



NEUROSCIENZE/ Il funzionamento dell'organo che genera ogni giorno 70mila pensieri

# La storia infinita del cervello

Gli studi rivelano nuovi tipi di cellule cerebrali e inedite connessioni

DI EMILIO BIZZI \*

**P**esa circa un chilo e duecento grammi, rappresenta il 2% del peso corporeo ma per funzionare ha bisogno del 20% dell'energia prodotta quotidianamente. E questo per riuscire a generare quei 70mila pensieri al giorno che costituiscono la nostra esistenza.

Il cervello è una immensa e straordinaria orchestra di centinaia di elementi con un repertorio pressoché infinito che

ancora non conosciamo completamente data la sua vastità. Basti pensare che in un millimetro cubo di corteccia si trovano oltre 100mila neuroni e assoni per una lunghezza pari a 4 km. Le scoperte viaggiano ad alta velocità e di alcune si è parlato al **Forum delle Neuroscienze** che si è tenuto a Roma nelle scorse settimane.

Solo pochi giorni fa un team di neuroscienziati del Baylor College of Medicine di Houston ha annunciato la scoperta di sei nuovi tipi di cellu-

le cerebrali, interneuroni (neuroni che hanno il compito di stabilire ponti di comunicazione tra loro) individuati nella corteccia visuale di un gruppo di ratti che non erano mai stati osservati o descritti prima e che è valsa loro la pubblicazione sulle prestigiose pagine di **Science**.

**Quanto ne sappiamo del cervello?** Stanno lavorando alla risposta gli esperti americani del più ambizioso progetto di mappatura del cervello umano voluto dal presidente

Obama, il Bam (The Brain Activity Map project) inaugurato nel 2013 con un budget di 300 milioni di dollari solo nel 2015: nonostante sappiamo molto a livello cellulare e molecolare ma siamo sostanzialmente ignoranti sulle proprietà dei circuiti che fanno funzionare questo enorme meccanismo. Stiamo parlando di milioni di cellule che formano tra loro miliardi di connessioni contemporaneamente. Il progetto quindi sta studiando il funzionamento com-

plessivo dell'organo e per farlo stiamo guardando con interesse all'uso delle nanotecnologie.

Il cervello non crea solo nuove connessioni durante l'apprendimento ma si rigenera con nuove cellule, anche se in modo molto modesto. Sfide sempre più ambiziose se pensiamo che solo di recente si è scoperto che non solo imparare una lingua o cimentarsi in un compito nuovo forma nuove connessioni tra i neuroni. Un'evoluzione di quel concet-

to di plasticità che ha rivoluzionato la concezione del cervello come un organo fisso e immutabile e non come una struttura in continua evoluzione. Grande impulso è stato impresso dalle moderne tecniche di imaging cerebrale e molecolare: gli scienziati oggi possono assistere alla creazione di nuove connessioni tra neuroni in diretta, ad esempio stimolando pazienti con traumi cerebrali ad apprendere compiti che stabiliscono nuovi percorsi che aggirano le aree

PROGETTO ACADEMY OF HEALTH CARE MANAGEMENT AND ECONOMICS - PARTNERSHIP NOVARTIS ITALIA/SSDA BOCCONI

## Bpco: un algoritmo spiega il (buon) lavoro delle Asl sui cittadini

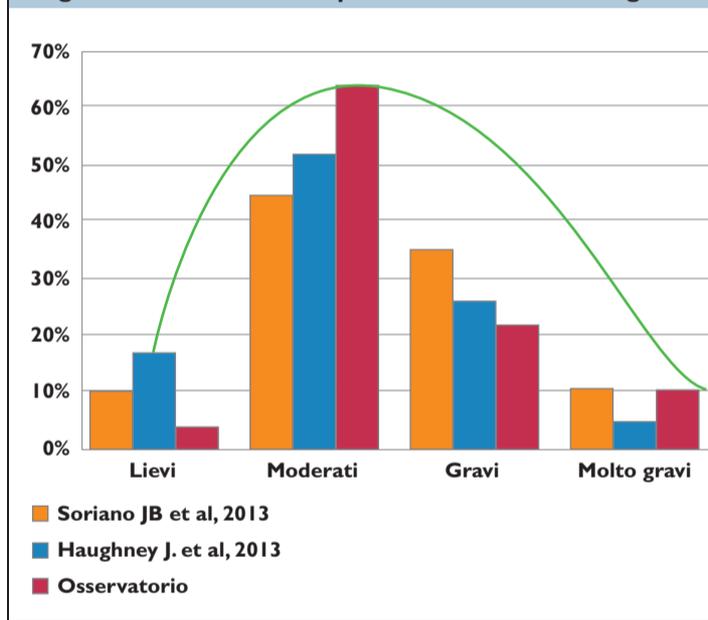
DI VALERIA D. TOZZI \* E GUGLIELMO PACILEO \*



**L**e aziende sanitarie pubbliche dispongono di un grande tesoro informativo. Ogni giorno registrano nei propri database una notevole mole di dati relativi alle prestazioni erogate: ricoveri, accessi in pronto soccorso, prestazioni ambulatoriali e molte altre ancora. Sono dati che descrivono, con rilevante livello di dettaglio, le relazioni che ciascuno di noi ha con il sistema sanitario. Da diverso tempo le aziende sanitarie non utilizzano più questi dati solo a fini di rendicontazione esterna o di finanziamento, ma anche per la gestione e

la valutazione. Partendo da questa osservazione il progetto **"Osservatorio sui modelli di presa in carico dei pazienti con Bpco"** si è posto l'obiettivo di valutare, attraverso l'analisi dei database amministrativi, la capacità e la performance della presa in carico dei pazienti Bpco da parte delle aziende sanitarie. E in fase di conclusione il progetto triennale che partecipa all'**Academy of Health Care Management and Economics**, frutto della collaborazione tra Cergas e Sda Bocconi e Novartis, che dal 2010 ha iniziato a lavorare

Figura 1 - Distribuzione dei pazienti in base a livello di gravità



sul tema dei cruscotti direzionali per la valutazione delle performance d'azienda e più di recente ha focalizzato l'attenzione sui modelli di presa in carico di una delle cronicità più difficili da intercettare e gestire come la Bpco (broncopneumopatia cronica ostruttiva).

**Regioni coinvolte.** Al progetto hanno aderito Emilia-Romagna e Veneto con un gruppo di aziende che hanno lavorato attivamente mettendo a disposizione dati e informazioni (Ulss di Bassano, Ausl di Parma, Ao di Parma e Ausl di Piacenza) e tre re-

gioni nel ruolo di "discussant" (Lazio, Puglia e Toscana) che hanno partecipato alle attività di discussione dei risultati intermedi e finali della ricerca. Il modello di ricerca adottato è stato quello della collaborativa research in cui i diversi attori (ricercatori, referenti aziendali, delle regioni e della comunità scientifica) sono stati coinvolti nel processo di ricerca a partire dalla definizione di algoritmi di identificazione delle coorti prese in carico fino alla valutazione dei risultati. L'ultimo momento di confronto è avvenuto durante il workshop, te-

nutosi presso la Sda Bocconi il 14 dicembre, in cui sono stati presentati i risultati finali della ricerca.

La scelta di lavorare sulla Bpco è stata determinata dal fatto che si tratta di una malattia grave, estremamente diffusa (si stima ne soffre circa il 10% della popolazione, [www.erswhitebook.org](http://www.erswhitebook.org)) ma al tempo stesso "inafferrabile". Nel Regno Unito, ad esempio, secondo i dati riportati dal Nice (l'Istituto nazionale per la Salute e la cura di eccellenza), circa tre milioni di persone soffrono di Bpco, di questi però ben due milioni non hanno mai ricevuto una diagnosi [Department of health (2010), *Consultation on a strategy for services for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in England*].

La prima domanda di ricerca è stata sul numero di persone con Bpco che le aziende sanitarie hanno in carico utilizzando i loro database amministrativi alimentati dai flussi di prestazioni erogate. Il risultato è stato pari a circa il 3% della popolazione residente. La stima si è basata sull'analisi di tre database amministrativi (farmaci, ricoveri ed esenzioni), letti attraverso un algoritmo in grado di intercettare le persone che avevano avuto nell'anno di osservazione (2011) prestazioni riferibili alla Bpco, escludendo i pazienti asmatici. L'algoritmo è stato sviluppato in collaborazione con i referenti delle società scientifiche pneumologiche, coordinati dal prof. Francesco Blasi, past president Ers (European respiratory society).

PROTOCOLLO «RADIAZIONI IN PEDIATRIA» TRA FISICI MEDICI, PEDIATRI E RADIOLOGI

## Così ridurremo i raggi nocivi sui nostri bambini

DI LUISA BEGNOZZI \*

**N**egli ultimi anni l'attenzione rivolta dalla comunità medica e scientifica agli effetti biologici delle radiazioni ionizzanti, in particolare al rischio radiobiologico indotto in bambini e adolescenti, è cresciuta, grazie anche ai risultati di numerosi studi al ri-

guardo pubblicati su autorevoli riviste scientifiche.

In particolare, da un lavoro pubblicato nel 2013 sul **British Medical Journal** condotto su una popolazione pediatrica di 11 milioni di pazienti nati tra il 1985 e il 2005, seguiti per un tempo medio di

10 anni, si evince che l'incidenza di neoplasie è stata del 24% maggiore nel gruppo esposto a esami Tac.

Considerando l'incidenza normale di neoplasie giovanili (circa 1 caso su 250), l'incremento dovuto alle radiazioni è basso. Tuttavia, l'aumento del numero di esami TC degli ultimi anni, probabilmente legato ai miglioramenti tecnici che ne facilitano l'esecuzione e alla maggior accessibilità, ha fatto alzare la soglia d'attenzione. Il bambino si trova in una fase di rapida evoluzione di crescita e pertanto è più radiosensibile rispetto a un adulto, oltre ad avere una più lunga aspettativa di vita: la probabilità di danno stocastico

da radiazioni ionizzanti in un bambino è tre volte maggiore rispetto a quella di un adulto. Per questi motivi sono nate le campagne internazionali "Image Gently" ed "Eurosafef", finalizzate alla conoscenza, da parte di opinione pubblica e operatori, di quali siano le più attente e idonee pratiche di utilizzo delle radiazioni ionizzanti a scopo diagnostico.

Progetto A supporto di queste campagne internazionali, l'Associazione italiana di Fisica medica (Aifm), in collaborazione con la Società italiana di Pediatria (Sip) e la Società italiana di Radiologia medica (Sirm), ha avviato il progetto **"Radiazioni in Pe-**

**dialtria"** volto a promuovere la radioprotezione in ambito pediatrico e aumentare la consapevolezza sul buon uso dell'imaging radiologico. Di questa iniziativa e della corretta informazione del rischio/beneficio nell'uso medico delle radiazioni in età pediatrica si è parlato nel corso della Tavola Rotonda che si è svolta lo scorso 6 novembre a Roma, presso l'Auditorium del ministero della Salute, in occasione della Terza Giornata internazionale di Fisica medica.

**Radioprotezione del baby paziente.** Durante l'evento sono stati presentati i risultati di un'indagine promossa tra i pediatri iscritti alla Sip, attraverso l'invio di un questiona-

rio, volta a verificare il livello di conoscenza dei pediatri in materia di radioprotezione e dal quale sono emersi i loro principali bisogni formativi.

Innanzitutto risulta evidente che il tema della radioprotezione del paziente in età pediatrica è ritenuto importante dalla quasi totalità dei medici interpellati. In particolare emerge la necessità di informazioni in merito alla nuova direttiva europea Euratom 2013/59 (che ogni stato membro ha l'obbligo di recepire entro il 6 febbraio 2018) che riguarda l'uso medico delle radiazioni ionizzanti e stabilisce norme fondamentali di sicurezza relative alla protezione contro i pericoli derivanti



danneggiate. Sempre negli ultimissimi anni il ruolo del sonno e una sua inedita, fondamentale funzione, quella di efficiente “spazzino” di tossine, proteine e materiali di

scarto come i metaboliti. Strutture che devono essere riciclate dalle cellule in mancanza di un collegamento con il sistema linfatico dell'organismo. È stato individuato quin-

di un sistema “glinfatico” composto da una rete di canali che trasportano fuori dal cervello le sostanze di scarto, ad esempio quelle proteine beta-amiloide imputate nella malat-

tia di Alzheimer. In uno studio su modello animale si è osservato che la funzione di rimozione degli scarti funziona ad una velocità doppia durante il riposo e che se il sonno è disturbato il meccanismo è meno efficace, causando un eccesso di materiale di scarto sotto la lente di ingrandimento perché fortemente sospettato di avere un ruolo nella patogenesi di alcune malattie degenerative. Sempre grazie alle tecniche di imaging è possibile individuare i segni della

malattia di Alzheimer circa 15 anni prima che si manifestino i primi sintomi.

**Il sesso del cervello.** È noto che uomini e donne abbiano comportamenti e modelli di pensiero diversi: gli uomini connessioni più forti nelle aree dei compiti esecutivi e dell'azione e le donne più abili nel ragionamento analitico e l'intuizione. Differenze imputabili, ca va sans dire, agli ormoni femminili, quegli estrogeni che lungi dall'essere implicati solo nella riproduzione

influiscono sul cervello modulando capacità cognitive, apprendimento, risposte emotive e reazioni ai farmaci, il che apre una nuova forma di “neuroscienze di genere” che permetterà di migliorare diagnosi e trattamenti per ciascun sesso.

\* *Institute Professor, dipartimento di scienze cognitive e del cervello al Massachusetts Institute of Technology (Mit Boston)*

© RIPRODUZIONE RISERVATA

La seconda linea di ricerca ha tentato di identificare i diversi livelli di severità della malattia sempre attraverso l'uso esclusivo dei database amministrativi. La popolazione selezionata è stata quindi segmentata in quattro livelli di gravità (lieve, moderato, grave e molto grave), sulla base di un secondo algoritmo che ha raggruppato i pazienti in base al tipo di prestazioni consumate: dai pazienti lievi, che utilizzano al massimo i broncodilatatori a breve azione, sino ai molto gravi che sono costretti alla ossigenoterapia.

Anche in questo caso, l'algoritmo è stato condiviso con i referenti delle società scientifiche pneumologiche e gli specialisti di riferimento delle aziende sanitarie sperimentatrici per poi essere applicato nei contesti aziendali.

È la prima volta che si è provato a segmentare i pazienti con Bpco attraverso l'analisi delle prestazioni registrate dai database amministrativi. Gli esiti sono risultati simili a quelli registrati da due studi basati sui dati spirometrici [Soriano JB et al (2013), *Distribution and prognostic validity of the New global initiative for chronic obstructive lung disease grading classification*, *Chest*;143(3):694-702 Haughney J. et al (2013), *The distribution of Copd in Uk general practice using the new Gold classification*, *Erj express Oct 31*], pubblicati nel 2013 (figura 1). In tutti i casi, il segmento di popolazione più rilevante è risultato quello con grado di malattia moderato, che nel caso del nostro progetto costituisce il

**Tabella 1 - Indicatori di performance della presa in carico per la Bpco**

Livello di gravità	Indicatori (frequenza attesa della prestazione)	Livello di gravità	Indicatori (frequenza attesa della prestazione)
<b>Lievi</b>	● Visita pneumologica (biennale)	<b>Gravi</b>	● Dlco (annuale)
	● Spirometria (biennale)		● Riabilitazione polmonare (triennale)
	● Vaccinazione antiinfluenzale (annuale)		● Vaccinazione antiinfluenzale (annuale)
	● Ricoveri per riacutizzazione di malattia		● Aderenza alla terapia
	● Ricoveri ripetuti		● Ricoveri per riacutizzazione di malattia
<b>Medi</b>	● Visita pneumologica (annuale)	<b>Molto gravi</b>	● Ricoveri ripetuti
	● Spirometria (annuale)		● Visita pneumologica (annuale)
	● Emogasanalisi (annuale)		● Spirometria (annuale)
	● Vaccinazione antiinfluenzale (annuale)		● Emogasanalisi (annuale)
	● Aderenza alla terapia		● Dlco (annuale)
<b>Gravi</b>	● Ricoveri per riacutizzazione di malattia	● Riabilitazione polmonare (triennale)	
	● Ricoveri ripetuti	● Vaccinazione antiinfluenzale (annuale)	
	● Visita pneumologica (annuale)	● Aderenza alla terapia	
	● Spirometria (annuale)	● Ricoveri per riacutizzazione di malattia	
	● Emogasanalisi (annuale)	● Ricoveri ripetuti	

64% del totale. È come se ci fosse una sorta di una regola dei due terzi: due terzi della popolazione in carico ha un grado di malattia moderato, allo stesso tempo due terzi della popolazione con Bpco risulta non in carico

Il terzo quesito di ricerca ha riguardato le modalità e gli strumenti di valutazione della presa in carico. È stato elaborato un set di indicatori in grado di valutare le performance della presa in carico e di essere alimentato routinariamente attraverso i database amministrativi. Il set è stato svi-

luppato, sulla base della letteratura disponibile, con i referenti della comunità pneumologica, e applicato a livello aziendale. Gli indicatori sono stati declinati per ciascuno dei quattro livelli di gravità della malattia (vedi tabella 1).

La maggior parte degli indicatori scelti fotografano il “processo” di presa in carico e la sua aderenza a condizioni di appropriatezza lette come l'insieme di prestazioni che ciascun paziente dovrebbe ricevere a corredo di una buona presa in carico a partire dalla diagnosi. A questi si

aggiungono indicatori di esito relativi ai ricoveri per riacutizzazione di malattia e ai ricoveri ripetuti per la stessa ragione.

I risultati derivati dalla misurazione degli indicatori rappresentano un punto di partenza per comprendere su quali elementi della presa in carico agire prioritariamente e su quali aree di miglioramento orientare gli sforzi di qualsiasi natura.

I risultati della ricerca mostrano come le aziende, che dispongono di database amministrativi affidabili e possiedono la capacità di fare data

linkage, hanno la possibilità sia di identificare i pazienti e segmentarli per livello di gravità sia di allestire sistemi di valutazione delle performance della presa in carico mirate sino al singolo caso. I database amministrativi rappresentano per le aziende una solida base informativa in grado di supportare efficacemente il miglioramento della presa in carico, senza che sia necessario investire risorse aggiuntive.

\* *Cergas e Sda Bocconi*

© RIPRODUZIONE RISERVATA

dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti e nuovi obblighi per i prescrittori.

Gli argomenti su cui i pediatri trovano più difficoltà sono la valutazione del rischio associato agli esami radiologici e il reperimento di fonti di riferimento. Oltre il 90% degli interpellati ritiene inoltre utile un approfondimento sui rischi dell'uso di radiazioni ionizzanti in gravidanza. La quasi totalità (98%) dei pediatri coinvolti nell'indagine ritiene di dover accrescere la propria preparazione in tema di radioprotezione reputando utile in particolare una attività di formazione su argomenti “pratici” della radioprotezione (rischio, informazioni ai pazien-

ti, etc.) da parte della propria società scientifica in collaborazione con le altre società del settore.

Quando si parla di “buon uso” di imaging radiologico si intende che l'esame diagnostico deve essere appropriato (ovvero adeguato al quesito clinico), giustificato (l'esame deve essere necessario e non sostituibile con altre metodiche diagnostiche: attualmente circa un terzo degli esami radiologici sono considerati inutili) e ottimizzato (le dosi al paziente legate alla metodica devono essere le più basse possibili garantendo la corretta informazione diagnostica e la qualità dell'immagine).

La capacità diagnostica di

una Tac è nettamente superiore a quella di una radiografia convenzionale e può fornire informazioni dettagliate su organi interni, ossa, tessuti molli e vasi sanguigni: se prescritta in maniera appropriata, sicuramente il beneficio che si ricava dall'indagine è maggiore del rischio a essa associato. È però una tecnica radiologica che espone a dosi di radiazione più alte rispetto a una radiografia convenzionale.

Per evitare una sottostima dei rischi è quindi auspicabile che vi sia una adeguata formazione di medici di base e pediatri in merito ai rischi associati ai vari esami diagnostici in modo tale da ricorrere agli esami che impiegano ra-

diazioni ionizzanti solo quando strettamente necessario. È fondamentale inoltre che ciascun professionista coinvolto contribuisca, per ciò che riguarda il proprio ruolo e le proprie competenze, a perseguire gli obiettivi descritti sopra: il fisico specialista in fisica medica è presente in tutti i processi di ottimizzazione delle prestazioni cliniche (sia diagnostiche che terapeutiche) al fine di minimizzare il rischio ai pazienti e migliorare la qualità delle prestazioni sanitarie erogate.

Occorre inoltre l'impegno di pediatri, radiologi e tecnici di radiologia nel contenere il numero degli esami e nell'eseguire al meglio gli stessi

(ottimizzare il numero di scansioni, il tempo di esposizione, le dimensioni del campo di irradiazione, etc). A partire dalle informazioni estrapolate dalle risposte al questionario, il passo successivo dell'Aifm sarà quello di predisporre, insieme alla Sirm, dei corsi di formazione rivolti ai pediatri iscritti alla Sip che soddisfino il più possibile le esigenze di conoscenza e informazione emerse dal questionario stesso.

La prima fase del progetto terminerà con la stesura di un documento comune e condiviso nel quale si risponderà ai quesiti clinici sull'appropriatezza degli esami e siano chiariti i temi dell'ottimizzazione

e dell'appropriatezza prescrittiva. Il progetto “Radiazioni in Pediatria” prevede inoltre una seconda fase che consisterà in una campagna d'informazione rivolta alle famiglie riguardante i rischi e i benefici derivanti dalle procedure radiologiche.

Lo scopo sarà quello di fornire ai famigliari dei bambini, con strumenti di comunicazione facili e accessibili, gli elementi per poter comprendere più facilmente le informazioni che vengono date loro dagli operatori sanitari.

\* *presidente Associazione italiana di Fisica medica (Aifm)*

© RIPRODUZIONE RISERVATA