza bianca in pazienti predisposti alla malattia dei piccoli vasi (42).

### **LA FUNZIONE CEREBROVASCOLARE È ALTERATA IN PRESENZA DI IPERTENSIONE ARTERIOSA**

L'ipertensione arteriosa ha importanti effetti sui meccanismi di regolazione del flusso cerebrale. L'ipertensione altera l'autoregolazione cerebrale in modo tale che più alti valori pressori sono necessari per mantenere lo stesso livello di perfusione cerebrale. Tale alterazione compromette l'abilità del cervello di garantire un'adeguata perfusione cerebrale in presenza di ipoperfusione o occlusione arteriosa. Il meccanismo alla base degli effetti dell'ipertensione sull'autoregolazione cerebrale non è noto ma molto probabilmente è riconducibile ad una combinazione tra un'alterazione del tono miogenico e le alterazioni strutturali dei vasi cerebrali indotte dall'ipertensione come l'ipertrofia e l'aumentata rigidità. La compromissione di tale meccanismo è particolarmente dannosa per la sostanza bianca peri-ventricolare, situata al confine di due differenti territori arteriosi e, per questo motivo, più suscettibile ad andare incontro a ipoperfusione. Di conseguenza, maggiore è il danno a carico dell'autoregolazione cerebrale e maggiore è la severità del danno della sostanza bianca periventricolare. In aggiunta, in modelli in vivo di ipertensione, l'alterazione dell'autoregolazione cerebrale si accompagna ad un aumento del danno ischemico neuronale a seguito di occlusione arteriosa.

L'ipertensione altera anche l'iperemia funzionale e la funzione delle cellule endoteliali come è stato dimostrato in diversi modelli animali (43-46). Per esempio, è stato dimostrato che la disfunzione cerebrovascolare precede il manifestarsi dell'ipertensione arteriosa e persiste anche dopo che la pressione arteriosa ritorna a valori normali (44). L'angiotensina II, un peptide coinvolto nella patogenesi dell'ipertensione arteriosa, sembra essere uno dei principali responsabili di tali effetti, tanto che la somministrazione di dosi subpressorie di angiotensina II produce gli stessi effetti indipendentemente dall'incremento pressorio (44).

In accordo con quanto dimostrato in modelli animali, l'aumento del flusso cerebrale prodotto dall'attività neuronale è ridotto in pazienti con ipertensione cronica e la disfunzione cerebrovascolare è associata a disturbi co-



gnitivi (47). In aggiunta, l'aumento del flusso sanguigno della retina indotto da luci lampeggianti, che rappresenta un modello di iperemia funzionale, è attenuato in pazienti ipertesi (48). La capacità delle cellule endoteliali di regolare il flusso cerebrale è anch'essa alterata in pazienti ipertesi come dimostra il fatto che la vasodilatazione dell'arteria basilare indotta da acetilcolina è assente in presenza di ipertensione (49). Inoltre, L-NAME, un inibitore dell'enzima ossido nitrico sintasi, non è in grado di ridurre il flusso sanguigno della retina in pazienti con ipertensione, confermando come la capacità di produrre ossido nitrico sia alterata in tali soggetti (48). Tali osservazioni indicano che l'ipertensione altera meccanismi che sono essenziali nella regolazione del flusso cerebrale che, in concerto con le alterazioni strutturali a carico dei vasi cerebrali, aumenta il rischio di danno cerebrale e deterioramento cognitivo.

### L'IPERTENSIONE ARTERIOSA E LA MALATTIA DI ALZHEIMER

Come accennato precedentemente, numerose evidenze suggeriscono che fattori vascolari possano avere un ruolo non solo nel deterioramento delle funzioni cognitive su base vascolare ma anche nell'evoluzione della malattia di Alzheimer. Fattori di rischio cardiovascolare come ipertensione, fumo di sigaretta, iperlipidemia e diabete sono anche fattori di rischio per la malattia di Alzheimer (50). In particolare, la presenza di ipertensione nell'adulto raddoppia il rischio di manifestare la malattia di Alzheimer e sembra accelerare la progressione della demenza (51, 52).

Numerosi studi post-mortem hanno dimostrato come la presenza di lesioni aterosclerotiche nei vasi cerebrali di pazienti con malattia di Alzheimer si accompagni ad un aumento di placche amiloidi e grovigli neurofibrillari (53-55). In aggiunta, pazienti ipertesi presentano un aumento nel numero di placche amiloidi e grovigli neurofibrillari se confrontati con pazienti normotesi (56-58). I livelli plasmatici di  $\beta$ -amiloide, un peptide coinvolto nella patogenesi della malattia di Alzheimer, sono aumentati in pazienti con deterioramento cognitivo su base vascolare e potrebbero contribuire alla conseguente insufficienza vascolare e al danno a carico della sostanza bianca (59). Un aumento della pressione arteriosa diastolica nell'adulto è anch'esso accompagnato da un aumentato rischio di manifestare la malattia di Alzheimer nell'età avanzata (60). In aggiunta, tale aumento pressorio sembra essere associato con una riduzione dei livelli plasmatici di  $\beta$ -amiloide, indicando che la disfunzione vascolare indotta dall'ipertensione possa compromettere il trasporto di  $\beta$ -amiloide dal parenchima cerebrale alla circolazione sistemica (61). L'ipertensione interagisce con ApoE4 promuovendo la

deposizione di amiloide in individui sani facendo pensare ad una possibile interazione tra fattori vascolari e genetici nell'aumentare la suscettibilità alla malattia di Alzheimer (56). Inoltre, pazienti ipertesi con alti valori di biomarkers per la malattia di Alzheimer mostrano maggiore atrofia della sostanza grigia, suggerendo che l'ipertensione possa aumentare il danno della sostanza grigia nei pazienti con tale malattia (62).

Anche studi sperimentali suggeriscono un'interazione tra ipertensione e malattia di Alzheimer. Ipertensione e Alzheimer sembra possano avere effetto additivo o sinergistico per quanto riguarda l'alterazione della funzione cerebrovascolare. In accordo con tale ipotesi, la deposizione di amiloide è aumentata in topi ipertesi, un effetto attribuito all'inibizione del trasporto peri- e transvascolare di A $\beta$  come conseguenza del danno vascolare (63). L'ipertensione potrebbe anche facilitare il trasporto di A $\beta$  dal sangue al cervello attraverso i recettori per i prodotti di glicazione avanzata (receptor for advanced glycation products o RAGE in inglese) (64). L'ipossia-ischemia che si verifica con l'ipertensione potrebbe anche facilitare il clivaggio di A $\beta$  da parte della  $\beta$ -secretasi ed aumentare la quantità di A $\beta$  di cui il cervello deve liberarsi (65, 66). Tale osservazione trova riscontro in modelli sperimentali dove l'ipertensione arteriosa aumenta l'accumulo cerebrale di A $\beta$  in un modello murino di Alzheimer (67).

La somministrazione topica di A $\beta$  a livello della corteccia somatosensoriale peggiora la vasodilatazione endotelio-dipendente indotta da acetilcolina in topi ipertesi suggerendo che l'ipertensione potrebbe esercitare un effetto additivo sulle manifestazioni vascolari della malattia di Alzheimer (68). Inoltre, l'ipertensione indotta da somministrazione cronica di angiotensina II induce la deposizione vascolare di amiloide in topi Tg2576 ed aumenta il clivaggio della proteina precursore dell'amiloide da parte della  $\beta$ -secretasi (68). In vitro, l'angiotensina II aumenta l'attività della  $\beta$ -secretasi e di conseguenza il rapporto tra A $\beta$ 1-42 e A $\beta$ 42/40 (68).

Sulla base di tali osservazioni, sembra che l'ipertensione possa favorire la comparsa di malattia di Alzheimer tramite diversi meccanismi (Figura 1). L'ipertensione potrebbe sia alterare la rimozione di A $\beta$  da parte dei vasi cerebrali che aumentare il clivaggio della proteina precursore dell'amiloide. In entrambi i casi, la conseguenza sarebbe un accumulo di amiloide a livello vascolare e cerebrale. Ad ogni modo, la nostra comprensione di malattie come l'ipertensione o la malattia di Alzheimer è lontana dall'essere completa e, di conseguenza, la relazione queste tra due condizioni patologiche è estremamente limitata. Nonostante ciò, considerando che il processo della malattia di Alzheimer comincia decenni prima della sua manifestazione clinica, è lecito pensare

che l'ipertensione arteriosa eserciti i suoi effetti deleteri nella fase pre-sintomatica della malattia, sottolineando ancora, se ce ne fosse bisogno, dell'esigenza di giungere ad una diagnosi precoce e di disporre di trattamenti efficaci.

## CONCLUSIONI

Il deterioramento cognitivo su base vascolare e la demenza vascolare contribuiscono in maniera significativa al declino cognitivo dell'anziano. La presenza di patologia vascolare a livello cerebrale è anche parte integrante della malattia di Alzheimer e sembra giocare un ruolo importante nell'alterazione delle funzioni cognitive in pazienti affetti da tale patologia (Fig. 1). Nonostante la diversità dei quadri patologici a carico del cervello, le alterazioni vascolari hanno una patogenesi comune e sono riconducibili ad ipoperfusione, stress ossidativo, infiammazione che determinano danno a livello endoteliale con aumento della permeabilità della barriera emato-encefalica, attivazione del sistema immunitario compromettendo la capacità dei vasi cerebrali di adeguare il proprio flusso in base alle esigenze del parenchima cerebrale (6).

La sostanza bianca periventricolare, particolarmente suscettibile agli effetti deleteri dell'ipoperfusione, è la zona maggiormente interessata da tali alterazioni vascolari. La conseguente demielinizzazione potrebbe essere responsabile sia dei disturbi a livello cognitivo che dell'atrofia cerebrale che compare con il progredire della malattia. Considerando tale catena di eventi, si può comprendere l'importanza che le cellule vascolari rivestono nel garantire il trofismo delle cellule neuronali, della glia e della mielina.

Nonostante ciò, ci sono numerose domande che ancora necessitano una risposta. Per esempio, come l'invecchiamento ed i fattori di rischio cardiovascolare alterano

i vasi cerebrali in modo tale da indurre lesioni che interessano preferenzialmente la sostanza bianca. Come e in quale misura fattori come l'ipoperfusione, il danno a carico della barriera emato-encefalica e lo stress ossidativo contribuiscono al danno vascolare e, di conseguenza, a quello a carico del parenchima cerebrale. Quali sono i fattori che determinano lesioni patologiche differenti (infarti lacunari, microinfarti, microemorragie, etc.) pur riconoscendo lo stesso substrato fisiopatologico. Come già rimarcato in precedenza, rimangono ancora senza risposta questioni riguardanti l'interazione tra la malattia di Alzheimer e la patologia vascolare. Una migliore comprensione della biologia della sostanza bianca aiuterà a chiarire come fattori vascolari e la malattia di Alzheimer siano in grado di alterarla ed offrirà la possibilità di disporre nuovi bersagli terapeutici.

La possibilità di avere trattamenti per il deterioramento cognitivo su base vascolare rimane ancora una sfida enorme. Sia l'assenza di modelli animali adeguati che l'eterogeneità delle lesioni patologiche rappresentano un ostacolo allo sviluppo di nuove terapie. Un altro aspetto problematico è la convinzione che cominciare una terapia nel momento in cui i pazienti presentano i primi disturbi cognitivi potrebbe essere già tardi per influenzare la progressione della malattia. In più, la difficoltà di una chiara diagnosi differenziale potrebbe complicare la scelta della migliore opzione terapeutica (69). A tal riguardo, l'introduzione di nuove tecniche di imaging del parenchima cerebrale saranno di aiuto nel tentativo di rispondere a molte di queste domande, offrendo anche, possibilmente, l'opportunità di avere a disposizione biomarkers essenziali per identificare i soggetti a rischio e per valutare sia lo stato della malattia che l'efficacia del trattamento.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Holtzman DM, Morris JC, Goate AM. Alzheimer's disease: The challenge of the second century. *Sci Transl Med.* 2011;3:77sr71
2. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimers.Dement.* 2013;9:63-75
3. Hurd MD, Martorell P, Delavande A, Mullen KJ, Langa KM. Monetary costs of dementia in the united states. *N Engl J Med.* 2013;368:1326-1334
4. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, DeCarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: A statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke.* 2011;42:2672-2713
5. Masters CL, Bateman R, Blennow K, Rowe CC, Sperling RA, Cummings JL. Alzheimer's disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15056
6. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron.* 2013;80:844-866
7. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: From pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010;9:689-701
8. Iadecola C. The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia. *Acta Neuropathol.* 2010;120:287-296
9. Casserly I, Topol E. Convergence of atherosclerosis and alzheimer's disease: Inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. *Lancet.* 2004;363:1139-1146
10. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology.* 2007;69:2197-2204
11. Sonnen JA, Larson EB, Crane PK, Haneuse S, Li G, Schellenberg GD, et al. Pathological correlates of dementia in a longitudinal, population-based sample of aging. *Ann Neurol.* 2007;62:406-413
12. Cantin S, Villien M, Moreaud O, Tropres I, Keignart S, Chipon E, et al. Impaired cerebral vasoreactivity to co2 in alzheimer's disease using bold fmri. *Neuroimage.* 2011;58:579-587
13. Ruitenbergh A, den Heijer T, Bakker SL, van Swieten JC, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Cerebral hypoperfusion and clinical onset of dementia: The rotterdam study. *Ann Neurol.* 2005;57:789-794
14. Binnewijzend MA, Benedictus MR, Kuijjer JP, van der Flier WM, Teunissen CE, Prins ND, et al. Cerebral perfusion in the predementia stages of alzheimer's disease. *Eur Radiol.* 2016;26:506-514
15. Esiri MM, Nagy Z, Smith MZ, Barnettson L, Smith AD. Cerebrovascular disease and threshold for dementia in the early stages of alzheimer's disease. *Lancet.* 1999;354:919-920
16. Snowdon DA. Aging and alzheimer's disease: Lessons from the nun study. *Gerontologist.* 1997;37:150-156
17. Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in alzheimer's disease. *Nat.Rev.Neurosci.* 2004;5:347-360
18. Jellinger KA. Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment-a critical update. *Front Aging Neurosci.* 2013;5:17
19. Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci.* 1970;11:205-242
20. Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet.* 1974;2:207-210
21. Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis: An ancient term for a new problem. *Can.J.Neurol.Sci.* 1986;13:533-534
22. Hulette C, Nochlin D, McKeel D, Morris JC, Mirra SS, Sumi SM, et al. Clinical-neuropathologic findings in multi-infarct dementia: A report of six autopsied cases. *Neurology.* 1997;48:668-672
23. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. Cadasil. *Lancet Neurol.* 2009;8:643-653
24. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the ninds-airn international workshop. *Neurology.* 1993;43:250-260
25. Hachinski VC, Bowler JV. Vascular dementia. *Neurology.* 1993;43:2159-2160; author reply 2160-2151
26. Cipolla MJ. The cerebral circulation. *Morgan & Claypool Life Sciences;* 2009.
27. Andresen J, Shafi NI, Bryan RM, Jr. Endothelial influences on cerebrovascular tone. *J.Appl.Physiol.* 2006;100:318-327
28. Drake CT, Iadecola C. The role of neuronal signaling in controlling cerebral blood flow. *Brain Lang.* 2007;102:141-152
29. Mulvany MJ. Small artery remodelling in hypertension. *Basic Clin.Pharmacol.Toxicol.* 2012;110:49-55
30. Intengan HD, Schiffrin EL. Vascular remodeling in hypertension: Roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis. *Hypertension.* 2001;38:581-587
31. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Pains A, Agabiti-Rosei C, Aggiusti C, et al. Pulsatile hemodynamics and microcirculation: Evidence for a close relationship in hypertensive patients. *Hypertension.* 2013;61:130-136
32. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Schwartz GL, Petterson TM, O'Fallon WM, et al. Independent association of high blood pressure and aortic atherosclerosis: A population-based study. *Circulation.* 2000;102:2087-2093
33. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Al-Shahi SR, Warach S, et al. Cerebral microbleeds: A guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol.* 2009;8:165-174
34. Greenberg SM, Eng JA, Ning M, Smith EE, Rosand J. Hemorrhage burden predicts recurrent intracerebral hemorrhage after lobar hemorrhage. *Stroke.* 2004;35:1415-1420
35. Jokinen H, Gouw AA, Madureira S, Ylikoski R, van Straaten EC, van der Flier WM, et al. Incident lacunes influence cognitive decline: The ladis study. *Neurology.* 2011;76:1872-1878
36. Smith EE, Schneider JA, Wardlaw JM, Greenberg SM. Cerebral microinfarcts: The invisible lesions. *Lancet Neurol.* 2012;11:272-282

37. Pantoni L. Leukoaraiosis: From an ancient term to an actual marker of poor prognosis. *Stroke*. 2008;39:1401-1403
38. De RJ. The human periventricular arterial blood supply and the anatomy of cerebral infarctions. *Eur.Neurol*. 1971;5:321-334
39. Verhaaren BF, Vernooij MW, de BR, Hofman A, Niessen WJ, van der Lugt A, et al. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population. *Hypertension*. 2013;61:1354-1359
40. Chiang MC, Barysheva M, Shattuck DW, Lee AD, Madsen SK, Avedissian C, et al. Genetics of brain fiber architecture and intellectual performance. *J.Neurosci*. 2009;29:2212-2224
41. Kochunov P, Glahn D, Winkler A, Duggirala R, Olvera RL, Cole S, et al. Analysis of genetic variability and whole genome linkage of whole-brain, subcortical, and ependymal hyperintense white matter volume. *Stroke*. 2009;40:3685-3690
42. Kochunov P, Glahn D, Lancaster J, Winkler A, Kent JW, Jr., Olvera RL, et al. Whole brain and regional hyperintense white matter volume and blood pressure: Overlap of genetic loci produced by bivariate, whole-genome linkage analyses. *Stroke*. 2010;41:2137-2142
43. Didion SP, Sigmund CD, Faraci FM. Impaired endothelial function in transgenic mice expressing both human renin and human angiotensinogen. *Stroke*. 2000;31:760-764
44. Capone C, Faraco G, Park L, Cao X, Davisson RL, Iadecola C. The cerebrovascular dysfunction induced by slow pressor doses of angiotensin ii precedes the development of hypertension. *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol*. 2011;300:H397-H407
45. Capone C, Faraco G, Peterson JR, Coleman C, Anrather J, Milner TA, et al. Central cardiovascular circuits contribute to the neurovascular dysfunction in angiotensin ii hypertension. *J.Neurosci*. 2012;32:4878-4886
46. Faraco G, Sugiyama Y, Lane D, Garcia-Bonilla L, Chang H, Santisteban MM, et al. Perivascular macrophages mediate the neurovascular and cognitive dysfunction associated with hypertension. *J Clin Invest*. 2016
47. Jennings JR, Muldoon MF, Ryan C, Price JC, Greer P, Sutton-Tyrrell K, et al. Reduced cerebral blood flow response and compensation among patients with untreated hypertension. *Neurology*. 2005;64:1358-1365
48. Delles C, Michelson G, Harazny J, Oehmer S, Hilgers KF, Schmieder RE. Impaired endothelial function of the retinal vasculature in hypertensive patients. *Stroke*. 2004;35:1289-1293
49. Charpie JR, Schreur KD, Papadopoulos SM, Webb RC. Acetylcholine induces contraction in vertebral arteries from treated hypertensive patients. *Clin.Exp.Hypertens*. 1996;18:87-99
50. Akinyemi R, Mukaetova-Ladinska E, Attems J, Attems J, Ihara M, Kalaria RN. Vascular risk factors and neurodegeneration in ageing related dementias: Alzheimer's disease and vascular dementia. *Curr.Alzheimer Res*. 2013
51. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: A 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension*. 1998;31:780-786
52. Swan GE, Carmelli D, Larue A. Systolic blood pressure tracking over 25 to 30 years and cognitive performance in older adults. *Stroke*. 1998;29:2334-2340
53. Roher AE, Kuo YM, Esh C, Knebel C, Weiss N, Kalback W, et al. Cortical and leptomenigeal cerebrovascular amyloid and white matter pathology in alzheimer's disease. *Mol.Med*. 2003;9:112-122
54. Beach TG, Wilson JR, Sue LI, Newell A, Poston M, Cisneros R, et al. Circle of willis atherosclerosis: Association with alzheimer's disease, neuritic plaques and neurofibrillary tangles. *Acta Neuropathol*. 2007;113:13-21
55. Yarchoan M, Xie SX, Kling MA, Toledo JB, Wolk DA, Lee EB, et al. Cerebrovascular atherosclerosis correlates with alzheimer pathology in neurodegenerative dementias. *Brain*. 2012;135:3749-3756
56. Rodrigue KM, Rieck JR, Kennedy KM, Devous MD, Diaz-Arrastia R, Park DC. Risk factors for beta-amyloid deposition in healthy aging: Vascular and genetic effects. *JAMA Neurol*. 2013;70:600-606
57. Petrovitch H, White LR, Izmirlian G, Ross GW, Havlik RJ, Markesbery W, et al. Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: The haas. Honolulu-asia aging study. *Neurobiol.Aging*. 2000;21:57-62
58. Skoog I, Gustafson D. Update on hypertension and alzheimer's disease. *Neurol.Res*. 2006;28:605-611
59. Gomis M, Sobrino T, Ois A, Millan M, Rodriguez-Campello A, Perez dIO, et al. Plasma beta-amyloid 1-40 is associated with the diffuse small vessel disease subtype. *Stroke*. 2009;40:3197-3201
60. Shah NS, Vidal JS, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, Tilley C, et al. Midlife blood pressure, plasma beta-amyloid, and the risk for alzheimer disease: The honolulu asia aging study. *Hypertension*. 2012;59:780-786
61. Gupta A, Iadecola C. Impaired abeta clearance: A potential link between atherosclerosis and alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 2015;7:115
62. Glodzik L, Mosconi L, Tsui W, de SS, Zinkowski R, Pirraglia E, et al. Alzheimer's disease markers, hypertension, and gray matter damage in normal elderly. *Neurobiol.Aging*. 2012;33:1215-1227
63. Gentile MT, Poulet R, Di PA, Cifelli G, Maffei A, Vecchione C, et al. Beta-amyloid deposition in brain is enhanced in mouse models of arterial hypertension. *Neurobiol.Aging*. 2009;30:222-228
64. Carnevale D, Mascio G, D'Andrea I, Fardella V, Bell RD, Branchi I, et al. Hypertension induces brain beta-amyloid accumulation, cognitive impairment, and memory deterioration through activation of receptor for advanced glycation end products in brain vasculature. *Hypertension*. 2012;60:188-197
65. Sun X, He G, Qing H, Zhou W, Dobie F, Cai F, et al. Hypoxia facilitates alzheimer's disease pathogenesis by up-regulating bace1 gene expression. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*. 2006;103:18727-18732
66. Tesco G, Koh YH, Kang EL, Cameron AN, Das S, Sena-Esteves M, et al. Depletion of gga3 stabilizes bace and enhances beta-secretase activity. *Neuron*. 2007;54:721-737
67. Diaz-Ruiz C, Wang J, Ksiazek-Reding H, Ho L, Qian X, Humala N, et al. Role of hypertension in aggravating abeta neuropathology of ad type and tau-mediated motor impairment. *Cardiovasc.Psychiatry Neurol*. 2009;2009:107286
68. Faraco G, Park L, Zhou P, Luo W, Paul SM, Anrather J, et al. Hypertension enhances abeta-induced neurovascular dysfunction, promotes beta-secretase activity, and leads to amyloidogenic processing of app. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36:241-252
69. Wang BW, Lu E, Mackenzie IR, Assaly M, Jacova C, Lee PE, et al. Multiple pathologies are common in alzheimer patients in clinical trials. *Can J Neurol Sci*. 2012;39:592-599

# Il consenso informato: storia e problemi valutativi nel soggetto con deficit cognitivo

Marci M.

UOC di Medicina Interna e Geriatria - Ospedale "San Giovanni Evangelista", Tivoli - ASL Roma 5

## RIASSUNTO

Il consenso informato è il risultato di un delicato processo di comunicazione medico-paziente necessario per l'autorizzazione da parte di quest'ultimo a qualsiasi intervento medico. Il geriatra, come ogni altro medico, si trova quotidianamente di fronte alla necessità di coinvolgere il paziente nella scelta del percorso diagnostico terapeutico ma la situazione si complica quando l'anziano è affetto da disturbi cognitivi. Il geriatra infatti ai fini del raggiungimento di un corretto consenso informato deve essere consapevole di numerosi aspetti che interferiranno sulla relazione medico paziente. La VGM (Valutazione Geriatrica Multidimensionale) è lo strumento che ci permette di valutare la persona anziana nell'interezza delle problematiche che spesso presenta per quanto riguarda lo stato cognitivo, il grado di autonomia, lo stato di salute fisico e mentale, il tono dell'umore, le condizioni socioeconomiche e il grado di scolarizzazione e di valutare disturbi specifici quali i deficit del visus, la sordità, lo stato di nutrizione, la continenza urinaria e fecale, l'equilibrio, l'andatura e il rischio di cadute. Nel raccogliere il consenso informato il geriatra può trovarsi in due situazioni limite: l'anziano con una buona funzione cognitiva che presenta le stesse problematiche del giovane adulto oppure l'anziano demente per il quale andrà nominato un amministratore di sostegno. Tuttavia gli anziani più frequentemente presentano vari gradi di deficit cognitivo da lieve a moderato e la raccolta del consenso informato diventa più complicata e delicata. Non è chiaro in che misura i disturbi cognitivi possano compromettere la capacità di scelta; negli ultimi anni l'attenzione dei ricercatori si è rivolta a cercare di validare strumenti che permettano di indagare nell'anziano con deficit cognitivo la capacità specifica di compiere una scelta. Il MacCAT-T (MacArthur Competence Assessment Tool for Treatment), l'ACED (Assessment of Capacity for Everyday Decision Making) e il CCTI (Capacity to Consent to Treatment Instrument) concordano nel dimostrare che i pazienti con deterioramento cognitivo lieve/moderato, pur deteriorando nella memoria e nell'apprendimento, conservano la capacità di compiere una scelta almeno fin quando non sviluppano demenza.

**Parole chiave:** consenso informato, decadimento cognitivo, demenza, valutazione multidimensionale geriatrica

## SUMMARY

*Achieving a moral informed consent from a patient is certainly no easy task for the physician, as an informed consent is not simply the acquisition of the patient's signature, but a real process based on dialogue between doctor and patient. This dialogue is particularly delicate in geriatric medicine. It is essential to provide appropriate and accessible information for each individual case in order to confirm patient comprehension. The Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) is a multidimensional multidisciplinary tool designed to evaluate an elder person's functional ability, physical health, cognition and mental health and socioenvironmental circumstances. In this context physicians deal with three different situations: patients with good cognitive functioning considered capable of handling their own healthcare, patients affected by dementia with a legal guardian and patients with various degrees of cognitive impairment. In the latter case achieving a correct informed consent is very difficult, because it is not clear how cognitive impairment may interfere with the capacity of decision making. In the last few years many Authors have been engaged in validating instruments for appreciating the decision making ability in the elderly with mild/moderate cognitive impairment, assessing the decision-making abilities of understanding, appreciation, reasoning and expressing a choice. The MacCAT-T (MacArthur Competence Assessment Tool for Treatment), the ACED (Assessment of Capacity for Everyday Decision Making) and the CCTI (Capacity to Consent to Treatment Instrument) show that patients with mild/moderate cognitive impairment, though fading in memory and understanding, retain the ability to make a choice.*

**Keywords:** informed consent, cognitive impairment, dementia, comprehensive geriatric assessment

## EVOLUZIONE E STORIA DEL CONSENSO INFORMATO NEL CORSO DEI SECOLI

Il consenso informato del paziente, rivolto alla legittimazione ed alla liceità dell'atto medico, merita una pro-

fonda riflessione sul concetto della autodeterminazione decisionale di chi necessita e richiede una prestazione medico-chirurgica; esso può essere definito come il diritto di questi di scegliere se accettare o meno procedure diagnostiche e/o terapeutiche tra quelle proposte, esprimendo così la sovranità dell'individuo sulla sua persona

rispetto alle iniziative di altri.

Già Platone intorno al 353 a.C. nel IV Libro delle Leggi scriveva (1): “a curare le malattie degli uomini liberi è il medico libero che segue il decorso della malattia, la inquadra fin dall’inizio secondo il giusto metodo, informa della diagnosi il malato e i suoi parenti ... egli non farà alcuna prescrizione prima di averlo in qualche modo convinto e cercherà di portare a termine la sua missione che è quella di risanarlo, ogni volta preparandolo e predisponendolo con un’opera di convincimento”.

Nei racconti di Arriano, Diodoro, Plutarco, Quinto Curzio, si racconta che Alessandro Magno a rischio di vita, autorizzò i suoi medici, dubbiosi a prestargli le cure, assicurando loro una sorta di immunità anche in caso di insuccesso (1).

Nel 1891 una direttiva del Ministro degli Interni Prussiano prevedeva che la sperimentazione del trattamento della tubercolosi con tubercolina non poteva essere effettuata sui carcerati senza averne acquisito un caposaldo fondamentale del “consenso informato” fu espresso nella sentenza del processo di Norimberga (ottobre 1947), denominato proprio Codice di Norimberga dove sono contenuti i principi essenziali che devono ispirare e guidare le sperimentazioni cliniche moralmente accettabili sull’uomo, ma anche i suoi diritti fondamentali (1). Nel Codice sopracitato è stato affermato che “il consenso volontario del soggetto è essenziale. Questo significa che la persona in questione deve avere capacità legale di dare il consenso, ossia deve essere in grado di esercitare il libero arbitrio senza l’intervento di alcun elemento coercitivo, inganno, costrizione, falsità. Deve avere sufficiente conoscenza e comprensione degli elementi della situazione in cui è coinvolto, tali da metterlo in posizione di prendere una decisione cosciente e illuminata. Quest’ultima condizione richiede che prima di accettare una decisione affermativa da parte del soggetto dell’esperimento lo si debba portare a conoscenza della natura, della durata e dello scopo dell’esperimento stesso; del metodo e dei mezzi con i quali sarà condotto; di tutte le complicazioni e rischi che si possono aspettare e degli effetti sulla salute o sulla persona che gli possono derivare dal sottoporsi all’intervento. Il dovere e la responsabilità di constatare la validità del consenso pesano su chiunque inizia, dirige o è implicato nell’esperimento”.

Nel 1957 la Corte Suprema dello Stato della California emise una sentenza passata alla storia (caso Salgo) che sancì espressamente: “il medico ha il dovere di comunicare al paziente ogni fatto che sia necessario a formare la base di un intelligent consent al trattamento proposto”. Nel caso specifico nella causa Salgo vs. Leland Stanford University, la Corte condannò la prestigiosa Università Californiana per i danni patiti da Martin Salgo, un pa-

ziente di 55 anni affetto da vasculopatia che, in seguito ad un’arteriografia, aveva riportato la paralisi permanente delle gambe. Il tribunale americano sentenziò la responsabilità dei medici perché, prima di eseguire l’esame, non avevano informato il paziente delle possibili complicazioni, poi effettivamente accadute, ledendo, in tal modo, il suo diritto ad essere compiutamente avvertito su tutti gli aspetti della propria malattia, i test diagnostici e le cure necessarie. Questa sentenza viene considerata, a giusta ragione, una pietra miliare nel cammino che ha portato il consenso informato ad affermarsi come una prassi destinata a rivoluzionare il tradizionale rapporto tra medico e malato (3).

Anche nel nuovo Codice di Deontologia Medica (4) approvato il 18 maggio 2014 si fa riferimento al consenso informato; l’obbligo di informare il paziente e di raccogliere il consenso, è parte integrante della prestazione sanitaria, con la conseguenza che la sua violazione determina una nullità della prestazione stessa. Nell’art. 33 si specifica che “Il medico garantisce alla persona assistita o al suo rappresentante legale un’informazione comprensibile ed esaustiva sulla prevenzione, sul percorso diagnostico, sulla diagnosi, sulla prognosi, sulla terapia e sulle eventuali alternative diagnostico terapeutiche, sui prevedibili rischi e complicanze, nonché sui comportamenti che il paziente dovrà osservare nel processo di cura. Il medico adegua la comunicazione alla capacità di comprensione della persona assistita o del suo rappresentante legale, corrispondendo a ogni richiesta di chiarimento, tenendo conto della sensibilità e reattività emotiva dei medesimi, in particolare in caso di prognosi gravi o infauste, senza escludere elementi di speranza. Il medico rispetta la necessaria riservatezza dell’informazione e la volontà della persona assistita di non essere informata o di delegare ad altro soggetto l’informazione, riportandola nella documentazione sanitaria”.

Ulteriore importante proclamazione del consenso informato è contenuta nella Convenzione per la protezione dei diritti dell’uomo e della dignità dell’essere umano, riguardo alle applicazioni della biologia e della medicina, firmata ad Oviedo il 4 aprile 1997. All’art. 5 della citata Convenzione si stabilisce che “Un intervento nel campo della salute non può essere effettuato se non dopo che la persona interessata abbia dato consenso libero ed informato. Questa persona riceve innanzitutto una informazione adeguata sullo scopo e sulla natura dell’intervento sulle sue conseguenze e i suoi rischi”(5). Altro riferimento normativo all’Istituto del consenso informato si ritrova anche nella Dichiarazione Universale sul genoma umano e i diritti umani, adottata dalla 29a Conferenza Generale dell’Unesco a Parigi l’11 novembre 1997. Al secondo comma dell’art. 5 così si dispone: “In tutti i casi sarà raccolto il consenso preliminare, li-

bero ed informato dell'interessato. Se quest'ultimo non è in grado di esprimerlo, il consenso o l'autorizzazione, guidati dal suo interesse superiore, saranno ottenuti conformemente alla legge"(5).

In ultimo una particolare attenzione merita la Carta dei diritti fondamentali dell'Unione Europea, approvata il 7 dicembre 2000 a Nizza nella quale all'art. 3 prevede: "...nell'ambito della medicina e della biologia devono essere in particolare rispettati: il consenso libero ed informato della persona interessata, secondo le modalità definite dalla legge..."(6).

In Italia non esiste ancora una disciplina organica in materia di consenso informato, anzi vi è spesso disinformazione, ma riferimenti sul consenso informato compaiono molto chiaramente in alcune norme che ne sanciscono l'obbligatorietà per alcune attività sanitarie. I fondamenti sono espressi nell'articolo 2 della nostra Costituzione, che tutela e promuove i diritti fondamentali della persona, e negli articoli 13 e 32 sempre della Costituzione, i quali stabiliscono, rispettivamente, che "La libertà personale è inviolabile..." e che "La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti. Nessuno può essere obbligato ad un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana".

Tale principio è stato successivamente affermato anche nell'ambito della Legge istitutiva del Servizio Sanitario Nazionale n° 833/78 all'art. 33 nel quale si afferma: "Gli accertamenti ed i trattamenti sanitari sono di norma volontari. Nei casi di cui alla presente legge e in quelli espressamente previsti da leggi dello Stato possono essere disposti dall'autorità sanitaria accertamenti e trattamenti sanitari obbligatori, secondo l'articolo 32 della Costituzione, nel rispetto della dignità della persona e dei diritti civili e politici..."

Quanto detto sopra sta quindi a significare che l'elemento fondamentale del rapporto intercorrente fra medico e paziente è il consenso e questo deve essere chiaramente manifestato dal paziente prima della esecuzione di qualsiasi procedura diagnostica o trattamento terapeutico sia di tipo medico che chirurgico; appare chiaro che per procedure e terapie di piccola entità il consenso è sottinteso nel momento in cui lo stesso paziente si rivolge spontaneamente al sanitario. Il consenso all'atto medico non ha solo rilevanza contrattuale per la prestazione d'opera, ma è imprescindibile per la legittimità stessa delle procedure adottate dal medico; dalla sua violazione consegue che l'atto medico effettuato senza acquisirne il consenso è nullo configurando conseguentemente sia una responsabilità disciplinare, sia una responsabilità penale e civile.

In Italia un caso eclatante è rappresentato dalla sentenza di condanna per il reato di omicidio preterintenzionale inflitta dalla Corte di Assise di Firenze in data 18 ottobre 1990 (confermata dalla V sezione della Cassazione penale n. 699 del 21.4.1992) ad un chirurgo fiorentino (caso Massimo) che aveva sottoposto un'anziana paziente ad un intervento chirurgico demolitivo (resezione addomino-perineale con l'allestimento di colostomia sinistra) non concordato né consentito ed in completa assenza di necessità ed urgenza terapeutica in grado di giustificarlo. Nella sentenza di primo grado si legge: "... senza minimamente curarsi dei limiti del consenso ricevuto, senza che si fosse verificata alcuna situazione di emergenza, senza che la situazione clinica della paziente lo rendesse in alcun modo necessario, non solo non decise di sospendere l'intervento, ma, all'opposto, senza esitazione alcuna e senza consultarsi minimamente con gli altri membri dell'équipe, praticò alla paziente un intervento che non solo ella non aveva consentito ma che era chiaramente contro la volontà di lei..."(7).

Nel marzo 2001 la IV Sezione Penale della Suprema Corte (Sentenza Barese) ha posto limiti più ristretti alla possibilità di ipotizzare la fattispecie dell'omicidio preterintenzionale e, pur non escludendola in assoluto (per es. nei casi in cui la morte consegua ad una mutilazione procurata in assenza di qualsiasi necessità o di menomazione inferta per scopi esclusivamente scientifici), richiede, perché possa ritenersi verificata questa ipotesi, l'accertamento dell'esistenza di un dolo dell'agente che possa essere qualificato dolo diretto, e non solo eventuale, e intenzionalmente orientato a provocare la lesione dell'integrità fisica del paziente; in mancanza il delitto può essere ritenuto colposo ove ne sussistano i presupposti (8).

## **CARATTERISTICHE DEL CONSENSO INFORMATO**

Il consenso informato costituisce quindi il presupposto fondamentale per la liceità di qualsiasi atto medico; esso deve essere necessariamente personale e rilasciato esclusivamente dal soggetto interessato, senza possibilità di sostituzione della sua volontà, ad eccezione di casi specifici che di seguito verranno riportati. La base giuridica è fondata da due elementi ben distinti; il primo è rappresentato dall'obbligo del medico di informare il paziente, il secondo dal diritto del paziente di esprimere la propria volontà in merito alle procedure diagnosticoterapeutiche a cui viene sottoposto.

## **MODALITÀ DI ACQUISIZIONE DEL CONSENSO INFORMATO**

L'elemento chiave, imprescindibile per l'acquisizione del consenso informato, è rappresentato dalla comunicazione al paziente, di informazioni che lo mettano al

corrente in modo chiaro, semplice ed esaustivo su ciò che l'atto medico richiede. In sostanza, la comunicazione delinea il momento fondamentale e più significativo dell'atto; questi, pertanto non andrà interpretato in modo riduzionistico come mera sottoscrizione di un modulo cartaceo, magari lasciato semplicemente sul comodino del paziente, ma va attuato come processo strutturato composto da più fasi. La prassi che tende a ridurre il consenso informato a una sorta di semplice firma su un modulo prestampato per accettazione di una qualsivoglia procedura diagnostico-terapeutica, appare estremamente scorretta, non escludendo il medico dalla sue responsabilità; questa modalità può ritenersi accettabile e utile ma a condizione che la si intenda finalizzata unicamente a documentare che un consenso sia stato prestato.

La stessa Corte Suprema ha di recente stabilito (2008) che l'obbligo di informazione non può ritenersi assolto mediante la semplice sottoscrizione... "di un generico e non meglio precisato apposito modulo, dovendo la stregua di quanto sopra rilevato disposto risultare per converso acclarato con certezza che il paziente sia stato dal medico reso previamente edotto sulle specifiche modalità dell'intervento, dei relativi rischi, delle possibili complicazioni"(9).

Una volta messa in evidenza l'importanza del colloquio con il paziente, va sottolineato che il medico deve impiegare un linguaggio adatto al livello culturale e di istruzione del soggetto, in ragione delle condizioni personali del paziente, del suo stato emotivo; soprattutto il linguaggio utilizzato dovrà essere chiaro e semplice eliminando per quanto possibile la terminologia tecnica, facendo vivere al paziente il bisogno di informazione con tranquillità; il livello culturale del paziente può incidere sulle modalità dell'informazione, la quale deve essere pertanto sempre adeguata, con l'adozione di un linguaggio che tenga conto del suo particolare stato soggettivo e del grado delle conoscenze specifiche di cui dispone.

Anche qui un doveroso richiamo all'art. 33 del Codice Deontologico nel quale si raccomanda: "Il medico deve fornire al paziente la più idonea informazione sulla diagnosi, sulla prognosi, sulle prospettive e le eventuali alternative diagnostico-terapeutiche e sulle prevedibili conseguenze delle scelte operate. Il medico dovrà comunicare con il soggetto tenendo conto delle sue capacità di comprensione, al fine di promuoverne la massima partecipazione alle scelte decisionali e l'adesione alle proposte diagnostico-terapeutiche. Ogni ulteriore richiesta di informazione da parte del paziente deve essere soddisfatta. Il medico deve, altresì, soddisfare le richieste di informazione del cittadino in tema di prevenzione. Le informazioni riguardanti prognosi gravi o infauste o

tali da poter procurare preoccupazione e sofferenza alla persona, devono essere fornite con prudenza, usando terminologie non traumatizzanti e senza escludere elementi di speranza. La documentata volontà della persona assistita di non essere informata o di delegare ad altro soggetto l'informazione deve essere rispettata".

### **IL CONSENSO DEVE ESSERE PERSONALE**

Il consenso è un atto strettamente personale mediante il quale il soggetto non solo dispone della sua salute, ma esprime anche la sua personalità ed esercita il suo diritto di essere costituzionalmente Uomo, senza che possano intervenire meccanismi di sostituzione della sua volontà, con quella per esempio dei familiari. A quanto affermato va aggiunto inoltre che esso è riservato.

### **IL CONSENSO DEVE ESSERE LIBERO**

Il consenso deve essenzialmente essere libero; ossia non deve essere il frutto di inganni o coercizioni e soprattutto i familiari ed il medico devono astenersi da condizionamenti di tipo non clinico-terapeutico, ideologici, lucrativi, di prestigio scientifico o statistico.

### **IL CONSENSO DEVE ESSERE SPECIFICO**

Altro requisito richiesto per validità del consenso è la sua specificità; in altri termini deve essere espresso con preciso riferimento alla procedura diagnostica e/o terapeutica prospettata al paziente; ne deriva che un intervento diverso da quello consentito non è legittimato ed è quindi illecito, salvo il caso in cui venga a configurarsi una situazione d'urgenza.

### **IL CONSENSO DEVE ESSERE ATTUALE**

Caratteristica importante del consenso è rappresentata dalla attualità, requisito che esige, una rapida consecutio tra l'informazione data al paziente, il suo consenso e l'esecuzione del trattamento medico, poiché con il trascorrere del tempo sono probabili i cambiamenti di opinione.

Il requisito dell'attualità del consenso esige che il medico, allorché sia trascorso un lasso di tempo apprezzabile dalla manifestazione del consenso al momento in cui deve essere effettuato il trattamento programmato, si adoperi per ottenere un ulteriore assenso del paziente, anche mediante una ripetizione dell'informazione. Il requisito della qualità deve intendersi, altresì, come necessità che il consenso si riferisca ad una situazione presente e non futura, poiché altro è esprimere una volontà positiva o negativa circa un determinato trattamento in un momento in cui la patologia sia soltanto una mera eventualità, (futura ed incerta), altro è farlo in un contesto nel quale le paure e le emozioni si fanno reali.



## IL RIFIUTO DELLE CURE MEDICHE

Il rifiuto delle cure diviene un vero problema nel momento in cui la terapia proposta risulti essenziale al fine di prevenire lesioni fisiche o addirittura la sopravvivenza del soggetto; va però tenuto conto che nessun trattamento sanitario può essere obbligatoriamente effettuato in nome della salvaguardia di un interesse collettivo alla salute, se lo stesso non si riveli vantaggioso per colui che vi è sottoposto (10).

In tale contesto rientra anche il diritto di rifiutare le cure, di lasciar progredire la malattia in modo naturale anche se la stessa possa condurre a morte. Il medico si viene a trovare in una situazione disagiata rendendosi necessarie, perciò, alcune considerazioni sui requisiti necessari affinché il rifiuto possa considerarsi valido. Infatti, nel caso di dissenso al trattamento sanitario, il paziente deve essere consapevole oltretutto informato dei rischi e dei benefici non solo della terapia proposta e rifiutata ma anche di quelli conseguenti alla sua mancata esecuzione. In sostanza il medico provvederà ad informare il paziente, come di consueto, in merito alla diagnosi, alle procedure terapeutiche praticabili, illustrando sia i rischi che i benefici di ognuna, oltre la prognosi; solo successivamente al possibile rifiuto del paziente scatterà il dovere del medico di spiegare al soggetto le conseguenze di quella scelta. A tal proposito sempre l'art. 35 del Codice di deontologia medica fra l'altro così cita: "...in presenza di documentato rifiuto di persona capace, il medico deve desistere dai conseguenti atti diagnostici e/o curativi, non essendo consentito alcun trattamento medico contro la volontà della persona".

Va comunque riferito in conclusione che non è possibile ritenere in qualche modo responsabile il medico di quanto accaduto al paziente dopo che egli ha espresso il rifiuto ad una procedura medica, perché la posizione di garanzia che normalmente riveste il sanitario nei confronti di chi si affida alle sue cure viene, in questo caso, disattivata dal dissenso stesso. La responsabilità per omissione che deriva dal disposto dell'articolo 40 del codice penale, infatti, si evidenzia soltanto in presenza di un obbligo giuridico di impedimento che nelle ipotesi descritte non è assolutamente ravvisato. Al contrario si deve tener conto che, nel caso in cui il medico non rispettasse la volontà del paziente e praticasse di forza il trattamento incorrerebbe senz'altro nel reato di violenza privata previsto dall'articolo 610 del codice penale (11). Caso emblematico è rappresentato dal "caso Welby" quando il GUP del Tribunale di Roma ha pronunciato la sentenza di non luogo a procedere nei confronti del medico, in quanto il paziente ha rifiutato categoricamente il trattamento sanitario che lo manteneva in vita ed il medico non ha fatto altro che adempiere ad un dovere imposto dall'ordinamento (12).

## IL RIFIUTO DELLE TRASFUSIONI DA PARTE DEI TESTIMONI DI GEOVA

I credenti di questa Religione manifestano una ferma opposizione a ricevere trasfusioni di sangue o emoderivati sebbene indispensabili per la vita; costoro, non acconsentono neppure in caso di procedure chirurgiche programmate quand'anche si utilizzi un substrato biologico precedentemente raccolto e depositato in una banca. Proprio allo scopo di prevenire la somministrazione di emoderivati in momenti di incoscienza, nei quali non sarebbe possibile esprimere un rifiuto alla cura, i soggetti in questione risultano muniti di un cartellino su cui è scritta la frase "niente sangue" a dimostrazione dell'appartenenza a quel credo religioso. Di fronte al rifiuto del soggetto che ha le caratteristiche precedentemente enunciate (personale, libero, specifico, attuale), il medico deve astenersi dal praticare la somministrazione, pena il concreto rischio di incorrere in responsabilità civile e violenza privata in ambito penale.

Diversa è la condizione in cui il paziente versa in stato di incoscienza, e non sia in quel momento in grado di manifestare un consenso espresso, attuale ed informato. Sulla questione è di recente intervenuta la Suprema Corte che ha affrontato il problema stabilendo che, nell'ipotesi di pericolo grave ed immediato per la vita del paziente, il dissenso del medesimo deve essere oggetto di manifestazione espressa, inequivoca, attuale, informata: "...esso deve, cioè, esprimere una volontà non astrattamente ipotetica ma concretamente accertata; un'intenzione non meramente programmatica ma affatto specifica, una cognizione dei fatti non solamente ideologica, ma frutto di informazioni specifiche in ordine alla propria situazione sanitaria; un giudizio e non una precomprensione; in definitiva, un dissenso deve seguire e non precedere l'informazione avente oggetto la rappresentazione di un pericolo di vita imminente e non altrimenti evitabile, un dissenso deve essere attuale e non preventivo (13). Si tratterebbe di una manifestazione di volontà di matrice soltanto ideologica, dal momento che una cosa è affermare la propria contrarietà alle trasfusioni di sangue quando si gode di perfetta salute, altro è assumere la medesima determinazione nel caso in cui sia a repentaglio la vita e la trasfusione stessa risulti indispensabile.

In sostanza di fronte ad un paziente Testimone di Geova, il medico può trovarsi di fronte ad una situazione paradossale, poiché se omette il suo intervento, rischia un procedimento penale che può configurarsi fino all'omicidio doloso, mentre se interviene, rischia un procedimento per violenza privata (art. 610 c.p.), oppure una condanna risarcitoria in sede civile. Sulla base di quanto sopra riportato si può concludere che nel momento in cui il medico effettua una trasfusione di sangue ad un

paziente in stato d'incoscienza, ma che fino a pochi momenti prima aveva formulato un esplicito dissenso, il reato è quello di violenza privata, mentre se il medico interviene con una terapia salvavita (in stato di necessità) in un paziente che aveva espresso il suo dissenso, ma che non ha potuto confermare con una ragionevole attualità, non sembra applicabile alcuna ipotesi di reato (14). Va inoltre precisato che, seppure nel caso specifico il consenso dei familiari può assumere una notevole rilevanza di ordine morale, non è comunque giuridicamente valido e non esonera in nessun caso il medico da eventuali responsabilità.

### **REVOCA DEL CONSENSO INFORMATO**

In ogni momento vi è la possibilità di revocare il consenso già prestato al trattamento sanitario proposto purché possieda il requisito dell'attualità; questo principio è espressivo della libertà e della dignità della persona; a tal riguardo anche nell'art. 5 della Convenzione di Oviedo si dispone: "La persona interessata può in qualsiasi momento, liberamente ritirare il proprio consenso"(4).

### **PROBLEMATICHE PARTICOLARI**

#### **Il paziente incapace di intendere e di volere: l'interdetto**

Il paziente maggiorenne per il quale il giudice abbia dichiarato l'interdizione per infermità mentale, è rappresentato legalmente dal tutore nominato dallo stesso magistrato. Quindi il tutore ha titolo per esprimere il consenso alle prestazioni sanitarie nell'interesse della persona assistita. In ogni caso il medico deve cercare di far comprendere la situazione anche al paziente oggetto di tutela, nei limiti in cui ciò sia possibile. Complessa appare la situazione nella quale il tutore del soggetto in stato vegetativo già interdetto decide di interrompere le cure che tengono in vita il paziente (vedasi caso Eluana Englaro).

#### **Il paziente sottoposto ad amministrazione di sostegno**

Il paziente maggiorenne affetto da una infermità che si trovi nell'impossibilità, anche parziale o momentanea, di provvedere ai propri interessi, può essere affiancato da un amministratore di sostegno nominato dal giudice; in questo caso l'amministratore di sostegno non si sostituisce al paziente come nell'interdizione, ma lo supporta e lo affianca.

Nel provvedimento di nomina dell'amministratore di sostegno, il giudice individua quali siano i poteri dell'amministratore ed è opportuno che il medico acquisisca il provvedimento del giudice onde verificare se viene citato anche il consenso informato; nel caso questo non fosse riportato, il paziente è l'unico soggetto in grado di prestare il consenso. In questi casi, se dovesse emergere un contrasto fra la volontà del paziente e quella dell'am-

ministratore di sostegno, il medico dovrebbe sollecitare un pronunciamento del giudice tutelare per dirimere la problematica.

#### **Il paziente temporaneamente incapace**

Il paziente maggiorenne, che normalmente è capace di intendere e di volere, può trovarsi in una momentanea situazione di incapacità perché privo in tutto o in parte di autonomia decisionale o incapace di esprimere la propria volontà. Questo può succedere, per esempio, in caso di abuso di alcool, di sostanze stupefacenti o per un temporaneo stato di incoscienza secondario per esempio a trauma cranico; nel caso specifico il paziente non è sostituito nelle sue decisioni da nessun tutore, né affiancato da nessun amministratore di sostegno; il sanitario che lo ha in cura prende decisioni autonomamente per il bene del soggetto.

Di fronte ad un caso di necessità il medico è autorizzato a prestare le cure indispensabili e indifferibili, anche senza aver raccolto il consenso, attuando gradatamente il trattamento terapeutico in modo da portare il paziente verso un miglioramento clinico e conseguentemente ad una capacità decisionale; in pratica in questi casi il medico raccoglie un "consenso in progress". Se questi tentativi non hanno successo e l'incapacità non regredisce ma anzi persiste, il medico, previo colloquio con i familiari dell'assistito, potrà adire all'autorità giudiziaria chiedendo la nomina di un amministratore di sostegno o altri eventuali provvedimenti a tutela del paziente (15).

#### **Il paziente con deficit cognitivo permanente e valutazione clinica**

Al giorno d'oggi, con l'avanzare dell'età, il medico si trova nella pratica clinica quotidiana di fronte a problematiche che richiedono la partecipazione del paziente. Raccogliere un consenso informato che sia etico, personale ed attuale non è certo compito semplice e la situazione si complica quando il paziente che deve esprimere la propria decisione in merito al trattamento è un soggetto anziano con disturbi cognitivi.

Il consenso informato o meglio l'informazione per il consenso è un delicato processo di comunicazione medico-paziente necessario per l'autorizzazione da parte di quest'ultimo a qualsiasi intervento medico; sicché, la forza di questa relazione è determinante nel raggiungimento di un efficace atto concordato.

L'autonomia decisionale del paziente è indiscutibile, ma la malattia interferisce sulla libertà di scelta generando ansia e paura e in questo caso la non interferenza da parte del medico sarebbe un errore e accrescerebbe la solitudine in particolare nell'anziano; di contro un atteggiamento paternalistico tradizionale, nel quale la decisione viene presa unicamente dal medico, non sarebbe appropriato.

In termini pratici il consenso informato non è una pro-

cedura che si conclude con la raccolta di una firma su un semplice modulo, come si è precedentemente sottolineato, ma un percorso reale basato sull'informazione da parte del medico, sulla elaborazione autonoma dell'informazione da parte del soggetto ed infine sulla capacità di quest'ultimo di scegliere. Questo dialogo è particolarmente delicato nell'anziano, specie se affetto da decadimento dello stato cognitivo perché, mentre i soggetti adulti sono generalmente ritenuti capaci di esprimere la loro volontà, ciò non sempre avviene con gli anziani che debbono comunque essere trattati con il medesimo rispetto (16).

Il geriatra, più che ogni altro specialista, ai fini di un buon dialogo, deve comprendere, oltre alle problematiche cliniche, una serie di altri aspetti che interferiranno sulla relazione medico paziente e sul percorso diagnostico e terapeutico.

La VGM (Valutazione Geriatrica Multidimensionale) è lo strumento che ci permette di valutare la persona anziana in maniera olistica: lo stato cognitivo, il grado di autonomia, lo stato di salute fisico e mentale, il tono dell'umore, le condizioni socioeconomiche; è possibile inoltre valutare altri disturbi specifici quali i deficit del visus, dell'udito, lo stato di nutrizione, la continenza urinaria e fecale, l'equilibrio e l'andatura ed il grado di scolarizzazione, ci forniscono informazioni utili per la diagnosi clinica, il trattamento, la compliance e l'aderenza alle cure.

La VGM si avvale di numerosi strumenti validati; nel nostro paese utilizziamo, oltre la raccolta dei dati anamnestici di carattere clinico e sociale, almeno 4 o 5 test di relativa rapida somministrazione (15/20 minuti): il Mini Mental State Examination (MMSE) per la valutazione dello stato cognitivo, la Geriatric Depression Scale (GDS) per la valutazione del tono dell'umore, l'Activities of Daily Living (ADL) e l'Instrumental Daily Living (IADL) per la valutazione dell'autonomia nelle attività basilari e strumentali della vita quotidiana, la Scala di Tinetti per la valutazione dell'equilibrio, dell'andatura e del rischio di caduta. A questi test basilari e fondamentali se ne possono aggiungere numerosi altri specifici scelti in base alle problematiche emerse (17).

Attraverso questa metodologia il medico è in grado, non solo di svelare un deficit cognitivo iniziale, ma di comprenderne il grado, parametri questi fondamentali per valutare il grado di comprensione dell'informazione, la possibilità della elaborazione del soggetto e l'attitudine a rilasciare il consenso in piena libertà ed autonomia.

Nella comune pratica clinica il geriatra può ritrovarsi di fronte ad una delle seguenti tre situazioni principali: l'anziano con una buona funzione cognitiva, l'anziano con deficit cognitivo di vario grado, l'anziano affetto da demenza grave.

Nel primo caso la raccolta del consenso informato non dovrebbe presentare problematiche aggiuntive rispetto al giovane adulto e il medico dovrebbe prospettare le stesse opzioni di cure prescindendo dall'età del paziente, supportandolo ma lasciandolo in piena autonomia di scelta.

Tuttavia alcuni studi dimostrano una scarsa partecipazione dell'anziano con buona funzione cognitiva nel prendere parte alla scelta terapeutica se paragonato con il soggetto giovane adulto; spesso preferisce consigliarsi con i propri familiari. (18)

Nel caso del paziente demente grave andrà nominato da parte del magistrato un amministratore di sostegno per affiancare il paziente nella decisione con piena delega sulla gestione della salute del soggetto interessato.

Nei casi più frequenti in cui gli anziani presentino vari gradi di deficit cognitivo da lieve a moderato, la raccolta del consenso informato diventa una questione ancor più complicata e delicata. Il medico non deve lasciare che il paziente sia sopraffatto dai familiari nelle decisioni non avendo questi ultimi alcun potere decisionale; potrà informare e condividere con i familiari il percorso clinico e le scelte terapeutiche da intraprendere ma il potere decisionale rimane unicamente del paziente. In questi casi il dialogo medico-paziente è basilare, ma il medico ancor prima di pensare a raccogliere il consenso, dovrà capire per ogni singolo individuo se questo è in grado di ricevere l'informazione, elaborarla e prendere una autonoma e libera decisione (19).

In alcuni studi è stato dimostrato che la VGM somministrata ad anziani oncologici è stata di ausilio non solo per la scelta del trattamento più idoneo, ma si è anche rivelata un predittore prognostico (20). Altri studi hanno riportato che sebbene la VGM e soprattutto il MMSE e altri strumenti quali il Clock Drawing Test, il Mini Cog etc. siano molto efficaci nel diagnosticare la demenza e vari gradi di deficit cognitivo, non si sono dimostrati utili nell'identificare e prevedere la capacità dell'anziano nel compiere una scelta.

Non essendo chiaro in che misura i disturbi cognitivi possano compromettere la capacità delle persone di prendere parte alla scelta terapeutica, negli ultimi anni l'attenzione dei ricercatori si è rivolta a queste problematiche (21).

Recenti studi hanno cercato di validare strumenti che permettano di indagare nell'anziano con deficit cognitivo, la capacità specifica di compiere una scelta, infatti nella pratica geriatrica e soprattutto per i pazienti degenti nei reparti di oncologia e rianimazione, avere dei parametri per giudicare queste capacità diventa indispensabile (22).

Uno strumento in uso da diversi anni, soprattutto per i pazienti affetti da malattie mentali è il MacArthur Com-

petence Assessment Tool for Treatment (MacCAT-T); trattasi di una intervista a 22 items strutturata per la valutazione preventiva della capacità di giudicare, che utilizza un formato a vignette e domande per la misurazione di tre abilità: comprensione, ragionamento e apprezzamento (23).

In uno studio condotto da Lai J.M. et al. è stato dimostrato la validità di un altro strumento l'ACED (Assessment of Capacity for Everyday Decision Making) rivolto espressamente all'anziano. Lo scopo dello strumento è stato quello di valutare la capacità di questi pazienti di prendere una decisione e quindi di poter rifiutare l'assistenza. L'ACED utilizza un sistema di intervista semistrutturata per indagare le abilità di apprendimento, apprezzamento, ragionamento ed espressione di una scelta (24).

I risultati ottenuti con l'ACED sono stati paragonati a quelli ottenuti con il MacCAT-Toll. Lo strumento si è dimostrato valido nel predire le capacità di apprendimento, ragionamento e apprezzamento nell'anziano con deterioramento cognitivo e ha dimostrato di avere anche un forte grado di correlazione con il MacCAT-Tool. Lo studio ha messo in evidenza come i soggetti con deterioramento cognitivo lieve/moderato, seppure manifestino disturbi di memoria e concentrazione, siano in grado di apprendere ragionare e scegliere.

Altro strumento utilizzato è il CCTI (Capacity to Consent to Treatment Instrument) strutturato in due vignette che presentano un problema medico ipotetico e due alternative di trattamento associate a rischi e benefici. Le vignette vengono presentate in forma scritta ed orale. Lo studio prospettico condotto con questo strumento da Okonkwo et al. ha dimostrato che pazienti con deterioramento cognitivo lieve/moderato sono in grado di prendere una decisione circa il trattamento proposto (25).

Oltre a questi aspetti alcuni Autori sottolineano come la scelta dipenda anche dall'etica personale e sostengono che, al di là di qualsiasi condizione fisiopatologica, quello che spinge ognuno di noi a compiere una scelta piuttosto che un'altra rispetto ad una stessa problematica è fortemente influenzato, oltre che dal nostro vissuto e dalle nostre emozioni e sofferenze, soprattutto dai valori e credenze di tutta la vita. Allo stato attuale uno strumento che tenga conto di queste variabili è in fase di ricerca (26).

Con l'allungarsi dell'aspettativa di vita, ma soprattutto con l'aumentare del numero di anziani disabili e con deterioramento cognitivo si sta diffondendo il desiderio di depositare un proprio testamento biologico. Il testamento biologico è una dichiarazione anticipata di trattamento. Allo stato attuale in Italia non esiste una legge in merito, ma è esplicito nelle caratteristiche del consenso informato che questo debba essere, oltre che etico

e personale, anche attuale.

In Germania dal 2009 qualsiasi soggetto maggiorenne può predisporre per iscritto il consenso o rifiuto a sottoporsi a cure o interventi nel caso non fosse più in grado di dare il proprio consenso quando si troverà ad averne bisogno. In Inghilterra dal 2005 si può rilasciare una dichiarazione anticipata sul trattamento o la nomina di un caregiver. La legge statunitense permette di rilasciare un living will specificando se si vuole essere tenuti in vita con supporti artificiali.

In Italia ad oggi a causa di una carenza legislativa, la relazione medico-paziente rimane il punto chiave e non definito dal punto di vista normativo per una gestione ottimale delle cure mediche anche di fronte al soggetto con deterioramento cognitivo.

All'inizio del 2016 la Commissione Affari sociali ha iniziato a discutere un testo base in materia di consenso informato e di dichiarazioni di volontà anticipate nei trattamenti sanitari; trattasi più specificatamente del testamento biologico, ovvero, della cosiddetta DAT (Dichiarazione Anticipata di Trattamento), in cui il soggetto adulto capace di intendere e di volere indica la propria volontà in merito ai trattamenti sanitari e di cura, inclusa la nutrizione artificiale, che si può rifiutare o a cui si può rinunciare, in previsione di un'eventuale futura perdita irreversibile della propria capacità di intendere e di volere, nonché le eventuali disposizioni relative alla donazione del proprio corpo post-mortem, alla donazione di organi e alle modalità di sepoltura e di assistenza religiosa. Tale progetto è ancora in discussione nelle sedi parlamentari e quindi non in vigore.

Il colloquio clinico rimane quindi, al momento che si scrive, il cardine fondamentale e necessario prima di sottoporre il paziente a qualsiasi procedura a fini diagnostici e terapeutici durante il quale devono essere discussi i rischi ed i benefici nel ricevere o rifiutare un determinato trattamento o procedura diagnostica, quindi possono essere condivisi con i familiari ed il caregiver. Questa procedura deve essere posta alla base di una decisione medico paziente condivisa.

Nel caso quindi di pazienti anziani con seri problemi cognitivi in cui è presente uno stato di incapacità decisionale persistente o permanente, il medico, previo colloquio coi familiari dell'assistito, potrà adire l'autorità giudiziaria per richiedere la nomina di un'amministrazione di sostegno o altri eventuali provvedimenti a tutela del paziente.

## LO STATO DI NECESSITÀ

Ricorre lo stato di necessità quando il medico di fronte ad un soggetto incapace di prestare consenso, si trova a dover agire, in presenza di un attuale e possibile grave danno alla persona e l'intervento che effettua è propor-

zionale al pericolo che intende scongiurare. In questo caso il medico è autorizzato, anche senza alcun consenso, a compiere tutti gli atti che ritiene non procrastinabili e necessari in modo specifico per superare quel pericolo e quel rischio. Superato lo stato di necessità, per le successive prestazioni sanitarie occorre acquisire il consenso del paziente se questo riacquista la capacità di intendere e di volere. Se viceversa il paziente non recupera la propria autonomia di giudizio, vale la regola già descritta a proposito dell'incapacità temporanea che persiste e cioè la possibilità di adire all'autorità giudiziaria.

### **IL RUOLO DEI FAMILIARI NELLA MANIFESTAZIONE DEL CONSENSO**

In presenza di paziente maggiorenne capace di intendere e di volere, solo a lui spetta il diritto di esprimere o meno il consenso all'atto medico. I familiari, quindi, non hanno alcun ruolo, a meno che il paziente stesso non lo riconosca. Ciò può accadere quando il paziente, per suo legittimo convincimento, non vuole conoscere niente della sua malattia e delega un proprio congiunto a ricevere le informazioni sul suo stato di salute. In questi casi il medico deve rispettare le decisioni quindi fornire l'informativa al familiare indicato dal paziente stesso, ferma restando la raccolta del consenso dal diretto interessato.

### **CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE SUL "CONSENSO INFORMATO"**

Al giorno d'oggi il consenso informato costituisce quindi un momento imprescindibile dell'attività medica: esso rappresenta l'accettazione che il paziente esprime a un determinato trattamento sanitario, in maniera libera (e non mediata dai familiari), dopo essere stato informato sulle modalità di esecuzione, sui benefici, sugli effetti collaterali, sui rischi ragionevolmente prevedibili e sull'esistenza delle eventuali alternative terapeutiche. La persona cosciente e capace, bisognosa di cure mediche, non può essere sottoposta passivamente a qualsiasi trattamento sanitario; ogni singolo accertamento diagnostico, ogni singola terapia, qualsivoglia intervento medico non potrà essere effettuato se non con il valido consenso della persona interessata, dopo essere stata adeguatamente informata, onde possa valutare il trattamento cui sarà sottoposta e i rischi che da tale trattamento potrebbero derivare e, eventualmente, scegliere trattamenti diagnostico-terapeutici alternativi. Ne deriva che il medico non è legittimato ad agire, se non in presenza di una esplicita o implicita (nei casi di routine, anche se il presunto può non essere implicito) manifestazione di volontà del paziente che si affida alla sua opera professionale; viene fatta eccezione nei casi in cui il paziente non sia in grado di comprendere e versarsi in

pericolo di vita.

In caso di minore o incapace il consenso viene esercitato da chi ha la potestà tutoria ovvero in determinati casi dal giudice (genitori del minore che si oppongono ad un determinato trattamento senza il quale il paziente potrebbe venire a morte come nel caso dei testimoni di Geova che si oppongono all'emotrasfusione). Dovere del medico è dunque il rispetto della dignità, della volontà, della libertà del paziente con la rinuncia ad ogni atteggiamento autoritario, nell'intento di rendere il paziente partecipe, quanto più possibile, alla tutela della sua salute. Una diversa condotta potrebbe far incorrere il medico nelle sanzioni previste per colui che commette i reati di lesione personale e di violenza privata.

La omissione di un consenso scritto, come prova certa, (la previsione scritta del consenso non è obbligatoria se non per trasfusione di sangue o emoderivati, per la sperimentazione clinica e per la manipolazione dei dati sensibili, per i trapianti, nei trattamenti radianti e, in particolare, per gli accertamenti HIV), oppure i consensi generici e incompleti possono diventare, in caso di insuccesso o di complicazioni gravi, strumento giudiziario contro il medico: in mancanza di prove documentali perché il consenso è stato ottenuto solo oralmente oppure nei casi di un consenso troppo generico il medico è destinato a soccombere alla esigenza delle norme e alla severità della giurisprudenza.

Ci si augura quindi che il Legislatore prenda in rapida e seria considerazione e soprattutto una dignitosa conclusione in una materia irta di incognite e non scevra di vuoti normativi.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Mallardi V.: Le origini del consenso informato. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2005; 25: 312-327.
2. Corbellini G.: (Sito web [http://www.giustizia.roma.it/appello.it/form\\_conv\\_didattico/Relazione%20Prof.%20Corbellini.pdf](http://www.giustizia.roma.it/appello.it/form_conv_didattico/Relazione%20Prof.%20Corbellini.pdf)).
3. Salgo O. citato in: Callipari N.: Il consenso informato nel contratto di assistenza sanitaria, p. 13. Giuffrè Editore. Milano, 2012.
4. Codice di Deontologia Medica 2014, con modifica Art. 56 del 19/5/2016. Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli odontoiatri. <https://portale.fnomceo.it/fnomceo/showArticolo.2puntOT?id=115184>.
5. Convenzione di Oviedo. Consiglio d'Europa - Ufficio Trattati.  
(Sito web: <http://conventions.coe.int/Treaty/ita/Treaties/Html/164.htm>).
6. L'UNESCO e la Bioetica. Center for Ethics and Law in Biomedicine. CEU. Editor Judit Sàndor, Hungary 2008.
6. Carta dei diritti fondamentali dell'Unione Europea. (Sito web [www.coe.int](http://www.coe.int))
7. Corte d'Assise di Firenze, 18/10/1990, citato in: Callipari N. Il consenso informato nel contratto di assistenza sanitaria, p. 17. Giuffrè Editore. Milano, 2012.
8. Cass. Pen. Sez. IV, 9 marzo 2001 n° 2813.
9. Cass.Civ., Sez III, 8 ottobre 2008, n° 24791. Citato in: Callipari N. Il consenso informato nel contratto di assistenza sanitaria, p. 181. Giuffrè Editore. Milano, 2012.
10. Corte Costituzionale, 30 aprile 1986, n° 118. Citato in: Callipari N. Il consenso informato nel contratto di assistenza sanitaria, p. 163. Giuffrè Editore. Milano, 2012.
11. Callipari N.: Il consenso informato nel contratto di assistenza sanitaria, p. 166. Giuffrè Editore. Milano, 2012.
12. Tribunale di Roma, GUP Sentenza del 23/7/2007 n° n° 2049/2007.
13. Magliona B., Del Sante M.: Trasfusioni di sangue e Testimoni di Geova: il ruolo del medico tra rispetto della volontà del paziente e stato di necessità. *Riv It Med Leg* 2009; 1, 71-99.
14. Bonifacio A., Argo A., Zagra M.: Consenso nell'arabo-musulmano e nei Testimoni di Geova. In: Zagra M., Argo A., Madea B., Procaccianti P.: *Medicina Legale orientata per problemi*. Elsevier Editore, Milano 2011.
15. Consenso informato. Ordine dei Medici di Firenze (Sito web <http://www.ordine-medici-firenze.it/index.php/faq/102-consensoinformato>).
16. Giampieri M.: Communication and informed consent in elderly people. *Minerva Anestesiol* 2012; 78: 236-42.
17. Elsayy B., Higgins K.E.: The Geriatric Assessment *Am Fam Physician*. 2011; 83: 48-56.
18. Boyle P.A., YU L., Wilson R.S., et al.: Poor Decision Making is a Consequence of Cognitive Decline among older persons without Alzheimer's disease or mild cognitive impairment. *PLoS One* 2012; 7: e43647.
19. Beaton K., Grimmer K.: Tools that assess functional decline: systematic literature review update. *Clin Interv Aging* 2013; 8: 485-494.
20. Mohile S.G., Magnuson A.: Comprehensive geriatric assessment in oncology. *Interdiscip Top Gerontol* 2013; 38: 85-103.
21. Lin J.S., O'Connor E., Rossom R.C., et al.: Screening for cognitive impairment in older adults: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Internal Med* 2013; 159: 601-612.
22. Mckoy J.M., Burhenn P.S., Rupper R.W.: Assessing cognitive function and capacity in older adults with cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2014; 12: 138-44.
23. Karlawish J., Cary M., Moelter T.S., et al.: Cognitive Impairment and PD patients' capacity to consent to research *Neurology* 2013; 81: 801-807.
24. Lai J.M., Gill T.M., Cooney L.M., et al.: Everyday decision making ability in older persons with Cognitive Impairment" *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16: 693-6.
25. Okonkwo O.C., Griffith R.H., Copeland J.N., et al.: Medical decision-making capacity in mild cognitive impairment: A 3-year longitudinal study. *Neurology* 2008; 71: 1474-1480.
26. Karel M.J., Gurrera R.J., Moye J.: Reasoning in the capacity to make medical decisions: the consideration of values. *J Clin Ethics* 2010; 21: 58-71.

# Un raro caso di epatite acuta da pantoprazolo

De Santis L.M., Fiore V., Galanti A., Marci M.

UOC di Medicina Interna e Geriatria - Ospedale "San Giovanni Evangelista" - Tivoli, ASL Roma 5

## RIASSUNTO

Il pantoprazolo, come altri inibitori di pompa protonica, è un farmaco ben tollerato e raramente è stato associato a gravi danni d'organo. In questo caso clinico viene descritto un quadro di epatite acuta grave insorto dopo assunzione del farmaco, regredito dopo la sospensione e ripresentatosi dopo risomministrazione (challenge-dechallenge-rechallenge).

**Parole chiave:** epatite, pantoprazolo, challenge-dechallenge-rechallenge

## SUMMARY

*Pantoprazole, like other proton pump inhibitors, a drug is well tolerated and has rarely been associated with severe organ damage. In this case report describes a rare picture of hepatitis occurred after taking this medicine, regressed after suspension, reappeared after rechallenge (challenge-dechallenge-rechallenge).*

**Keywords:** hepatitis, pantoprazole, challenge-dechallenge-rechallenge

## INTRODUZIONE

Gli inibitori di pompa protonica (IPP) sono molecole in grado di ridurre drasticamente l'acidità gastrica e vengono ampiamente utilizzate nella terapia del reflusso gastro-esofageo e dell'ulcera peptica; sono farmaci generalmente ben tollerati (1-2).

La frequenza e la tipologia degli effetti collaterali sono sovrapponibili a quelli osservati con gli H<sub>2</sub>-antagonisti; sono documentati in meno del 5% dei casi e non sono correlati alla dose somministrata. I più frequenti sono cefalea, diarrea, dolore addominale e nausea.

Casi di danno epatico grave legati all'assunzione di questi farmaci, seppur rari, sono stati descritti in letteratura, in special modo legati all'assunzione di omeprazolo. Il pantoprazolo è stato associato solo a lieve incremento transitorio ed asintomatico dei livelli sierici delle transaminasi e in alcuni casi a quadri di epatite grave (3-4-5).

## CASE REPORT

Nel maggio del 2013 una donna di 65 anni si è recata al DEA del nostro ospedale riferendo sintomatologia caratterizzata da vomito ripetuto e improvviso ittero, insorti da due giorni. In anamnesi era presente gozzo

multinodulare in terapia con Levotiroxina 75 mcg da circa 20 anni, pregresso diabete gestazionale e allergia all'Amoxicillina.

Circa un mese prima del ricovero, per insorgenza di epigastralgia, aveva iniziato assunzione di Pantoprazolo 40 mg su prescrizione del medico curante. All'esame obiettivo: "Vigile e collaborante, orientata nel tempo e nello spazio. Non evidenza di deficit neurologici focali. Azione cardiaca ritmica. Al torace MV normotrasnesso, non rumori aggiunti. Addome piano, trattabile, non dolente né dolorabile. Blumberg e Murphy negativi. Peristalsi presente. Cute francamente itterica. Apiretica."

Veniva sottoposta ad esami ematici che evidenziavano Bilirubina totale 11,8 mg/dl, Bilirubina diretta 9,5 mg/dl, AST 811 U/l, ALT 953 U/l, LDH 511 U/L, INR 2,2, fosfatasi alcalina e gammaGT nella norma. I valori dell'emocromo risultavano normali (G.R. 5.280.000 mm<sup>3</sup>, Hb 14,5 g/dl, Piastrine 308.000 mm<sup>3</sup>) tranne che per una lievissima leucocitosi (G.B. 10,600 mm<sup>3</sup>) con monocitosi (14,3%). I markers dell'epatite virale A, B, C, risultavano negativi. ECG ed Rx torace nella norma. Ecografia dell'addome eseguita d'urgenza: "Non evidenza di significative alterazioni a livello degli organi parenchimatosi con ispessimento delle pareti della colecisti come per condizione infiammatoria. Non falde fluide." Veniva effettuata terapia infusoria con Soluzioni fisiologiche, Glutazione e Vitamina K.

La paziente veniva ricoverata presso il Reparto di Chirurgia Generale con diagnosi di “Ittero ostruttivo in colecistite”.

Durante la degenza veniva aggiunto alla terapia già praticata a domicilio, Ceftriaxone 2 g e.v. per il trattamento della colecistite. Si assisteva però nei tre giorni successivi al ricovero a progressivo incremento dei valori della Bilirubina totale (29,3 mg/dl) e della diretta (24,8 mg/dl), delle transaminasi (AST 1130 U/L, ALT 1041 U/L) e dell’LDH (637 U/L), rimanendo invariati i restanti parametri. Da un punto di vista clinico, permanendo le discrete condizioni generali, l’ittero aveva assunto un aspetto francamente rubinico.

Si provvedeva quindi all’esecuzione di una Colangiogramma che non metteva in evidenza alcuna alterazione del parenchima epatico; la colecisti risultava “regolarmente distesa, non contenente immagini di riferimento litiasico” e le vie biliari apparivano “non dilatate”.

Una EGDS mostrava una ernia iatale da scivolamento e la biopsia della mucosa gastrica, lievemente iperemica, una gastrite cronica. Negativa la ricerca istologica di *Helicobacter pylori*.

Visionati tutti referti e dopo consulto multidisciplinare, non sussistendo ipotesi di risoluzione chirurgica, la paziente veniva trasferita presso la UOS di Geriatria.

Nell’impostare la terapia, avendo assistito in passato all’insorgenza di numerosi casi di Enterocolite da *Clostridium Difficile* durante la contemporanea somministrazione di antibiotici e IPP (6), veniva sostituito il Pantoprazolo con Ranitidina 300 mg per os.

Perdurando l’ittero rubinico con gli elevati valori di iperbilirubinemia già citati, la paziente veniva sottoposta a CPRE che mostrava “Normale papilla di Vater. VBP modicamente dilatata. Modico restringimento del tratto terminale del coledoco.” Veniva introdotta protesi in plastica di 7 cm per assicurare il drenaggio”.

Dopo due giorni dall’esecuzione dell’esame, mentre si assisteva ad un iniziale decremento dei valori della Bilirubina (21,2 mg/dl la totale e 17,1 mg/dl la diretta) e delle transaminasi, la paziente presentava intensa epigastralgia e gli esami ematici eseguiti d’urgenza mostravano un quadro di pancreatite acuta (Amilasi 2452 U/L, Lipasi 14612 U/L e leucocitosi neutrofila), verosimilmente legato all’esecuzione della CPRE. Veniva pertanto instaurata terapia con Gabesato mesilato e Octreotide e.v.

Nei giorni successivi il quadro acuto pancreatico si normalizzava e l’ittero si avviava a lenta risoluzione. All’inizio della terza settimana di ricovero in Geriatria i valori della bilirubina erano diminuiti a 5,7 mg/dl di totale di cui 4,3 mg/dl diretta e le transaminasi si erano normalizzate.

Dopo 32 giorni la paziente veniva dimessa per la scom-

parsa dell’ittero e la totale normalizzazione del quadro sierico con la diagnosi di “Ittero ostruttivo. Colecistite. Pancreatite acuta iatrogena. Ernia iatale. Gastrite cronica. Distiroidismo.”

Dopo due settimane dalla dimissione, la paziente tornava a visita di controllo lamentando la recrudescenza della sintomatologia gastrica precedentemente segnalata; venivano effettuati nuovi esami ematici che mostravano l’assetto bioumorale epatico e pancreatico totalmente normalizzato. Visto il risultato della EGDS, veniva nuovamente reintrodotta in terapia il Pantoprazolo a dosaggio di 20 mg/die.

A distanza di circa venti giorni, avendo notato la colorazione giallastra delle sclere e l’insorgenza di prurito diffuso, la paziente si è ripresentata spontaneamente nel nostro Ambulatorio dove venivano effettuati nuovamente esami ematici ed ecografia addominale. La bilirubina e le transaminasi risultavano nuovamente aumentate (totale 7,3 mg/dl e diretta 5,6 mg/dl, AST 437 U/L, ALT 397 U/L) rimanendo immutato il reperto ecografico. Veniva quindi nuovamente ricoverata e, sospendendo il Pantoprazolo, si è assistito alla risoluzione del quadro clinico-laboratoristico in pochi giorni. Veniva quindi dimessa con diagnosi di “Epatite acuta da Pantoprazolo”. A tutt’oggi la sintomatologia non si è più ripresentata.

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il danno epatico da farmaci rappresenta circa il 6% di tutti gli eventi avversi da sostanze farmacologiche. La diagnosi è spesso difficile anche per la sempre maggior diffusione di terapie multifarmacologiche.

Dovrebbe essere sempre sospettato ogni qualvolta, in un paziente che ha iniziato un nuovo trattamento farmacologico nelle ultime settimane o mesi, anche in presenza di sintomi aspecifici (nausea, dispepsia, vomito sporadico, malessere generale), si riscontrino alterazioni dei test di funzionalità epatica. Il quadro clinico può variare dalla forma epatitica a quella colestatica fino a quadri drammatici come l’insufficienza epatica acuta e la sindrome di Budd-Chiari.

Il danno epatico può essere scatenato con meccanismo di tossicità diretta (ad esempio con il paracetamolo) o mediato da reazioni di ipersensibilità (7).

Nella ricerca farmacologica, per verificare eventuali effetti collaterali di nuove sostanze, si procede a protocollo di challenge-dechallenge-rechallenge (CDR) (somministrazione, sospensione, risomministrazione), quasi sempre infallibile se la monitoraggio è scrupolosa in termini clinico-laboratoristici e ponendo particolare attenzione alla tempistica sintomatologica (8). In letteratura scientifica gli IPP sono stati raramente associati a danno epatico. Sono stati segnalati casi soprat-



tutto riguardanti l'omeprazolo, più rari i casi associati a lansoprazolo e pantoprazolo, rarissimi quelli legati a somministrazione di rabeprazolo e esomeprazolo, verosimilmente ricalcando in termini statistici la diffusione delle varie molecole (9-10).

Nello specifico caso, l'involontario percorso CDR ha permesso la formulazione di una diagnosi circostanziata altrimenti molto difficile.

## BIBLIOGRAFIA

1. Moreira Dias L. Pantoprazole: a proton pump inhibitor. *Clin Drug Investig* 2009; 29: 3-129
2. Stedman CA, Barclay ML. Comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 963-978
3. Fashner J, Gitu AC. Common gastrointestinal symptoms: risk of long-term proton pump inhibitor therapy. *FP Essent* 2013; 413: 29-39
4. Yusoff IF, Nairn P, Morgan CA. Multiple organ failure related to pantoprazole. *Aust NZ J Med* 1999; 29: 833-834
5. Sandig C, Flechtenmacher C, Stremmel W, Eisenbach C. Pantoprazole induces severe acute Hepatitis Gastroenterol 2011; 49: 207-210
6. Buendgens L, Bruensing J, Matthes M, Duckers H, Luedde T, Trautwein C, Tacke F, Koch A. Administration of proton pump inhibitors in critical ill medical patients is associated with increased risk of developing clostridium difficile-associated diarrhea. *J Crit Care*, Mar, 2014
7. Pagliaro L. Il danno epatico da farmaci: diagnosi e gestione clinica. *Med Prat* 2003; 5: 267-269
8. Miller FP, Vandome AF, McBrewster JM. Challenge-dechallenge-rechallenge: protocol, medicine, drug, adverse effect, statistics, food and drug administration, adverse drug reaction. Alphascript Publishing, 2010
9. Aslan M, Celik Y, Karadas s, Olmez S, Cifci A. Liver hepatotoxicity associated with pantoprazole: a rare case report. *Wien Klin Wochenschr*, 2014; 126: 11-12
10. Salgueiro E, Rubio T, Hidalgo A, Manso G. Safety profile of proton pump inhibitors according to the spontaneous reports of suspected adverse reactions. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44: 548-556

# Possibilità terapeutiche dell'ossigeno ozono SIOOT nell'anziano.

## Parte 1: nelle patologie neurovascolari

Franzini M.\*, Valdenassi L.\*\* , Loprete F.\*\*\*, Simonetti V.\*\*\*\*, Della Puppa A.\*\*\*\*\* , Loprete F.\*\*\*\*\*

\* Presidente SIOOT docente A.C. Università di Pavia, specializzato in Angiologia

\*\* Docente a.c. Università di Pavia - Medico chirurgo, specializzato in tossicologia medica

\*\*\* Docente Master Ossigeno Ozono Università di Pavia, Medico chirurgo, specialista in chirurgia

\*\*\*\* Docente Master Ossigeno Ozono Terapia Università di Pavia, Medico chirurgo, specialista in chirurgia generale

\*\*\*\*\* Medico Chirurgo specializzato in anestesiologia e terapia del dolore

\*\*\*\*\* Medico Chirurgo specializzato in chirurgia pediatrica

### RIASSUNTO

Tutte le patologie croniche, tranne quelle genetiche autosomiche dominanti, traggono la loro origine da uno stato infiammatorio cronico e/o da una carenza di ossigeno tissutale.

L'ozono terapia SIOOT diminuisce l'infiammazione, aumenta la disponibilità di ossigeno per le nostre cellule e la produzione di energia cellulare, senza effetti collaterali. Non è alternativo a nessuna medicina, ma ne può aumentare gli effetti favorevoli. Gli effetti della O2O3 terapia secondo i protocolli SIOOT sono duraturi nel tempo. Abbiamo dimostrato che dopo una autoemoinfusione ozonizzata aumentano in modo significativo e duraturo sia l'emoglobina ossigenata che l'attività metabolica cerebrale. L'aumento di emoglobina ossigenata senza aumento del flusso arterioso è dovuta ad una riduzione delle resistenze periferiche e migliorata perfusione capillare. Dopo 40' dalla reinfusione venosa di sangue ozonizzato è stato documentato un aumento della citocromo-c-ossidasi livello cerebrale: evidente segno di una maggiore attività metabolica, che ci aiuta a comprendere il perché di una sensazione di benessere e di un miglioramento anche delle condizioni cognitive dell'anziano. Altri studi hanno dimostrato che l'ozono stimola il rilascio dei fattori di crescita (PDGF, TGF- $\beta$ , bFGF, HGF, EGF, VEGF), indispensabili per il corretto ricambio cellulare. Già nel 1993, al XI congresso mondiale di ozonoterapia, il Prof. M. Rodriguez ha dimostrato un evidente miglioramento delle condizioni cognitive e dei test neuropsicologici nell'86% di una sua casistica di 150 pazienti affetti da demenza senile. Tali risultati favorevoli sono stati ottenuti anche sui nostri pazienti.

**Parole chiave:** Ozono, patologie neurovascolari

### SUMMARY

*The majority of chronic diseases, may be caused by organs and tissues inflammation and hypoxia. SIOOT ozone (O2O3) therapy decreases inflammation acting on various chemical compounds such as prostaglandins, serotonin, ATP, H<sup>+</sup>; in addition, O2O3 increases oxygen utilization by activating cellular metabolism, without producing unwanted side effects. Oxygen ozone therapy should not be consider as an alternative medicine regimen, being, instead, complementary and supportive to other medical therapies and, some time, the only possible therapy. O2O3 therapy, practiced according to SIOOT protocols, can produce long lasting effects. For example after auto-hemo therapy the concentration of oxygenated hemoglobin in cerebral blood flow will increase. The increase in oxygenated hemoglobin, without increase in arterial blood flow, is due to reduction of the peripheral resistances and improved capillary perfusion. 40' after O2O3 auto-hemo infusion an increase of cerebral cytochrome-c-oxidase level has been shown. Feeling of well being and improvement of cognitive capacity in elderly are certainly due to these mechanisms. Other studies have shown that the ozone stimulates growth factors release (PDGF, TGF, bFGF, HGF, EGF, VEGF), which are essential for cellular turn over. In 1993 Prof. M. Rodriguez presented, to the XI world congress of ozone therapy, a work showing consistent improvement in cognitive functions and in neuro psychologic tests in 86% of 150 patients affected by senile dementia.*

**Keywords:** Ozone, vascular and neurological pathologies

L'ossigeno Ozono Terapia SIOOT è una pratica medica che può essere associata ai trattamenti tradizionali senza alcuna controindicazione.

L'Ossigeno Ozono Terapia SIOOT diventa ancora più im-

portante e efficace se praticata in sinergia con altri fattori epigenetici come:

1. Alimentazione anti infiammatoria con supplemento di VITAMINA D;
2. Riduzione stress;
3. Moderata attività fisica aerobica;
4. Diminuzione dell'inquinamento ambientale.

Inoltre l'Ozono riduce la resistenza insulinica che è uno

dei principali attivatori delle infiammazioni.

Per tali motivi consigliamo una dieta a basso indice glicemico, principale cardine di una dieta antinfiammatoria: evitare zuccheri, dolcificanti, bevande industriali (che contengono molto zucchero) e farine bianche. Consigliamo di assumere pane e pasta fatte con farine integrali. Consigliamo anche di ridurre latte e formaggi, ridurre il sale, aumentare il consumo di verdure crude.

Seguendo tale regime dietetico, associato ad ozonoterapia, molti nostri pazienti hanno potuto ridurre la necessità di assumere farmaci.

La vitamina D influisce positivamente contro l'adesione dei macrofagi all'endotelio, riducendo il rischio di formazione della placca e ostruzione circolatoria (1).

La Vitamina D favorisce la circolazione del sangue e rallenta l'evoluzione della sclerosi multipla (2).

La mortalità da K mammario è inversamente proporzionale alla presenza della VITAMINA D (3).

Una carente presenza di VITAMINA D aumenta il rischio di riacutizzazione delle malattie respiratorie negli anziani (4).

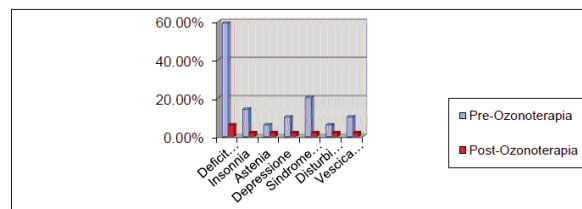
Il protocollo della SIOOT per il trattamento dell'anziano con Grandi Autoemoinfusioni ozonizzate prevede 12/15 terapie, 2 volte a settimana, seguite da richiami periodici successivi, in rapporto alle condizioni fisiche del paziente (5,6,7,8,9).

Abbiamo trattato 49 casi di pazienti con iniziale deterioramento cognitivo. I casi da noi trattati avevano un'età media di 68,47 +/- 10,458 anni, una scolarità di 8,4 +/- 2,31 anni, prevalenza di maschi in proporzione 1,8 contro 1 di femmine, numero medio di GAEI 11,90 +/- 5,092 con diagnosi e monitoraggio volutamente, per imparzialità, fatto eseguire dai centri di riferimento regionali.

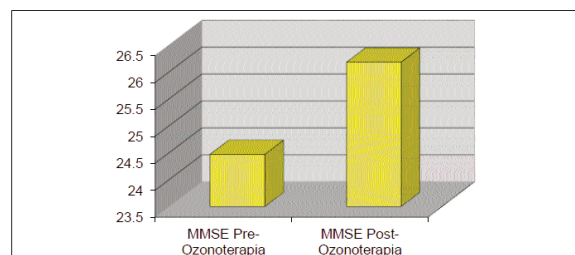
## BIBLIOGRAFIA

1. J. Biol. Chem 2012; 287(46)
2. A. Ascherio Jama Neur.20.2014
3. S. Yao Jama Oncol. 10 Nov.2016
4. Adit Ginde J.Am.Ger.Soc.2016
5. F. Molinari, V. Simonetti, M. Franzini, F. Vaiano, L. Valdenassi, S. Pandolfi, W. Liboni, J. Immunopat. Pharmacol. 2014 27:379-89
6. Bonforte G, Sorrento, 2004
7. Giunta R, Ann Hematol, 2001
8. Maslennikov OV, Klin Med, 1997
9. Bocci V. et al. Mediators Inflamm 1999; 8(4-5):205-9
10. Sumumu Tonegawa: Nature 03/16
11. Rodriguez M. et al. XI Ozone World Congress, San Francisco 1993

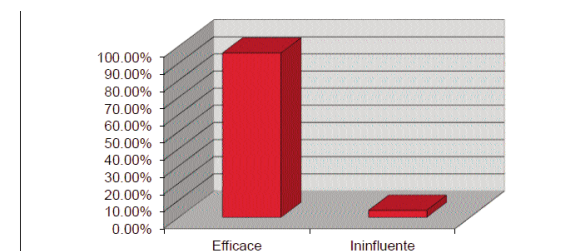
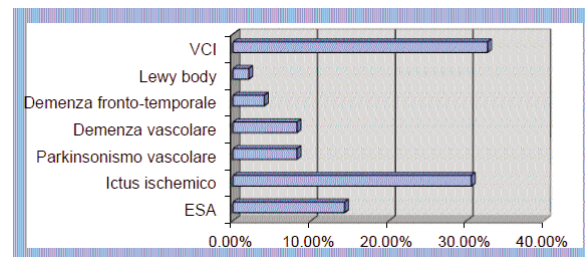
## PATOLOGIE CONCOMITANTI SINTOMATOLOGIA



## MINI MENTAL STATE EVALUATION



## ESITO DELLA TERAPIA A FINE CICLO



## Parte 2: nel dolore cronico e invalidante

### RIASSUNTO

Nel contesto della cura multidisciplinare del paziente anziano, questo lavoro vuole prendere in considerazione la presenza del dolore osteoarticolare e muscolare, per lo più cronico, di questi soggetti. Il trattamento si è avvalso della ossigeno-ozono terapia, considerata la assenza di effetti collaterali della tecnica, minimamente invasiva, e la possibilità del suo uso contemporaneamente a una già instaurata terapia poli-farmacologica, come si riscontra tipicamente nel paziente geriatrico.

**Parole chiave:** Ozono, dolore cronico invalidante

### SUMMARY

*Considering the multidisciplinary approach to elderly patients, this work would give highlights on chronic muscular and articular pain treatment. We chose ozone therapy, considering the absence side effects, the low invasive approach and the possibility of maintaining a previous established therapy.*

**Keywords:** *Ozone, chronic and invalidating pain*

### INTRODUZIONE

Un soggetto geriatrico è caratterizzato da patologia cronica, a carattere progressivo, con frequenti problemi di salute mentale e di autonomia funzionale, che vive in condizioni ambientali difficili o critiche, ad alto rischio di invalidità. Egli presenta quindi una estrema labilità omeostatica ed è un organismo estremamente vulnerabile. Nella valutazione multidisciplinare dell'anziano, una questione importante è rappresentata dalla presenza del dolore, cronico, che può ridurre notevolmente la qualità di vita del soggetto. Il dolore è una sensazione spiacevole localizzata in un dato distretto corporeo. Esso è spesso descritto in termini di "processo" che penetra nei tessuti o li danneggia (per es, dolore trafittivo, urente, tenebrante, lacerante, costringitivo) e/o di reazione fisica o emotiva (per es, dolore che genera nausea, malessere). Qualsiasi dolore di intensità moderata o elevata si accompagna inoltre ad ansia e al desiderio di evitare o far cessare la sensazione dolorosa. Una volta completato l'iter diagnostico e identificati i probabili fattori casuali e di esacerbazione del dolore, occorre pianificare un trattamento. Un aspetto importante di questo processo è l'identificazione di obiettivi terapeutici precisi e realistici come, per esempio, riuscire a ottenere un adeguato riposo notturno del paziente, renderlo in grado di

riprendere le normali attività di vita. Per migliorare la qualità di vita del paziente può essere necessario un approccio multidisciplinare che utilizzi la farmacoterapia, una serie di raccomandazioni pratiche, la fisioterapia, il blocco nervoso, impianti di cannule intraspinali per l'erogazione di morfina, l'impianto di elettrodi intraspinali per effettuare stimolazioni del midollo spinale e, se indicato, l'intervento chirurgico. (1) Come nuova scelta terapeutica per controllare lo stato doloroso l'ossigeno-ozono terapia si inserisce come una tecnica minimamente invasiva, esente da effetti collaterali e che può essere somministrata senza interrompere altri regimi farmacologici già in atto. L'ozono, potente ossidante somministrato come miscela di ossigeno-ozono, ha proprietà quali: antinfiammatoria, antidolorifica, antibatterica, antivirale, immunomodulante e di miglioramento del microcircolo. I mediatori del dolore derivano da lipidi (acido arachidonico, prostanoidi, eicosanoidi, prostaglandine), proteine (NGF - Nerve Growth Factor, SP, NK, CGRP), molecole dal contenuto citoplasmatico, glutammato, ioni potassio, ATP, idrogenioni, molecole dalle terminazioni nervose (SP, NK, GCRP, YIP) e molecole dal sangue e dal tessuto infiammato (serotonina, bradichidine). Un ruolo importante nella reazione infiammatoria viene svolta da fosfolipasi A2 (per la formazione di prostaglandine e leucotrieni e per l'attacco alle membrane perineurali e neurali), metalloproteinasi (in grado di amplificare la risposta infiammatoria) e la glicoproteina YKL4 (prodotta abbondantemente in seguito a lesioni articolari). L'ozono migliora l'ossigenazione, inibisce l'attivazione e l'adesione leucocitaria, inibisce l'attivazione e l'adesione piastrinica, inibisce l'attivazione della fosfolipasi A2, delle cicloossigenasi e delle metalloproteinasi. Grazie a tale interventi viene inibita la risposta infiammatoria bio-umorale. L'iniezione di ozono nel sito doloroso può determinare effetto antalgico pressoché immediato perché inattiva o distrugge le sostanze algogene (per esempio, mediante ossidazione delle prostaglandine), inattiva bradichidine e altri peptidi, altera la serotonina (la quale possiede un nucleo indolico), produce una degradazione extracellulare dell'ATP. L'effetto antalgico duraturo dell'ozono, invece, avviene attraverso la denaturazione di proteine cellulari che producono sostanze algogene (come la calciceina e il chininogeno), l'alterazione del sito recettoriale delle sostanze algogene e l'aumento dell'espressione di geni ad attività antinocicettiva (2). La terapia con ozono induce quindi una rapida scom-

parsa del dolore articolare e dell'edema e una normalizzazione della temperatura locale, con aumento della mobilità e funzionalità articolare. Diverse affezioni attinenti l'apparato muscolo-scheletrico possono trarre vantaggio, sia quando si tratti di eventi flogistici sia degenerativi. Questo in relazione a una serie di effetti concatenati che, partendo da un miglioramento della microvascolarizzazione locale, causano allontanamento di sostanze algogene con relativa disinflammazione tissutale, riduzione di contrattura ed edemi, recupero di mobilità e quindi arresto dei meccanismi fisiopatologici della degenerazione (3).

## MATERIALI E METODI

Tutte le procedure sono state eseguite nel centro di ossigeno - ozono terapia a Bergamo, Italia. L'ossigeno-ozono terapia è qui studiata e utilizzata da 33 anni. L'ozono è generato con Medical 95 Computerised Photometric System prodotto da Multiossigen. Alla fine di qualsiasi trattamento a tutti i pazienti viene applicato l'unguento Miozon.

Sono stati trattati 64 pazienti geriatrici a partire dai 70 anni che accusavano dolore cronico. Sono stati selezionati soggetti con diagnosi di artrosi (25 pazienti) a mani, piedi, ginocchia, anca, colonna e spalla; con diagnosi di artrite reumatoide (15 pazienti); con diagnosi di fibromialgia (8 pazienti); soggetti che accusavano dolore cronico muscolare e articolare senza una diagnosi specifica fatta da uno specialista (16 pazienti).

Il dolore è stato valutato mediante metodi soggettivi basati sul self-report del paziente, che deve essere cosciente, capace di autovalutare il proprio dolore, capace di comprendere l'uso della scala e compliant. Si è scelto di usare la VAS (Visual Analogue Scale), in uso dal 1976 nel contesto clinico, costituita da una linea che rappresenta un continuum di valori compresi tra le sue estremità, corrispondenti all'assenza di dolore al più forte dolore immaginabile. Si richiede al paziente di indicare sulla linea il punto corrispondente alla intensità del dolore; la distanza misurata tra l'estremità sinistra e il punto segnalato dal paziente corrisponde all'intensità del dolore provato in quel momento. (4) In media, i valori della VAS riportati dai pazienti sono stati di 8 in caso di artrosi, 7,5 in caso di artrite reumatoide, 7 in caso di fibromialgia, 7,5 in caso di dolore cronico muscolare e articolare (Tab. 1).

Per il trattamento con ossigeno-ozono sono stati seguiti i protocolli proposti dalla SIOOT, Società Scientifica di Ossigeno Ozono Terapia e raccomandati dall'Istituto Superiore di Sanità.

Per l'artrosi e il dolore cronico muscolare e articolare sono state utilizzate concentrazioni medie da 5 a 10 µg di miscela di ossigeno-ozono, somministrato con inie-

zioni sottocutanee di massimo 5 cc nei punti dolorosi, applicate per 10/15 sedute. Per l'artrite reumatoide l'ossigeno - ozono è stato somministrato tramite tecnica di grande autoemoinfusione e iniezioni sottocutanee. Nel primo caso, la concentrazione di miscela di ossigeno-ozono è di 40 - 50 µg (con alternanza delle concentrazioni ad ogni seduta) per 200 cc di miscela di ossigeno-ozono in 200 cc di sangue. L'applicazione prevede un ciclo di 12 sedute, 1/2 a settimana, seguita da applicazioni di mantenimento ogni 20 - 30 giorni. Nel caso delle iniezioni sottocutanee, sono stati somministrati 5-10 cc di miscela di ossigeno-ozono alla concentrazione di 5 - 10 µg in corrispondenza dei noduli. Il ciclo è composto da 12 sedute, mono o bisettimanali. Per la fibromialgia, il protocollo prevede un ciclo di 12 sedute composte dalla somministrazione per mezzo di piccola autoemoinfusione (concentrazione di 30 µg), iniezioni sottocutanee (concentrazione di 2 µg) e insufflazione rettale (150 cc alla concentrazione di 20 µg). Sono previste ulteriori sedute di mantenimento ogni mese.

## RISULTATI

In tutti i casi trattati la VAS media alla fine della terapia è risultata significativamente diminuita: nei pazienti con artrosi, da 8 a 3; nei pazienti con artrite reumatoide, da 8,5 a 4,5; nei pazienti con fibromialgia da 7 a 2,5; nei pazienti con dolore cronico muscolare e articolare da 7,5 a 3 (Tab.1).

I pazienti che avevano già intrapreso una cura farmacologica per il trattamento dello stato doloroso hanno diminuito autonomamente la dose di farmaci, se non smesso completamente la terapia farmacologica, sottolineando come non sentissero più la necessità di assumere questi farmaci vista la progressiva riduzione del dolore avvertita soggettivamente. Anche il cortisone è stato eliminato dal prospetto di trattamento farmacologico dei pazienti, azzerando il rischi di effetti collaterali dovuti all'uso di questo principio in cronico.

## DISCUSSIONE

Approssimativamente, si stima che il 48 - 80% dei pazienti ricoverati in una struttura assistenziale a lungo termine soffra di dolore persistente; comunque, il numero preciso è sconosciuto, come pure il dolore è spesso non riconosciuto all'interno delle strutture assistenziali, è insufficientemente documentato o trattato in modo inappropriato. Infatti, la gestione del dolore all'interno delle strutture di assistenza a lungo termine continua ad essere un problema nazionale, con proiezioni che indicano come il numero dei ricoverati raddoppierà entro il 2050. Inoltre, molti ricoverati in queste strutture hanno comunemente più di una condizione medica attiva, e possono

provare dolore da cause multiple in ogni momento. (5) Non bisogna poi dimenticare che comunemente depressione e dolore cronico si presentano insieme. Una depressione clinica rilevante è una delle condizioni psichiatriche prevalenti nella tarda età, che affligge più del 35% della popolazione generale di 60 anni e più. Gli studi sulla severità della depressione e dei provvedimenti secondari come lo stato funzionale del paziente, qualità di vita, costi sulla salute e uso della sanità, ed efficacia dei trattamenti hanno suggerito che la depressione ha un impatto maggiore rispetto agli altri fattori sull'outcome del paziente. I suoi effetti si esprimono con un deperimento funzionale nei pazienti con dolore. (6) In letteratura numerosi studi hanno trattato l'effetto antalgico dell'ozono nella popolazione generale e, nel nostro caso, abbiamo selezionato i possibili effetti antidolorifici sulla popolazione geriatrica. Per esempio, Gjonovich (7) et al. hanno trattato casi di spalla dolorosa, concludendo che l'effetto antalgico dell'ozono fosse stato significativo almeno nel 77% dei casi trattati, sottolineando come questa tecnica, rispetto alla mesoterapia, abbia dimostrato un effetto con maggiore latenza ma più pronunciata a distanza, in particolare al controllo finale dopo 60 giorni. Gli autori hanno inoltre evidenziato un recupero progressivo della funzione articolare, già importante dopo 15 giorni e questo potrebbe essere interpretato come frutto di un aumento dell'angiogenesi e dell'ossigenazione locale con conseguente stimolazione dei processi riparativi tissutali e miglioramento della funzionalità delle fibre muscolari stesse, sia quelle lesionate che quelle integre. Ancora, Zanardi G et al. (8) hanno riscontrato, da un punto di vista clinico, una risposta ottimale nei casi di metatarsalgia dolorosa con risoluzione completa della sintomatologia dopo quattro sedute di ossigeno-ozono terapia. Gli autori hanno notato come già dopo la prima seduta terapeutica il beneficio era notevole, e che tale miglioramento non era immediato, bensì riscontrabile tra le 24 e le 48 ore successive all'infiltrazione stessa. La ricerca ha dimostrato come l'ozono sia in grado di normalizzare i livelli prostaglandina E2, con conseguente diminuzione del dolore e risoluzione dello stato infiammatorio. Inoltre, Wong R et al. (9) hanno studiato 122 pazienti con diagnosi di artrosi, dimostrando che il 95% dei casi trattati abbiano ottenuto una risposta soddisfacente dal trattamento, segnalando come il 72% dei pazienti riportò la scomparsa del dolore durante le 20 sedute e che non tornarono con questi sintomi fino a 2, 3 o 6 mesi dopo la fine del trattamento. È buona cosa segnalare che l'ozono, per il suo effetto stimolante o atti-

vatore dei meccanismi ossidativi cellulari, così come del proporzionale aumento della fluidità del liquido z, ha la capacità di far scomparire permanentemente il dolore legato alla artrosi. Anche studi sui pazienti fibromialgici, ancora pochi in letteratura, hanno dimostrato che l'uso dell'ossigeno-ozono iniettato in corrispondenza dei trigger points, evidenziati dalla palpazione profonda e che corrispondono a indurimenti o noduli del tessuto sottocutaneo, hanno ottima risposta terapeutica. Borrelli et al. (10) hanno dimostrato che dei 5 pazienti con fibromialgia trattati nel loro studio, 4 hanno mostrato un miglioramento definitivo, mentre solo per un paziente non è stato evidenziato alcun miglioramento a causa della scarsità di accessi venosi e che questi non avesse accettato l'insufflazione rettale. Ancora, secondo Loconte S (11), nella complessa varietà sintomatologica della fibromialgia, i risultati ottenuti con ossigeno-ozono terapia sono incoraggianti, perché attenuano i sintomi, assicurando una migliore qualità sia del tono dell'umore che del sonno, migliorando la qualità di vita del paziente. Questa constatazione è valida a partire dalle indagini istochimiche e bioenergetiche (VEGA - TEST) che hanno evidenziato nel tessuto sottocutaneo e muscolare una diminuzione della pO2 con acidosi metabolica, livelli bassi di ATP e creatina fosfato, stress ossidativo mitocondriale - tutte condizioni su cui l'ozono può esercitare la sua azione. In questa sede ricordiamo che l'ozono ha anche una buona capacità immunomodulante che incide positivamente sulla eziologia dell'artrite reumatoide, giustificando i risultati positivi ottenuti nel trattamento dei pazienti affetti.

## CONCLUSIONI

La terapia con ossigeno-ozono si è rivelata efficace nel trattamento degli stati dolorosi, anche cronici e invalidanti, del paziente geriatrico. I pazienti da noi trattati sono pazienti affetti da dolore con componente meccanica prevalente. L'ossigeno-ozono terapia permette di migliorare la qualità di vita del paziente e restituire al soggetto un buon grado di autonomia. Inoltre, come noto, con la riduzione del dolore migliora l'umore del paziente, aspetto che nel contesto del paziente anziano e fragile è sempre da ricercare come obiettivo. Va comunque sottolineata la facilità di esecuzione, l'ottima tollerabilità da parte del paziente, nonché l'assenza di effetti collaterali o indesiderati. (7) Ci aspettiamo che la tecnica dell'ossigeno-ozono terapia possa diffondersi tra le terapie conservative ed essere scelta sempre più come metodologia antalgica in abbinamento ad altri protocolli terapeutici, se non come trattamento principale del dolore.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Fauci AS, Kasper DL, Longo DL. Harrison Principi di medicina interna. 17th ed. McGraw-Hill, 2008.
2. Franzini M, Ossigeno ozono terapia che cos'è e cosa fa, Edizioni SIOOT, 2014.
3. Valdenassi L, Franzini M, Richelmi P, Bertè F, Ossigeno - ozono terapia, in Atti del primo convegno della sezione SIMFER di Riabilitazione Ambulatoriale "Passaggio lombo-sacrale e sacro-iliache: progetti e programmi riabilitativi multidisciplinari", Pavia 2003.
4. Caprilli S, Conversano C, Approccio al paziente e misura del dolore, in Il management del dolore nel paziente con lesioni osteoarticolari traumatiche in tutte le età della vita, prima edizione, Azienda Ospedaliera di Siena, 2010.
5. Fine PG, Bradshaw DH, Cohen MJ et al., Evaluation of the performance improvement CME paradigm for pain management in the long-term care setting, *Pain Medicine* 2014, 15: 403-9.
6. Tarakci E, Zenginler Y, Kaya Mutlu E, Chronic pain, depression symptoms and daily living independency level among geriatrics in nursing home, *Agri* 2015, 27: 35-41, doi 10.5505/agri.2015.14238
7. Gjonovich A, Girotto L, Sattin GF et al., L'ossigeno - ozono terapia nella spalla doloroso, *Rivista italiana di ossigeno - ozonoterapia* 2002, 1: 37-40.
8. Zanardi G, Zorandi A, Ossigeno - ozonoterapia nel trattamento della patologia dolorosa del piede d'atleta, *Rivista italiana di Ossigeno - Ozonoterapia* 2002, 1: 51-6.
9. Wong R, Cellabos A, Menéndez S, Gomez, M, Ozonoterapia analgesica.
10. Borrelli E, Bocci V, A novel therapeutic option for Chronic Fatigue Syndrome and Fibromyalgia, *Rivista Italiana di Ossigeno - Ozonoterapia* 2002, 1:149-53.
11. Loconte S, Sindrome fibromialgica primaria SFP, *Ossigeno - Ozono* 1998.

## Parte 3: la disbiosi intestinale nell'anziano: prospettive attuali e future dell'ossigeno ozono terapia

### RIASSUNTO

La salute umana è regolata dal “super-organismo” rappresentato dal microbiota intestinale, che è l'insieme della popolazione batterica che occupa la parte centrale dell'apparato digerente umano, costituito da circa 3 milioni di geni esistenti da 5 miliardi di anni. Il microbiota è infatti composto da un numero di batteri che sono 10 volte il totale delle cellule che compongono l'intero corpo umano e da più o meno 4 milioni di tipi di batteri diversi. Il microbiota intestinale, in definitiva, rappresenta un mondo dentro di noi il cui compito principale è quello di svolgere diverse funzioni, che vanno dalla metabolizzazione di alcuni nutrienti alla difesa dell'organismo, dalla sintesi di vitamine alla regolazione dell'attività del sistema immunitario (1). Le ricerche scientifiche degli ultimi anni hanno confermato che potenzialmente tutte le malattie, o almeno la maggior parte come per esempio la sindrome metabolica, diabete di tipo II, le intolleranze alimentari, la malattia di Alzheimer (come evidenziato da un gruppo di scienziati svizzeri e italiani che operano presso l'IRCCS Fatebenefratelli di Brescia che hanno individuato dei microbi pro-infiammatori nell'intestino che potrebbero essere all'origine della malattia di Alzheimer) (2), le malattie infiammatorie croniche intestinali, fino al maggiore rischio di sviluppare il cancro del colon retto, almeno nei soggetti geneticamente predisposti, possono essere correlate con l'alterazione – per eccesso o per difetto – dei batteri che compongono la flora intestinale (3). Nei soggetti anziani la disbiosi intestinale, soprattutto putrefattiva, è molto frequente, in quanto correlata e/o scatenata dalla malnutrizione che interessa la maggior parte dei soggetti, in questa fascia d'età. (4)

**Parole chiave:** Ozono, disbiosi intestinale

### SUMMARY

*The “super organism” called microbiota intestinalis is responsible for human health regulation. This organism is comprehensive of over 3 million of genes, existing since 5 billions of years, and represented by bacterial population living in the central portion of digestive apparatus. The microbiota is composed by a number of bacterial 10 times bigger than the number of cells composing the human body. Also, 4 millions of different types of bacterial are present. In other words, the microbiota intestinalis represents a world inside of us, whose principal activity it that of pursuing different tasks, such as the metabolism of nutrients, the immune defense of the body, the synthesis of vitamins. In the last years scientific researches have shown that, potentially, all diseases, or at least the majority of them, such as metabolic syndrome, diabetes type II, food intolerances, Alzheimer's disease (as studied by a Swiss and Italian group of scien-*

*tists working at IRCCS Fatebenefratelli of Brescia) (2), intestinal chronic inflammatory diseases, and even the increased risk of developing colon cancer, at least in subjects genetically predisposed, could be related with bacteria activities in the digestive apparatus. (3) In the elderly subjects intestinal disbiosis, mainly by the action of putrefaction bacterial, is very frequent, in relation to and/or generated by malnutrition and can affect a large number of subjects in this age. (4)*

**Keywords:** Ozone, intestinal dysbiosis

Le possibili cause sono rappresentate dal fatto che l'invecchiamento determina alcune modifiche fisiologiche tra cui l'atrofia della mucosa del cavo orale e della lingua con ipogeusia da innalzamento della soglia gustativa, minor secrezione gastrica e pancreatiche e ridotta produzione di enzimi endocellulari (es. lattasi), deficit della digestione e dell'assorbimento dei nutrienti, difetti di masticazione, fino all'anoressia fisiologica dell'anziano che è legata ad un aumento dei livelli di colecistochinina e ad un ritardato svuotamento gastrico (5). Tutto ciò porta alla fine, per la discrepanza tra i fabbisogni, gli introiti e l'utilizzo dei nutrienti, ad uno stato di alterazione funzionale, strutturale e di sviluppo dell'organismo con conseguente malnutrizione proteico-metabolica, dovuta ai vari deficit di proteine, minerali, vitamine ed antiossidanti, oltre, ovviamente, ad un quadro di infiammazione cronica di basso grado con tutte le disfunzioni ad essa correlata (6). La complessità dei fenomeni patogenetici e fisiopatologici che caratterizzano il fenomeno disbiotico deve necessariamente prevedere, dal punto di vista terapeutico, un intervento integrato che miri, da un lato, ad agire sull'ospite e dall'altro, al riequilibrio omeostatico del microclima intestinale e a ristabilire l'equilibrio tra le diverse specie batteriche. Gli Autori mettono in evidenza quanto la miscela di ossigeno e ozono rappresenti un valido ausilio per il ripristino dello status fisiologico delle mucose alterate, garantendo così nuovamente le funzioni digestive e disintossicanti del tratto gastrointestinale. È importante sottolineare, anche come, l'impiego dell'Ossigeno-Ozonoterapia sia essenziale per l'immuno-modulazione in caso di malattie infiammatorie ed allergiche che non coinvolgono solamente il tratto gastrointestinale. La terapia con miscela di Ossigeno ed Ozono, pertanto, può essere associata ad altre metodiche naturali senza effetti collaterali e con eccellenti risultati.



## **RAZIONALE SCIENTIFICO DELL'OZONOTERAPIA**

L'uso dell'ozono in medicina è basato sul fatto che l'ozono ha effetti biologici e sul metabolismo (7,8, 9,10,11,12,13,14,15,16). L'ozono, infatti, determina:

- Accelerazione dell'utilizzo del glucosio da parte delle cellule per aumentata glicolisi che aumenta la disponibilità di ATP nelle cellule e quindi nei tessuti, soprattutto quello nervoso;

- Intervento nel metabolismo delle proteine per la sua affinità con i gruppi sulfidrilici, reagendo così con gli amminoacidi essenziali come la metionina e il triptofano oppure con la cisteina che contiene zolfo;

Reazione diretta con gli acidi grassi insaturi che vengono trasformati in composti idrosolubili. Nell'applicazione topica si ha disinfezione e azione diretta trofica. Per la formazione di perossidi si ha un effetto antibatterico ed antivirale sistematico. Il meccanismo antisettico è simile a quello che l'organismo utilizza abitualmente con la formazione, da parte dei leucociti adibiti alla fagocitosi batterica, di una molecola a proprietà antiossidante, simile a quella dell'O<sub>3</sub>, cioè H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. L'effetto germicida dell'ozono dipende soprattutto dalla presenza di acqua e dalle basse temperature. Inoltre ha una grossa capacità di inattivare i virus (azione virustatica) rendendoli incapaci di aderire con i recettori cellulari sulla cellula bersaglio e quindi di replicarsi. Se l'ozono ha un'azione virustatica per i virus, nei riguardi dei batteri e in particolare i Gram+ presenta un'azione battericida e soprattutto diretta. A livello dei globuli rossi si ha un aumento della loro deformabilità riducendo la viscosità ematica globale ed aumento del 2,3-difosfoglicerato (responsabile della cessione di O<sub>2</sub> da parte dell'emoglobina ai tessuti) che ha, come fine ultimo, un netto miglioramento del trasporto di O<sub>2</sub> e quindi un'azione reologica. Durante le infezioni croniche i normali processi difensivi non sono più in grado di distruggere i batteri, per insufficiente formazione di H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. È a questo livello che si evidenzia la positiva influenza dei perossidi formati durante il trattamento con ozono. La formazione di perossidi facilita un'attivazione diretta del metabolismo degli eritrociti. Il primo passo della reazione consiste nell'interazione dell'ozono con i doppi legami degli acidi grassi insaturi dello strato di fosfolipidi nella membrana eritrocitaria. Con l'intervento del sistema del glutatione, ha luogo un'attivazione della glicolisi, che determina un incremento del 2,3-difosfoglicerato, con relativa facilitazione del rilascio di O<sub>2</sub> nei tessuti da parte dell'emoglobina. Acqua iperozonizzata: Nel 2002 Annual Meeting and Food Expo - Anaheim, California - Applications of ozone technology in the food industry: A state-of-the-art è stata rimarcata l'approvazione dell'ozono quale mezzo sanitizzante per il

settore alimentare dalla US FDA. I principali vantaggi nell'uso di questo sanitizzante risultano essere l'assenza di residui e la fortissima ed immediata azione ossidante che permette tempi di contatto relativamente limitati. Altro probabile meccanismo d'azione dell'ozono riguarda la stimolazione delle cellule M (cellule APC) della mucosa intestinale, la cui azione riguarda il controllo di antigeni e microrganismi; esse, infatti, presentano antigeni e microrganismi con cui sono venuti a contatto al sistema immunitario per informarlo, istruirlo, attivarlo e allertarlo nei confronti degli invasori batterici, virali e/o fungini. L'utilizzo dell'ozono è ampiamente noto anche per la disinfezione di acque potabili e acque reflue; una delle sue azioni, infatti, è rappresentata dalla rimozione del colore (ossidazione), dei tensioattivi, del COD residuo, dell'odore (ossidazione), la rimozione per ossidazione di fenoli, cianuri, idrocarburi, pesticidi, sostanze organiche suscettibili di attacchi radicalici, sostanze inorganiche riducenti. L'Acqua iperozonizzata, prodotta per mezzo dell'ozonizzatore Home3 (della Ditta Multiossigen), somministrata nella quantità di 3-5 bicchieri da 125 ml cadauno pro die (in base alla patologia di fondo o nella semplice prevenzione) e l'insufflazione rettale della miscela di ossigeno e ozono (250 cc per seduta), (prodotta con l'apparecchio Multiossigen Medical 95), praticata 1-2 volte la settimana alla concentrazione di ozono di 40 µg/ml, rappresentano una pratica medica ormai assodata e abbondantemente studiata da moltissimi ricercatori italiani e mondiali quale trattamento della disbiosi intestinale nei soggetti anziani (e non solo), considerati gli eccellenti risultati ottenuti da questa associazione terapeutica, senza, ovviamente, prescindere dalla terapia di base, quando necessaria. Sulla base dell'esperienza degli autori, questo metodo terapeutico dovrebbe rappresentare un punto di partenza per lo sviluppo di nuove strategie di intervento basato sull'utilizzo della miscela di ossigeno ed ozono nell'ottica di un miglioramento generale dello stato di salute dei soggetti anziani e della moderna società occidentale sempre più afflitta da questa patologia che è solo la punta dell'iceberg di una lunga serie di sintomi e disturbi che l'affliggono, poiché basata su uno stile di vita alimentare tutt'altro che salutare.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Schwaiger S, Wolf AM, Robatscher P, Jenewein B, Grubeck-Loebenstein B. IL-4-producing CD8+ T cells with a CD62L++(bright) phenotype accumulate in a subgroup of older adults and are associated with the maintenance of intact humoral immunity in old age. *J Immunol* 2003;170:613-9.
2. Fonte: <http://agensir.it/quotidiano/2016/9/8/salute-irccs-fatebenefratelli-di-brescia-scoperta-una-relazione-tra-microbi-infiammatori-e-morbo-di-alzheimer/>
3. Flint HJ, Duncan SH, Scott KP, Louis P. Interactions and competition within the microbial community of the human colon: links between diet and health. *Environ Microbiol* 2007;9:1101-11.
4. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the nutritional status of the elderly: The Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutr Rev* 1996;54:S59-65.
5. Pezzana A, Borgio C, Rosolin N, et al. Survey on prevention, early screening and treatment of malnutrition in elderly homes. Abstract of the 31st ESPEN Congress, Vienna 29th August-1st September 2009.
6. Louis P, Scott KP, Duncan SH, Flint HJ. Understanding the effects of diet on bacterial metabolism in the large intestine. *J Appl Microbiol* 2007;102:1197-208.
7. Prof. Marianno Franzini. Lezioni presso il Master di 2° livello in Ossigeno/Ozonoterapia, diretto dal prof. Giovanni Ricevuti, Università di Pavia
8. Prof. Fortunato Loprete: Lezioni presso il Master di 2° livello in Ossigeno/Ozonoterapia, diretto dal prof. Giovanni Ricevuti, Università di Pavia
9. Rodolico V, Tomasello Getal. Hsp60 and Hsp10 increase in colon mucosa of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Cell Stress Chaperones* 2010 Nov;15(6):877-84.
10. Montalto M, Santoro L, Curigliano V, D.'Onofrio F, Cammarota G, Panunzi S, et al. Faecal calprotectin concentrations in untreated coeliac patients. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42:957-61.
11. Francesco Vaiano, Fortunato Loprete Large auto-hemoinfusion versus rectal insufflation in patients with metabolic syndrome. Oxygen-Ozone Therapy Scientific Society, Gorle (BG), Italy
12. Franzini M, Valdenassi L, Ionita G. First evaluations of oxygenozone therapy in antibiotic-resistant infections. *Ozone Ther* 2016;1:5-7.
13. Diabetes and chronic oxidative stress. A perspective based on the possible usefulness of ozone therapy. Bocci V, Zanardi I, Huijberts MS, Travagli V. Department of Physiology, University of Siena, Via A. Moro 2, 53100 Siena, Italy. bocci@unisi.it
14. Biochemical modifications induced in human blood by oxygenation-ozonation. Bocci V, Aldinucci C. *J Biochem Mol Toxicol*. 2006;20:133-138.
15. Studies on the biological effects of ozone.3: an attempt to define conditions for optimal induction of cytokines. Bocci V, Luzzi E, Corradeschi F, Paulesu L, Di Stefano A ----Lymphokine Cytokine Res. 1993;12:121-126.
16. Mow WS, Vasiliasuskas EA, Lin YC, Fleshner PR, Papadakis KA, Taylor KD, et al. Association of antibody response to microbial antigens and complications of small bowel Crohn.'s disease. *Gastroenterology* 2004; 126:414-24.

