

# Journal of Biomedical Practitioners

## JBP

Periodico per le professioni biomediche a carattere tecnico - scientifico - professionale

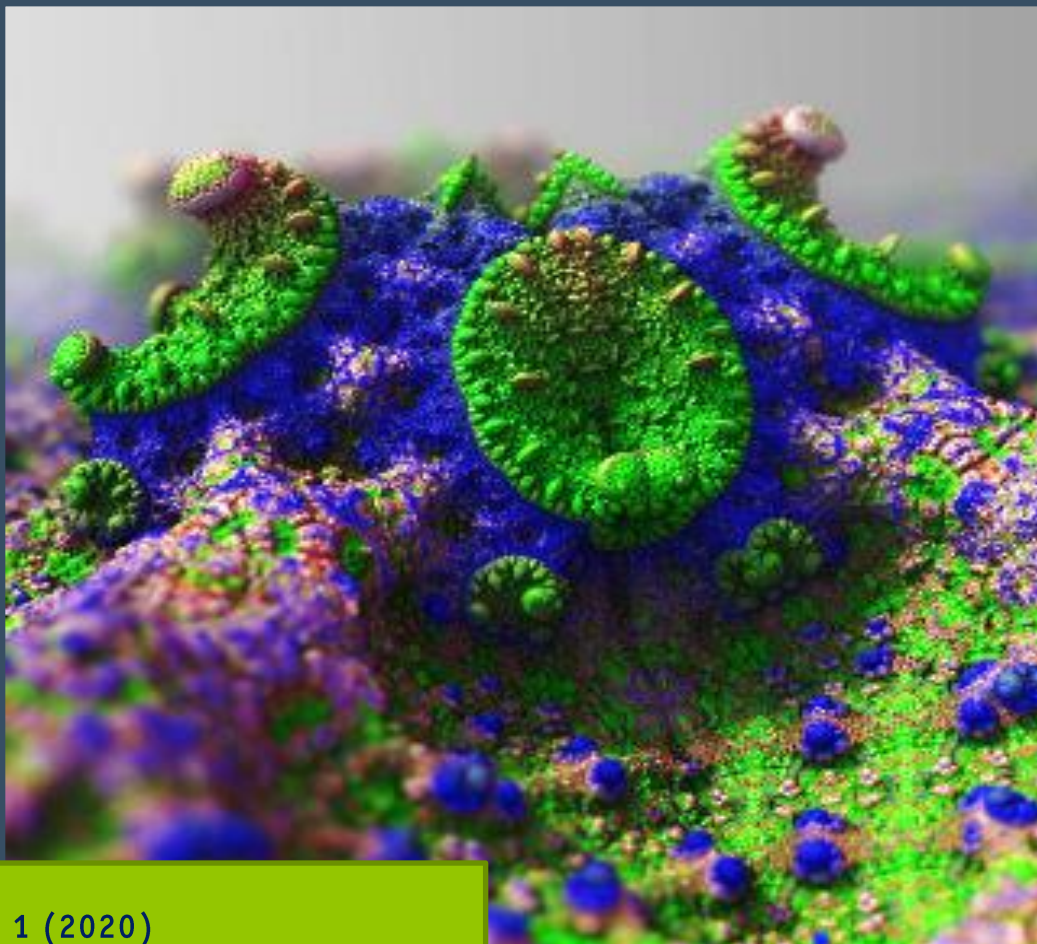


Immagine tratta da "Le interviste di Unito News" - 12 marzo 2020

V. 4, N. 1 (2020)

ISSN 2532-7925

Open Access journal - [www.ojs.unito.it/index.php/jbp](http://www.ojs.unito.it/index.php/jbp)



Opera distribuita con Licenza Creative Commons  
Attribuzione - Condividi allo stesso modo 4.0 Internazionale

Questa Rivista utilizza il Font [EasyReading](https://www.easyreading.com/)® carattere ad alta leggibilità, anche per i dislessici

Periodico per le professioni biomediche a carattere tecnico - scientifico - professionale

**Direttore responsabile/Editor in chief:** Francesco Paolo SELLITTI

**Direttore di redazione/Editorial manager:** Antonio ALEMANNI, Luca CAMONI

**Comitato di redazione/Editorial team:**

**Editors:** Antonio ALEMANNI, Mario CORIASCO,  
Simone URIETTI, Annamaria VERNONE, Sergio  
RABELLINO, Francesco SCIACCA, Luciana GENNARI,  
Patrizia GNAGNARELLA, Alessandro PIEDIMONTE,  
Luca CAMONI, Manuela GIACOMELLI, Andrea  
MASINO

**Journal manager e ICT Admin:** Simone URIETTI, Annamaria VERNONE

**Book manager:** Francesco P. SELLITTI

**Graphic Design Editor** Francesco P. SELLITTI, Mario CORIASCO, Sergio  
RABELLINO, Andrea MASINO

**Comitato scientifico/Scientific board:**

|                           |                         |                            |
|---------------------------|-------------------------|----------------------------|
| Prof. Roberto ALBERA      | Prof. Federico D'AGATA  | Prof. Daniela MESSINEO     |
| Dott. Massimo BACCEGA     | Dott. Laura DE MARCO    | Dott. Sergio MODONI        |
| Dott. Alberto BALDO       | Dott. Patrizio DI DENIA | Dott. Alfredo MUNI         |
| Prof. Nello BALOSSINO     | Dott. Chiara FERRARI    | Dott. Grazia Anna NARDELLA |
| Prof. Paolo BENNA         | Prof. Diego GARBOSSA    | Dott. Salvatore PIAZZA     |
| Prof. Mauro BERGUI        | Dott. Luciana GENNARI   | Prof. Lorenzo PRIANO       |
| Dott. Salvatore BONANNO   | Dott. Ramon GIMENEZ     | Ing. Sergio RABELLINO      |
| Prof. Ezio BOTTARELLI     | Dott. Gianfranco GRIPPI | Dott. Fabio ROCCIA         |
| Prof. Gianni Boris BRADAC | Prof. Caterina GUIOT    | Dott. Saverio STANZIALE    |
| Dott. Gianfranco BRUSADIN | Prof. Leonardo LOPIANO  | Dott. Lorenzo TACCHINI     |
| Dott. Luca CAMONI         | Prof. Alessandro MAURO  | Prof. Silvia TAVAZZI       |
| Prof. Alessandro CICOLIN  | Dott. Cristian MAZZEO   | Dott. Ersilia TROIANO      |
| Dott. Mario Gino CORIASCO | Prof. Aristide MEROLA   | Dott. Irene VERNERO        |

Periodico per le professioni biomediche a carattere tecnico - scientifico - professionale

### SOMMARIO / TABLE OF CONTENTS Numero 1, Volume 4 - 2020

|    |  |   |
|----|--|---|
| 1  | <i>Dolore cervicale in pazienti con disordini temporomandibolari</i><br><i>Cervical pain in patients with temporomandibular disorders</i>  | M. Ragonesi   |
| 12 | <i>Utilizzo dell'olio extravergine d'oliva (EVOO) nel trattamento di un'ulcera traumatica nel cavo orale. Un case report</i>   |   |
| 19 | <i>Use of Extra Virgin Olive Oil (EVOO) in the treatment of traumatic ulcers. A case report</i>  | A. Sinesi, C. Casu, S. Cefola, R. Damato, G. Orrù                 |
| 26 | <i>Analisi epidemiologica sull'immunità da SARS-CoV-2 in un campione di soggetti residenti nella capitale romana</i><br><i>Epidemiological analysis on immunity from SARS-CoV-2 virus in subjects from Rome, Italy</i> | M. Cupellaro, K. Margiotti, S. Emili, A. Mesoraca, C. Giorlandino |
| 36 | <i>Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA): valutazione della disfagia e gestione degli aspetti nutrizionali</i><br><i>Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): dysphagia assessment and nutritional aspects management</i>    | A. Bua, L. U. Collovà, A. Lombino, A. Petronaci, D. Sprini        |

|    |  |  |
|----|--|--|
| 56 | <i>Implementazione e ottimizzazione di un protocollo per l'imaging ibrido a bassa dose con tomografia ad emissione di fotone singolo, studio preliminare</i><br><br><i>Preliminary low-dose hybrid imaging protocol scan optimization in single photon emission computed tomography</i>        | R. Rinaldi, L. Camoni  |
| 71 | <i>Terapia non farmacologica dell'insonnia: igiene del sonno e restrizione a confronto</i><br><br><i>Non pharmacological therapy for insomnia: a comparison between sleep hygiene and sleep restriction</i>  | A. Cicolin, A. Giordano  |
| 87 | <i>Utilità clinica dei fattori di crescita nel plasma ricco di piastrine (PRP). Analisi dell'efficacia di differenti metodi di preparazione</i><br><br><i>Clinical utility of growth factors in platelet rich plasma (PRP). Analysis of the effectiveness of different preparation methods</i> | V. Cunsolo, V. Luti, F. Fossi, C. Grossini,<br>V. Fulgido, I. Cipollini, A. Marzo, R. Saccardi |

OPEN ACCESS JOURNAL

<http://www.ojs.unito.it/index.php/jbp>

ISSN 2532-7925



Periodico per le professioni biomediche a carattere tecnico - scientifico - professionale

## Dolore cervicale in pazienti con disordini temporomandibolari

## Cervical pain in patients with temporomandibular disorders

**Massimo Ragonesi**

*Studio di Odontoiatria e Gnatologia Dott. M. Ragonesi - Genova*

Contatto autori: Massimo RAGONESI – [massirago@libero.it](mailto:massirago@libero.it)

N. 1, Vol. 4 (2020) – 1:11  
Submitted: 22<sup>nd</sup> December 2019  
Revised: 7<sup>th</sup> January 2020  
Accepted: 4<sup>th</sup> February 2020  
Published: 30<sup>th</sup> June 2020

Think **green** before you print



Distribuita con Licenza Creative Commons. Attribuzione – Condividi 4.0 Internazionale

## Riassunto

### Obiettivo

I disordini temporomandibolari sono un gruppo eterogeneo di disordini muscoloscheletrici che coinvolgono le articolazioni temporo-mandibolari, i muscoli della masticazione e i tessuti associati. Escludendo le forme attribuibili a cause specifiche o sistemiche, la maggior parte dei disordini temporomandibolari possono essere attribuite a fattori psicosociali e funzionali e tra i vari sintomi descritti dai pazienti con disordini temporomandibolari può essere incluso il dolore cervicale.

Scopo del presente studio è stato quello di indagare sulla prevalenza di dolore cervicale in un gruppo di pazienti con disordini temporomandibolari, considerando anche la prevalenza di tale dolore riferito nei diversi gruppi diagnostici secondari (disordini muscolari, disordini articolari, disordini misti).

### Materiali e Metodi

È stato selezionato un campione di pazienti visitati per dolore craniofacciale o problemi funzionali mandibolari presso un ambulatorio esterno di pratica odontoiatrica orientata alla gnatologia clinica e ai dolori oro-facciali. Dopo aver applicato criteri di inclusione ed esclusione, il campione finale consisteva in 238 pazienti adulti con età media  $43 \pm 14$  anni e 79,4% di genere femminile. È stata quindi indagata la prevalenza di dolore cervicale sul nostro campione di studio, considerando anche la prevalenza nei diversi gruppi diagnostici secondari (test  $\chi^2$ ;  $\alpha = .05$ ).

### Risultati

Nel nostro campione di studio la prevalenza di dolore cervicale era pari a 60% ( $p < 0,05$ ). La prevalenza di dolore cervicale nei diversi gruppi diagnostici secondari era compresa tra 45% e 71,4%, senza differenze statisticamente significative ( $p > 0,05$ ).

### Discussione

In accordo con diversi studi presenti in letteratura, nel presente lavoro è stata registrata in pazienti con disordini temporomandibolari una prevalenza di dolore cervicale riferito maggiore della metà dei casi.

Nonostante la tradizionale convinzione di una associazione tra disordini temporomandibolari di tipo muscolare e dolore cervicale, nel nostro studio è stata individuata una equidistribuzione nella prevalenza di dolore cervicale nei disordini muscolari, articolari e misti.

Dunque, genere, età e sito del disordine costituivano probabilmente variabili non coinvolte nell'associazione tra disordini temporomandibolari e dolore cervicale, mentre appariva più adeguato ipotizzare un ruolo concomitante per fattori di natura psicosociale o funzionale nel legame tra i due fenomeni.

---

## Conclusioni

Il dolore cervicale è un sintomo frequentemente associato ai disordini temporomandibolari.

Probabilmente le variabili di genere, età e diagnosi secondaria di disfunzione temporomandibolare non sono fattori coinvolti nell'associazione, tuttavia informazioni conclusive non sono disponibili. La natura multifattoriale dei disordini temporomandibolari e del dolore cervicale aspecifico, con fattori predisponenti, scatenanti e perpetuanti, suggeriscono una gestione gnatologica conservativa e multimodale.

**Parole chiave:** Disordini Temporomandibolari, Dolore Cervicale, Dolore al Collo, Odontoiatria.

## Abstract

### Objective

Temporomandibular disorders are a heterogeneous group of musculoskeletal diseases, which involve the temporomandibular joints, the muscles of mastication as well as associated tissues.

Excluding the forms attributable to specific or systemic causes, temporomandibular dysfunctions can be ascribed to psychosocial and functional factors, and cervical pain might be included among the various symptoms described by patients with temporomandibular pathologies. The aim of the present study was to investigate the prevalence of non-specific cervical pain in a group of patients with temporomandibular disorders, also considering the prevalence of cervical pain in various secondary diagnostic groups (muscular, joint and mixed diseases).

### Materials and Methods

We selected a sample of patients examined for craniofacial pain or mandibular functional problems in an outpatient dental practice focused on Clinical Gnatology and orofacial pains.

After applying inclusion and exclusion criteria, the final sample consisted of 238 adult patients with an average age of  $43 \pm 14$  years and 79.4% of female gender. Therefore, the prevalence of cervical pain in our study sample was investigated, also considering the prevalence in the different secondary diagnostic groups (test  $\chi^2$ ;  $\alpha = .05$ ).

### Results

In our study sample the prevalence of cervical pain was 60% ( $p < 0.05$ ). Gender and age were not associated with reported cervical pain ( $p > 0.05$ ). The prevalence of cervical pain in the various secondary diagnostic groups ranged between 45% and 71.4%, without any statistically significant difference ( $p > 0.05$ ).

### Discussion

According to various literature studies, in patients with temporomandibular dysfunctions, we found a cervical pain prevalence greater than half of the cases.

Despite the traditional convictions of an association between cervical pain and temporomandibular disorders of muscular origin, we found a prevalence of cervical pain statistically equally distributed in the muscular, joint and mixed pathologies.

Gender, age and site of the disorder were not variables probably involved in the relationship between temporomandibular diseases and cervical pain whereas an apparently more adequate concomitant role of psychosocial or functional variables between the two phenomena was hypothesized.

### Conclusion

Cervical pain is a frequently reported symptom in patients with temporomandibular disorders.

Probably gender, age and secondary diagnosis of temporomandibular dysfunction are not variables involved in the association, however conclusive data are not available. The multifactorial cause of temporo-mandibular pathologies with predisposing, triggering and perpetuating factors suggests a conservative and multimodal gnathological management.

**Key – words:** Temporomandibular Disorders, Cervical Pain, Neck Pain, Dentistry.

## INTRODUZIONE

I disordini temporomandibolari (Temporomandibular disorders, TMD) costituiscono un insieme eterogeneo di patologie caratterizzate da dolore e/o limitazione funzionale a carico delle articolazioni temporomandibolari (Temporomandibular Joint, TMJ), dei muscoli masticatori e delle relative strutture. La prevalenza di TMD nella popolazione generale adulta è stimata tra il 3% ed il 30%, con netta prevalenza per il sesso femminile ed età compresa tra 20 e 50 anni.

Ad esclusione delle forme attribuibili a patologie specifiche e/o sistemiche (autoimmuni, neoplastiche, traumatiche, etc...), per le restanti l'eziopatogenesi dei TMD è riconosciuta multifattoriale con la presenza di elementi predisponenti, scatenanti e perpetuanti nel complesso responsabili di sovraccarico muscolare e articolare.

Tra i vari fattori implicati nella eziopatogenesi è possibile riconoscere variabili di natura psicologica (cognitive, comportamentali), variabili di natura anatomica e strutturale (condizioni scheletriche, modificazioni dell'occlusione dentale), fattori ormonali e bruxismo [1,2,3].

Recentemente una certa enfasi è stata inoltre posta riguardo al potenziale ruolo di fattori neurologici centrali, quali il fenomeno della sensitizzazione centrale [4].

Per la gestione dei TMD è raccomandato un approccio biopsicosociale caratterizzato da diagnosi prevalentemente clinica e trattamento conservativo multimodale [5].

Il dolore riferito in zona cervicale (Cervical Pain, CP) riconosce una prevalenza annuale stimata tra il 15% ed il 50% nella popolazione generale, relativamente maggiore per il genere femminile ed in età medio adulta [6].



Diverse cause possono generare CP (patologie organiche, post traumatiche, sindromi miofasciali, etc...) fondamentalmente attraverso meccanismi biomeccanici o neuropatici. Le forme di CP non associate a patologie organiche note vengono spesso definite "non specifiche" e riconoscono una eziopatogenesi di tipo multifattoriale coinvolgenti fattori psicologici, posturali e occupazionali [7].

Nel corso degli anni il rapporto reciproco tra le diverse condizioni dolorose e disfunzionali della regione cranio cervico-facciale ha attirato l'attenzione di numerosi ricercatori. I TMD ed il CP sono risultati clinicamente spesso associati tra loro [8,9,10] sebbene le informazioni al riguardo non siano ad oggi considerate conclusive [11,12].

In relazione a tali premesse è apparso utile fornire un contributo aggiornato sulla prevalenza di CP in un campione di pazienti con TMD, analizzando sia la prevalenza generale sull'intero campione considerato, sia la prevalenza in relazione ai diversi gruppi diagnostici secondari di TMD nei quali il campione è stato suddiviso.

## MATERIALI E METODI

### Tipo di studio e Campione

È stato svolto uno studio clinico analitico trasversale di osservazione utilizzando un campione proveniente da pazienti visitati per dolore craniofacciale o problemi funzionali cranio mandibolari (ridotto movimento mandibolare, rumori articolari TMJ, difficoltà masticatorie) presso uno studio di pratica odontostomatologica privata principalmente rivolta alla Gnatologia Clinica e Dolori Oro-Facciali. Sono stati selezionati pazienti con età  $\geq 18$  anni e diagnosi primaria di TMD di natura funzionale, escludendo dunque pazienti con diagnosi riferibili a cause organiche note o diagnosticate (neoplasie, artriti autoimmuni, patologie dentali...). Sono stati inoltre esclusi pazienti con patologie psichiatriche tali da precludere affidabilità ed autonomia in corso di visita gnatologica. Il campione finale consisteva in 238 pazienti.

Tutti i pazienti hanno fornito consenso scritto alla raccolta dei dati personali a fini di indagine statistica al momento della prima visita.

### Procedure cliniche e variabili raccolte

Tutti i pazienti furono sottoposti al momento della prima visita ad anamnesi medica ed esame obiettivo e se ritenuti necessari furono richiesti approfondimenti diagnostici strumentali o eventuali consulenze presso specialistici di altro settore medico.

Nel corso del colloquio anamnestico fu chiesto ad ogni paziente l'eventuale presenza di una condizione di dolore cervicale aspecifico (attuale al momento della visita oppure pregresso con almeno un episodio al mese da almeno tre mesi) dunque non attribuibile a cause organiche note (traumi cervicali diretti, patologie reumatologiche, neurologiche, condizioni post chirurgiche, etc...).

Per ogni paziente fu svolta una valutazione clinica al fine di diagnosticare e classificare il TMD attraverso i criteri Clinical Examination Protocol-TMD [13,14], grazie ai quali ai pazienti con disordine muscolare fu assegnata una diagnosi di TMD di Gruppo I, a pazienti con dislocazione del disco articolare in una o entrambe le TMJ fu assegnata diagnosi di TMD di gruppo II, a pazienti con artralgia o artrite o artrosi in una o entrambe le TMJ fu assegnata diagnosi di TMD di gruppo III.

In virtù della possibilità di conferire ad ogni paziente diagnosi secondarie multiple fu considerato un numero complessivo di 7 gruppi diagnostici: gruppo I, gruppo II, gruppo III, gruppo I+II, gruppo I+III, gruppo II+III, gruppo I+II+III.

Quali oggetti di studio sono state dunque raccolte le seguenti variabili: genere (maschile [M]; femminile [F]), età (secondo tre gruppi: 18-34 anni; 35-54 anni;  $\geq 55$  anni), presenza di dolore cervicale (SI; NO), gruppo diagnostico TMD di appartenenza (I; II; III; I+II; I+III; II+III; I+II+III).

### Analisi statistica

Il nostro campione di studio è stato inizialmente caratterizzato per ogni variabile raccolta mediante gli strumenti della statistica descrittiva (frequenze, tendenza centrale, dispersione). Per la verifica delle ipotesi sulle frequenze osservate è stato utilizzato il test  $\chi^2$  assumendo un modello di verifica di equidistribuzione. Ipotesi nulla è stata considerata l'equidistribuzione delle frequenze osservate, ipotesi alternativa è stata considerata la non equidistribuzione delle frequenze osservate ( $H_0: \chi^2 = 0$ ;  $H_1: \chi^2 \neq 0$ ). Il livello di significatività è stato fissato per  $\alpha = .05$  ( $p < 0,05$ ).

## RISULTATI

Il campione era costituito da 238 pazienti, 189 di genere femminile ( $F = 79,4\%$ ;  $odds = 3,9$ ) e 49 di genere maschile ( $M = 20,6\%$ ;  $odds = 0,3$ ) ( $p < 0,05$ ). Età media  $43 \pm 14$  anni, minima 18, massima 81 anni. Secondo una distribuzione di frequenza per classi di età (18-34; 35-54;  $\geq 55$ ) è stata osservata una frequenza maggiore associata alla classe 35-54 (49,2%) e minore alla classe  $\geq 55$  (18,9%) ( $p < 0,05$ ).

In tabella I sono stati riportati numero, frequenza percentuale ed odds relativi alla distribuzione di frequenza dei sette gruppi diagnostici ( $p < 0,05$ ). Le maggiori frequenze percentuali osservate erano relative al gruppo I (31,9%) III (20,2%) e I+III (20,2%). Diagnosi singole sono state registrate in 144 casi (60,5%), diagnosi multiple in 94 casi (39,5%) ( $p < 0,05$ ). CP era presente in 143 casi (60%;  $odds = 1,51$ ) ed assente in 95 casi (40%;  $odds = 0,66$ ) ( $p < 0,05$ ) (Figura 1). Le frequenze di CP sono risultate statisticamente equidistribuite per genere ( $M = 53,1\%$ ;  $F = 61,9\%$ ;  $p > 0,05$ ) e gruppi di età (18-34 = 59,2%; 35-54 = 63,2%;  $\geq 55 = 57,8\%$ ;  $p > 0,05$ ). Le frequenze di CP espresse in ogni singolo gruppo diagnostico TMD sono state riassunte in tabella II.

### Distribuzione dei sette gruppi diagnostici TMD

| Gruppi TMD   |  | N° | F%    | Odds |
|--------------|--|----|-------|------|
| I            | (disordine muscolare)  | 76 | 31,9% | 0,47 |
| II           | (dislocazione del disco)   | 29 | 8,4%  | 0,09 |
| III          | (artralgia, artrite, artrosi)  | 48 | 20,2% | 0,25 |
| I + II       | (disordine muscolare + dislocazione del disco)                             | 24 | 10,1% | 0,11 |
| I + III      | (disordine muscolare + artralgia, artrite, artrosi)                        | 48 | 20,2% | 0,25 |
| II + III     | (dislocazione del disco + artralgia, artrite, artrosi)                     | 15 | 6,3%  | 0,07 |
| I + II + III | (disordine muscolare dislocazione del disco + artralgia, artrite, artrosi) | 7  | 2,9%  | 0,03 |

Tabella 1: Numerosità (N°), frequenza percentuale (F%) e odds relativi ai sette gruppi diagnostici TMD.

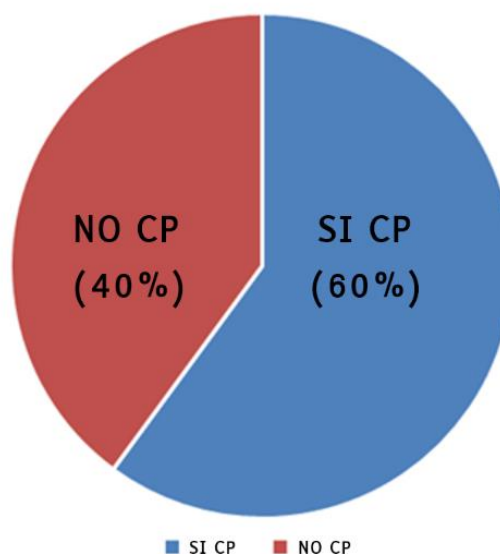
### Frequenza di CP

| Gruppi TMD   |  | F%    |
|--------------|--|-------|
| I            | (disordine muscolare)  | 68,4% |
| II           | (dislocazione del disco)   | 45,0% |
| III          | (artralgia, artrite, artrosi)  | 60,4% |
| I + II       | (disordine muscolare + dislocazione del disco)                             | 58,3% |
| I + III      | (disordine muscolare + artralgia, artrite, artrosi)                        | 56,3% |
| II + III     | (dislocazione del disco + artralgia, artrite, artrosi)                     | 46,7% |
| I + II + III | (disordine muscolare dislocazione del disco + artralgia, artrite, artrosi) | 71,4% |

Tabella 2: Frequenza percentuale (F%) di CP all'interno di ognuno dei sette gruppi diagnostici di TMD.

La frequenza maggiore di CP è stata registrata nei pazienti di gruppo I+II+III (71,4%), frequenza minore è stata registrata nei pazienti di gruppo II (45%). La differenza tra le distribuzioni di frequenza di CP riferito nei vari gruppi è risultata statisticamente non significativa ( $p > 0,05$ ). Tra i pazienti che hanno ricevuto diagnosi singola, CP è stato riferito nel 62,5% dei casi, mentre tra i pazienti che hanno ricevuto diagnosi multiple CP è stato riferito nel 56,4% dei casi ( $p > 0,05$ ).

**Prevalenza (%)  
di CP riferito**



*Figura 1: Distribuzioni di frequenza percentuale per presenza (Si) o assenza (No) di CP sull'intero campione di pazienti con TMD.*

Dunque, per le frequenze osservate di CP in relazione a genere, gruppo di età, gruppo diagnostico secondario TMD di appartenenza, diagnosi singola o multipla, è stata accettata l'ipotesi nulla di equidistribuzione e rifiutata l'ipotesi alternativa.

## DISCUSSIONE

Il campione da noi reclutato nel presente studio era caratterizzato da una età media di 43 anni e rapporto di genere F:M pari a 3,9/1. Tali indicatori statistici di generalità confermavano la provenienza del nostro campione da una tipica popolazione adulta di pazienti con TMD [3,15].

L'applicazione dei criteri Clinical Examination Protocol-TMD sul campione ha registrato una maggiore prevalenza di diagnosi di Gruppo I (disordini muscolari; 31,9%) e di diagnosi singole rispetto a diagnosi multiple (60,5% vs 39,5%), confermando una tendenza già espressa in letteratura mediante l'applicazione dei medesimi criteri diagnostici [13]. La presenza di CP ha dimostrato nel presente lavoro una frequenza pari al 60% sull'intero campione ( $p < 0,05$ ).

In un precedente studio condotto in Italia su un campione di 483 soggetti adulti provenienti dalla popolazione generale, è stata individuata una associazione tra TMD e CP nel 47% dei casi mentre in soggetti senza TMD la prevalenza di CP era pari a 28,6% ( $p < 0,0001$ ) [16].

Uno studio epidemiologico condotto su un largo campione di individui adulti provenienti dalla popolazione generale degli USA, ha individuato associazione tra TMD e CP nel 54% dei casi [17]. Su 511 pazienti con TMD (Statunitensi, età media 44 anni, rapporto F/M=5/1), una concomitante presenza di CP è stata registrata nel 69% dei casi [18].

---

In un lavoro condotto in Brasile su un campione di 71 soggetti di genere femminile ed età compresa tra 19 e 35 anni, la prevalenza di CP in soggetti con TMD era pari a 88,2%, dato statisticamente superiore alla prevalenza di CP in soggetti senza TMD ( $p < 0,01$ ) [19].

Considerando tali dati, appariva ragionevole sostenere una significativa presenza di CP tra soggetti con TMD, stimata orientativamente in misura superiore alla metà dei casi e maggiore rispetto alla prevalenza di CP in soggetti senza TMD.

Le ipotesi finalizzate a giustificare i meccanismi alla base di tale associazione potevano essere raggruppate in due modelli: quello anatomico/biomeccanico e quello neurofisiopatologico [11,12]. Tuttavia, considerando la natura complessa e multifattoriale dei fenomeni sottostanti alle problematiche di TMD e CP, appariva ragionevole considerare multipla e complessa anche la fisiopatologia a fondamento dell'associazione e dunque non riconducibile sempre e solo ad un unico fenomeno.

Nel presente studio, la prevalenza di CP non ha dimostrato differenze significative in relazione ai gruppi diagnostici secondari ( $p > 0,05$ ) con distribuzione trasversale in problematiche articolari, muscolari o miste.

Dai dati ricavati da un precedente studio [20] emerse una prevalenza di CP tra soggetti con dolore cranio mandibolare di origine miogena pari al 58%, origine artrogena pari al 64% ed in forma mista pari al 53%, senza differenza di prevalenza statisticamente significativa ( $p > 0,05$ ).

Nonostante quindi la tradizionale convinzione secondo cui CP era prevalentemente associato a forme miogene di TMD [21], dai dati presentati, la prevalenza di CP appariva non associata a specifici gruppi secondari TMD ma equamente distribuita al loro interno.

La sola caratterizzazione dei TMD secondo criteri fisici articolari, muscolari o misti poteva non essere dunque sufficiente allo studio delle correlazioni tra TMD e CP ed altrettanto le variabili di genere ed età non sembravano contribuire ad introdurre elementi utili allo studio in questione [20].

Diversamente, variabili cognitive comportamentali e sociali (es. adattamento e reazione allo stress, abitudini e stili di vita, impegno occupazionale, etc...) apparivano in letteratura, significativamente associate a CP in campioni di soggetti con TMD [22,23,24].

Inoltre le possibili modifiche di postura cranio-cervicale individuate in soggetti con TMD [25,26] o indotte da alterazioni nell'occlusione dentale [27,28] potevano introdurre ulteriori ipotesi di correlazione di tipo funzionale e biomeccanica.

Sebbene la possibilità di ridurre la prevalenza di CP in seguito a trattamento specifico dei TMD, descritta in letteratura [29], rafforzi l'associazione descritta tra i due fenomeni, non vi è certezza sui sottostanti eventi fisiopatologici in gioco che molto probabilmente non riconoscevano nella variabile periferica di principale manifestazione (articolare o muscolare) del TMD un fattore specifico coinvolto nell'associazione.

## CONCLUSIONE

Nel presente studio di osservazione, analitico e trasversale, il nostro campione di pazienti con TMD ha dimostrato una prevalenza statisticamente significativa di soggetti con CP rispetto a soggetti senza CP. Dunque complessivamente dai dati ricavati dal presente studio e da quelli forniti dalla letteratura si può stimare tra gli individui con TMD una prevalenza indicativa di CP riferito superiore alla metà dei casi. La frequenza di CP nei vari gruppi diagnostici secondari di TMD ha dimostrato una equidistribuzione statistica, ipotizzando un'inconsistenza nella relazione tra tipologia periferica specifica di TMD (ovvero con diversa sede primaria: muscolare, articolare o mista) e presenza di CP.

Ad oggi non si è giunti ad individuare un unico e specifico percorso fisiopatologico a fondamento dell'associazione, quindi dal punto di vista clinico gnatologico è auspicabile un approccio multimodale, conservativo e misurato sul singolo caso, in accordo con un modello di TMD e CP specifici di tipo multifattoriale, caratterizzato da fattori predisponenti, scatenanti e perpetuanti.

## Riferimenti bibliografici

- [1] List T, Jensen RH. Temporomandibular disorders: Old ideas and new concepts. *Cephalalgia*. 2017;37: 692-704.
- [2] Fernandes G, Gonçalves DAG, Conti P. Musculoskeletal Disorders. *Dent Clin North Am*. 2018; 62:553-564.
- [3] Bender SD. Orofacial pain and headache: a review and look at the commonalities. *Curr Pain Headache Rep*. 2014; 18: 400-6.
- [4] La Touche R, Paris-Alemay A, Hidalgo-Pérez A, López-de-Uralde-Villanueva, Angulo-Diaz-Parreño S, et al. Evidence for Central Sensitization in Patients with Temporomandibular Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Pain Pract*. 2018;18: 388-409.
- [5] Suvinen TI, Reade PC, Kempainen P, Könönen M, Dworkin SF. Review of aetiological concepts of temporomandibular pain disorders: towards a biopsychosocial model for integration of physical disorder factors with psychological and psychosocial illness impact factors. *Eur J Pain*. 2005; 9: 613-33.
- [6] Cohen SP. Epidemiology, diagnosis, and treatment of neck pain. *Mayo Clin Proc*. 2015;90: 284-99.
- [7] Binder AI. Cervical spondylosis and neck pain. *BMJ*. 2007; 334: 527-31.
- [8] Storm C, Wänman A. Temporomandibular disorders, headaches, and cervical pain among females in a Sami population. *Acta Odontol Scand*. 2006;64: 319-25.
- [9] Contreras EFR, Fernandes G, Ongaro PCJ, Campi LB, Gonçalves DAG. Systemic diseases and other painful conditions in patients with temporomandibular disorders and migraine. *Braz Oral Res*. 2018;32: 27-38.
- [10] Marklund S, Wiesinger B, Wänman A. Reciprocal influence on the incidence of symptoms in trigeminally and spinally innervated areas. *Eur J Pain*. 2010;14: 366-71.
- [11] Armijo Olivo S, Magee DJ, Parfitt M, Major P, Thie NM. The association between the cervical spine, the stomatognathic system, and craniofacial pain: a critical review. *J Orofac Pain*. 2006;20: 271-87.

- 
- [12]Costa YM, Conti PC, de Faria FA, Bonjardim LR. Temporomandibular disorders and painful comorbidities: clinical association and underlying mechanisms. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2017;123: 288-297.
- [13]Hasanain F, Durham J, Moufti A, Steen IN, Wassell RW. Adapting the diagnostic definitions of the RDC/TMD to routine clinical practice: a feasibility study. *J Dent.* 2009; 37: 955-62.
- [14]Ragonesi M. Diagnosi secondaria nei disordini temporomandibolari: prevalenza dei gruppi secondo criteri CEP-TMD. *Doctor Os;* 2019;6: 8-15.
- [15]LeResche L. Epidemiology of temporomandibular disorders: implications for the investigation of etiologic factors. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1997; 8: 291-305.
- [16]Ciancaglini R, Testa M, Radaelli G. Association of neck pain with symptoms of temporomandibular dysfunction in the general adult population. *Scand J Rehabil Med.* 1999;31: 17-22.
- [17]Plesh O, Adams SH, Gansky SA. Temporomandibular joint and muscle disorder-type pain and comorbid pains in a national US sample. *J Orofac Pain.* 2011;25: 190-8.
- [18]Kraus SL. Characteristics of 511 patients with temporomandibular disorders referred for physical therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014;118: 432-9.
- [19]Weber P, Corrêa EC, Ferreira Fdos S, Soares JC, Bolzan Gde P, Silva AM. Cervical spine dysfunction signs and symptoms in individuals with temporomandibular disorder. *J Soc Bras Fonoaudiol.* 2012;24: 134-9.
- [20]Visscher CM, Lobbezoo F, de Boer W, van der Zaag J, Naeije M. Prevalence of cervical spinal pain in craniomandibular pain patients. *Eur J Oral Sci.* 2001;109: 76-80.
- [21]Hagberg C, Hagberg M, Kopp S. Musculoskeletal symptoms and psychosocial factors among patients with craniomandibular disorders. *Acta Odontol Scand.* 1994;52: 170-7.
- [22]Visscher CM, Lobbezoo F, de Boer W, van der Meulen M, Naeije M. Psychological distress in chronic craniomandibular and cervical spinal pain patients. *Eur J Oral Sci.* 2001;109: 165-71.
- [23]Bragatto MM, Bevilaqua-Grossi D, Regalo SC, Sousa JD, Chaves TC. Associations among temporomandibular disorders, chronic neck pain and neck pain disability in computer office workers: a pilot study. *J Oral Rehabil.* 2016;43: 321-32.
- [24]Emodi Perelman A, Eli I, Rubin PF, Greenbaum T, Heilicz S, Winocur E. Occupation as a potential contributing factor for temporomandibular disorders, bruxism, and cervical muscle pain: a controlled comparative study. *Eur J Oral Sci.* 2015;123: 356-361.
- [25]Lee WY, Okeson JP, Lindroth J. The relationship between forward head posture and temporomandibular disorders. *J Orofac Pain.* 1995;9: 161-7.
- [26]Wright EF, Domenech MA, Fischer JR Jr. Usefulness of posture training for patients with temporomandibular disorders. *J Am Dent Assoc.* 2000;131: 202-10.
- [27]Kibana Y, Ishijima T, Hirai T. Occlusal support and head posture. *J Oral Rehabil.* 2002;29: 58-63.
- [28]Yoshino G, Higashi K, Nakamura T. Changes in head position due to occlusal supporting zone loss during clenching. *Cranio.* 2003;21: 89-98.
- [29]Walczyńska-Dragon K, Baron S, Nitecka-Buchta A, Tkacz E. Correlation between TMD and cervical spine pain and mobility: is the whole body balance TMJ related? *Biomed Res Int.* 2014;2014: 1-7.
-

OPEN ACCESS JOURNAL

<http://www.ojs.unito.it/index.php/jbp>

ISSN 2532-7925



Periodico per le professioni biomediche a carattere tecnico - scientifico - professionale

## Utilizzo dell'olio extravergine d'oliva (EVOO) nel trattamento di un'ulcera traumatica nel cavo orale. Un case report

**Antonia Sinesi<sup>1</sup>, Cinzia Casu<sup>2</sup>, Savino Cefola<sup>3</sup>, Ruggiero Damato<sup>4</sup>,  
Germano Orrù<sup>5</sup>**

*<sup>1</sup>Igienista Dentale Libero Professionista, Canosa di Puglia, Italia*

*<sup>2</sup>Odontoiatra Libero Professionista, Cagliari, Italia*

*<sup>3</sup>Odontoiatra Libero Professionista, Barletta, Italia*

*<sup>4</sup>Igienista Dentale Libero Professionale, Barletta, Italia*

*<sup>5</sup>Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Servizio di Biologia Molecolare, Università di Cagliari, Italia*

Contatto autori: Antonia SINESI – [antonia.sinesi@gmail.com](mailto:antonia.sinesi@gmail.com)

N. 1, Vol. 4 (2020) – 12:18  
Submitted: 28<sup>th</sup> February 2020  
Revised: 11<sup>st</sup> March 2020  
Accepted: 22<sup>th</sup> March 2020  
Published: 30<sup>th</sup> June 2020

Think **green** before you print



Distribuita con Licenza Creative Commons. Attribuzione – Condividi 4.0 Internazionale



---

## Introduzione

L'olio extravergine di oliva (EVOO) è un alimento essenziale della dieta mediterranea (MD) e alcuni paesi dell'area mediterranea come Italia, Spagna e Grecia rappresentano i maggiori e più importanti produttori in tutto il mondo.

In un'area geografica del sud Italia e precisamente in tutto l'agro del nord-barese della Puglia, viene prodotto un particolare tipo di olio extravergine d'oliva dalla cultivar "Coratina" caratterizzata dalla presenza di un alto contenuto in polifenoli, il più alto rispetto ad altre cultivar (1) e molto ricco di biocomposti. Fin dal secolo scorso, era consuetudine per gli abitanti della zona utilizzarlo per la cura di varie patologie: ustioni, traumi, cheiliti e processi infiammatori di varia natura. Con il tempo, questa pratica è andata via via scomparendo e quasi dimenticata.

Negli ultimi decenni sono stati pubblicati numerosi studi che hanno documentato come la maggior parte degli effetti benefici della dieta mediterranea nella promozione della salute umana, può essere attribuita al consumo di olio extravergine di oliva (EVOO) (2).

Il consumo di olio extravergine d'oliva è in grado di ridurre l'ossidazione lipidica e del DNA, migliorare il profilo lipidico e l'insulino-resistenza, la disfunzione endoteliale, l'infiammazione, ridurre la pressione sanguigna nei pazienti ipertesi e modificare la risposta delle difese immunitarie (3, 4).

Nonostante il suo vasto utilizzo e sebbene numerosi studi sull'olio extravergine di oliva abbiano dimostrato la sua notevole efficacia nella guarigione delle ustioni della cute (5,6,7), delle piaghe da decubito (8) e delle ferite del piede nel paziente diabetico (9), nessuno studio scientifico è stato proposto per la terapia delle ulcere traumatiche nel cavo orale.

In questo case-report abbiamo deciso di utilizzare l'EVOO come presidio terapeutico nel trattamento delle lesioni della mucosa orale in una paziente portatrice di protesi su impianti.

**Parole chiave:** olio extravergine di oliva, polifenoli, cultivar Coratina, ulcere traumatiche.

## Caso clinico

Una paziente donna di anni 60 portatrice di una protesi inferiore su impianti si presenta alla nostra attenzione con un'ulcera profonda e molto dolorosa nella zona posteriore a livello dei molari; un'ulcera di circa 2cm e profonda circa 1 cm e presente da circa 6 giorni (Fig.1).

Abbiamo compilato l'anamnesi che risultava negativa, eseguito una visita accurata e ricercato eventuali precontatti della protesi sulla zona interessata utilizzando un materiale in silicone per rilevare punti di maggior pressione e/ o di sfregamento. L'esito è risultato negativo. Dopo aver fatto diagnosi di ulcera traumatica, probabilmente riconducibile non alla protesi incongrua ma evidentemente a qualche cibo croccante o duro che le aveva ulcerato la mucosa durante la masticazione, le abbiamo prescritto una terapia con EVOO cultivar "Coratina".



*Figura 1: stato iniziale: ulcera presente da 6 giorni.*

---



*Figura 2: Dopo 4 giorni dall'applicazione*

---

La paziente ha tenuto in bocca circa 15 ml di olio (un cucchiaio da tavola) per circa 2 minuti in modo da interessare l'intera superficie che presentava la lesione per due volte al giorno ed evitando di mangiare e bere immediatamente dopo l'applicazione per almeno 1 ora.

La paziente ha continuato a indossare la protesi in quanto pur avendo molto fastidio il problema estetico era primario rispetto al dolore.

Dopo soli 4 giorni dall'inizio del trattamento, la paziente si presentava con la lesione quasi completamente guarita (Fig. 2). Per maggior sicurezza e per la completa restitutio ad integrum della mucosa, abbiamo continuato a prescrivere l'utilizzo dell'olio extravergine di oliva per altri 4 giorni con le stesse modalità di utilizzo (Fig. 3).



*Figura 3: dopo 8 giorni*

## DISCUSSIONE

Tradizionalmente le proprietà benefiche dell'olio extravergine di oliva (EVOO) sono state attribuite al suo alto contenuto di acidi grassi monoinsaturi (MUFA) che rappresentano fino all'80% della sua composizione lipidica totale. Recenti evidenze scientifiche hanno dimostrato che i componenti minori dell'olio extravergine di oliva (EVOO), come i composti fenolici ed altri composti con azioni antiossidanti, determinano un aumento delle caratteristiche salutari dell'olio stesso (10). Questi componenti costituiscono solo l'1-2% dell'EVOO e sono completamente assenti in altri tipi di oli derivati da semi o frutti (11). Le proprietà nutrizionali e antiossidanti dell'EVOO

sono correlate alla presenza e concentrazione di tocoferoli, carotenoidi e composti fenolici che sono di grande importanza per la salute umana (12). Gli oli extravergine d'oliva contengono diverse classi di composti fenolici come l'alcool fenilico (idrossitirosolo e tirosolo), acido cinico (acido caffeico e p-cumarico) e benzoico (acido vanillico), flavoni (apigenina e luteolina) e secoiridoidi (oleuropeina e ligtoside derivati) (13). Il polifenolo principale nell'EVOO, l'idrossitirosolo, è uno scavenger di ROS che riduce l'aggregazione piastrinica e LDL ossidate (14). L'oleuropeina è una molecola antinfiammatoria che promuove la produzione di ossido nitrico nei macrofagi (15). L'oleocantale esercita proprietà antinfiammatorie simili all'ibuprofene (16, 17). EVO ricco di polifenoli è in grado di ridurre le ammine eterocicliche e i livelli plasmatici di proteina C reattiva (18). Lo studio di Ichihashi et al. ha evidenziato che l'uso topico quotidiano di olio d'oliva dopo l'abbronzatura può ritardare e ridurre il carcinoma cutaneo indotto dalla luce ultravioletta (UV) attraverso la diminuzione dei livelli di 8-idrossiemossiguanosina indotta da specie reattive dell'ossigeno che è responsabile delle mutazioni genetiche (19). Kiechl-Kohlendorfer et al. hanno anche dimostrato che l'applicazione quotidiana di olio d'oliva potrebbe ridurre il rischio di dermatite nei bambini e che l'olio di oliva extravergine di oliva (EVOO) dimostrava migliori effetti rispetto ad una crema emolliente (20). Nei pazienti con carcinoma nasofaringeo in chemio e radioterapia, l'utilizzo dell'olio extravergine di oliva ha ridotto notevolmente la dermatite acuta indotta dalle radiazioni (21). Molto interessante lo studio di Fancello et al. che nei campioni di olio analizzati, ha isolato ceppi di batteri probiotici come *Lactobacillus rhamnosus* e *Lactobacillus casei* (22) e quindi un'azione antibatterica che costituisce un'ulteriore caratteristica benefica dell'olio di oliva extravergine. Studi nutrigenomici di De Santis et al. rivelano che le cultivar EVOO, in quanto caratterizzate da un alto contenuto di polifenoli, sono in grado di agire sul trascrittoma e di modulare l'espressione di diverse trascrizioni di miRNA coinvolti in diverse vie, ad esempio metabolismo del glucosio/lipidi, proliferazione cellulare, infiammazione e cancro a supporto degli effetti di promozione della salute.

Nel contesto della modulazione nutrigenomica, i polifenoli devono essere considerati come un componente dell'EVOO attivo e importante piuttosto che un componente minore.

In quest'ottica l'impatto positivo dell'EVOO sulla salute umana potrebbe essere attribuito a un effetto sinergico di composti polifenolici con l'alto contenuto di acido oleico (23).

## CONCLUSIONI

Il successo del trattamento della lesione in soli 4 giorni utilizzando esclusivamente EVOO sono attribuibili ai meccanismi descritti nelle discussioni. Le ulcere da trauma in genere guariscono nell'arco di 2 settimane, ma quelle di dimensioni importanti come nel caso della nostra paziente richiedevano tempi decisamente più lunghi (24). L'utilizzo dell'olio extravergine di oliva (EVOO) cultivar "Coratina" ha ridotto in maniere significativa i tempi di guarigione.

Il trattamento di questo tipo lesioni della mucosa con il solo utilizzo di olio extravergine di oliva (EVOO) può essere considerato una valida alternativa alla farmacologia classica.

---

## Riferimenti bibliografici

- [1] Del Coco L, De Pascali SA, Fanizzi FP (1) H NMR Spectroscopy and Multivariate Analysis of Monovarietal EVOOs as a Tool for Modulating Coratina-Based Blends. *Foods*. 2014; 3:238–249. doi: 10.3390/foods3020238.
- [2] Trichopoulou A, Martínez-González MA, Tong TY et al. Definitions and potential health benefits of the Mediterranean diet: views from experts around the world. *BMC Med*. 2014; 12:112. doi: 10.1186/1741-7015-12-112.
- [3] Sales-Campos H, Souza PR, Peghini BC et al. An overview of the modulatory effects of oleic acid in health and disease. *Mini Rev Med Chem*. 2013 Feb; 13(2):201-10. Review.
- [4] Gaforio JJ, Visioli F, Alarcón-de-la-Lastra C et al. Virgin Olive Oil and Health: Summary of the III International Conference on Virgin Olive Oil and Health Consensus Report, JAEN (Spain) 2018. *Nutrients*. 2019 Sep 1;11(9). pii: E2039. doi: 10.3390/nu11092039.
- [5] Edraki M, Akbarzadeh A, Hosseinzadeh M et al. Healing effect of sea buckthorn, olive oil, and their mixture on full-thickness burn wounds. *Adv Skin Wound Care*. 2014 Jul; 27(7):317-23. doi: 10.1097/01.ASW.0000451061.85540.f9.
- [6] Sánchez-Quesada C, López-Biedma A, Toledo E et al. Squalene Stimulates a Key Innate Immune Cell to Foster Wound Healing and Tissue Repair. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018 Sep 30;2018:9473094. doi: 10.1155/2018/9473094. eCollection 2018.
- [7] Lin TK, Zhong L, Santiago JL. Anti-Inflammatory and Skin Barrier Repair Effects of Topical Application of Some Plant Oils *Int J Mol Sci*. 2017 Dec 27; 19(1). pii: E70. doi: 10.3390/ijms19010070. Review.
- [8] Cochrane Database of Systematic Reviews. Dressings and topical agents for preventing pressure ulcers Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 06 December 2018
- [9] Karimi Z, Behnamoghdam M, Rafiei H et al. Impact of olive oil and honey on healing of diabetic foot: a randomized controlled trial *Clin CosmetInvestig Dermatol*. 2019 May 9;12:347-354. doi: 10.2147/CCID.S198577. eCollection 2019.
- [10] Tripoli E, Giammanco M, Tabacchi G et al. La Guardia M. The phenolic compounds of olive oil: Structure, biological activity and beneficial effects on human health. *Nutr. Res. Rev*. 2005; 18:98–112. doi: 10.1079/NRR200495
- [11] Yubero-Serrano EM, Lopez-Moreno J, Gomez-Delgado F et al. Extra virgin olive oil: More than a healthy fat. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2019; 72:8–17. doi: 10.1038/s41430-018-0304-x.
- [12] Ranalli F, Ranalli A, Contento S et al. Bioactives and nutraceutical phytochemicals naturally occurring in virgin olive oil. The case study of the Nocellara del Belice Italian olive cultivar. *Nat.Prod.Res*. 2013; 27:1686–1690. doi: 10.1080/14786419.2012.762918.
- [13] Gorzynik-Debicka M, Przychodzen P, Cappello F et al. Potential Health Benefits of Olive Oil and Plant Polyphenols. *Int J Mol Sci*. 2018 Feb 28;19(3). pii: E686. doi: 10.3390/ijms19030686.

- [14]Correa JA, Lopez-Villodres JA, Asensi R et al. Virgin olive oil polyphenol hydroxytyrosol acetate inhibits in vitro platelet aggregation in human whole blood: Comparison with hydroxytyrosol and acetylsalicylic acid. *Br. J. Nutr.* 2009; 101:1157–1164.  
doi: 10.1017/S0007114508061539.
- [15]Virruso C, Accardi G, Colonna-Romano G et al. Nutraceutical properties of extra-virgin olive oil: A natural remedy for age-related disease? *Rejuvenation Res.* 2014; 17:217–220.  
doi: 10.1089/rej.2013.1532
- [16]Beauchamp GK, Keast RS, Morel D et al. Phytochemistry: Ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil. *Nature.* 2005; 437:45–46.  
doi: 10.1038/437045a.
- [17]Yadav TC, Kumar N, Raj U et al. Exploration of interaction mechanism of tyrosol as a potent anti-inflammatory agent. *JBiomol Struct Dyn.* 2020 Feb;38(2):382-397.  
doi: 10.1080/07391102.2019.1575283. Epub 2019 Mar
- [18]Monti SM, Ritieni A, Sacchi R et al. Characterization of phenolic compounds in virgin olive oil and their effect on the formation of carcinogenic/mutagenic heterocyclic amines in a model system. *J. Agric. Food Chem.* 2001; 49:3969–3975.  
doi: 10.1021/jf010240d.
- [19]Ichihashi M, Ahmed NU, Budiyanto A et al. Preventive effect of antioxidant on ultraviolet-induced skin cancer in mice. *J Dermatol Sci* 2000; 23(suppl 1):S45-S50.
- [20]Kiechl-Kohlendorfer U, Berger C, Inzinger R. The effect of daily treatment with an olive oil/lanolin emollient on skin integrity in preterm infants: a randomized controlled trial. *Pediatr Dermatol* 2008; 25:174-178.
- [21]Cui Z, Xin M, Yin H et al. Topical use of olive oil preparation to prevent radiodermatitis: results of a prospective study in nasopharyngeal carcinoma patients. *Int J ClinExpMed* 2015; 8:11000-11006.
- [22]Fancello F, Multineddu C, Santona M et al. Bacterial Biodiversity of Extra Virgin Olive Oils and Their Potential Biotechnological Exploitation. *Microorganisms.* 2020 Jan 10; 8(1). pii: E97.  
doi: 10.3390/microorganisms8010097.
- [23]De Santis S, Cariello M, Piccinin E et al. Extra Virgin Olive Oil: Lesson from Nutrigenomics Nutrients. 2019 Sep 4; 11(9). pii: E2085.  
doi: 10.3390/nu11092085.
- [24]Minhas S, Sajjad A, Kashif M et al. Oral Ulcers Presentation in Systemic Diseases: An Update. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019 Oct 10; 7(19):3341-3347.  
doi: 10.3889/oamjms.2019.689. eCollection 2019 Oct 15.

OPEN ACCESS JOURNAL

<http://www.ojs.unito.it/index.php/jbp>

ISSN 2532-7925



Periodico per le professioni biomediche a carattere tecnico - scientifico - professionale

## Use of Extra Virgin Olive Oil (EVOO) in the treatment of traumatic ulcers. A case report

**Antonia Sinesi<sup>1</sup>, Cinzia Casu<sup>2</sup>, Savino Cefola<sup>3</sup>, Ruggiero Damato<sup>4</sup>, Germano Orrù<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>RDH, Freelancer in Canosa di Puglia, Italy

<sup>2</sup>DDS, Private Dental Practice, Cagliari, Italy

<sup>3</sup>DDS, Private Dental Practice, Barletta, Italy

<sup>4</sup>RDH, Freelancer in Barletta, Italy

<sup>5</sup>Department of Surgical Sciences, Molecular Biology Service, University of Cagliari, Cagliari, Italy

Corresponding author: Antonia SINESI – [antonia.sinesi@gmail.com](mailto:antonia.sinesi@gmail.com)

N. 1, Vol. 4 (2020) – 19:25  
Submitted: 28<sup>th</sup> February 2020  
Revised: 31<sup>th</sup> March 2020  
Accepted: 6<sup>th</sup> April 2020  
Published: 30<sup>th</sup> June 2020

Think **green** before you print



Distribuita con Licenza Creative Commons. Attribuzione – Condividi 4.0 Internazionale

## Introduction

Extra virgin olive oil (EVOO) is an essential food of the Mediterranean diet (MD) and some countries in the Mediterranean area such as Italy, Spain and Greece represent the largest and most important producers in the world. In Southern Italy, precisely all through the countryside of the north of Bari in Apulia, is produced a particular type of extra virgin olive oil by cultivar "Coratina" characterized by the presence of a high content of polyphenols, the highest compared to other cultivars (1) and very rich in biocompounds.

Since the last century, it was customary for the inhabitants of the area to use it for the treatment of various diseases: burns, trauma, cheilitis and processes inflammation of various kinds. Over time, this practice has gradually disappeared and almost forgotten.

In recent decades, numerous studies have been published which have documented most of the beneficial effects of the Mediterranean diet in promoting human health.

Its beneficial effects can largely be attributed to the consumption of extra virgin olive oil (EVOO) (2). The consumption of extra virgin olive oil is able to reduce lipid and DNA oxidation, improve the lipid profile and insulin resistance, endothelial dysfunction, inflammation, reduce blood pressure in hypertensive patients and modify the response of the immune system (3, 4).

Despite its extensive use and although numerous studies on extra virgin olive oil have shown its remarkable effectiveness in healing skin burns (5, 6, 7), bedsores (8) and foot wounds in the diabetic patient (9), no scientific studies have been proposed for the treatment of traumatic ulcers in the oral cavity.

In this case - report, we decided to use EVOO as a therapeutic aid in the treatment of mucosal oral injury in a prosthesis on implant-bearer patient.

**Key words:** extra virgin olive oil, polyphenols, "Coratina" cultivar, traumatic ulcers.

## CASE REPORT

A 60-year-old female patient carrying a lower prosthesis on implants comes to our attention with a deep and very painful ulcer in the posterior area at the level of the molars; an ulcer of about 2cm and about 1cm deep and has been present for about 6 days (Fig. 1).

We have compiled patient's medical history, which resulted negative.

After a thorough visit, in which were searched precontacts of the prosthesis using silicon material to detect high pressure and/or rubbing areas, the result was negative.





*Figura 1: initial state: six days ulcer.*



*Figura 2: Four days after application*



Figura 3: Eight days after

After making a diagnosis of traumatic ulcer, probably not due to wrong prosthesis but more likely due to hard or crunchy food that caused the mucosal ulcer during chewing, we prescribed her therapy with EVOO cultivar "Coratina". The patient held in her mouth about 15 ml (a table-spoon) of oil for about 2 minutes so as to affect the entire surface of which presented the lesion twice a day, avoiding eating and drinking immediately after application for at least 1 hour.

The patient continued to wear prosthesis because, despite having pain, the aesthetic problem was primary compared to the pain itself.

After only four days from the beginning of the treatment, patient's wound was mostly healed (Fig.2). For greater safety and for the full *restitutio ad integrum* of the mucosa, we continued to prescribe the use of oil extra virgin olive oil for another 4 days with the same mode of use (Fig.3).

## DISCUSSION

Traditionally the beneficial properties of extra virgin olive oil (EVOO) have been attributed to its high content of monounsaturated fatty acids (MUFA) which represent up to 80% of its total lipid composition. Recent evidence has shown that the minor components of the extra virgin olive oil (EVOO), as the phenolic compounds and other compounds with antioxidant actions, determine an increase of the healthy characteristics of the oil itself (10).

---

These components constitute only 1-2% of the EVOO and are completely absent in other types of oils derived from fruits or seeds (11).

The nutritional properties and antioxidants of the EVOO are related to the presence and concentration of tocopherols, carotenoids and phenolic compounds, which have great importance for human health (12). Extra virgin olive oils contain different classes of phenolic compounds such as phenyl alcohol (hydroxytyrosol and tyrosol), cynic acid (caffeic and p-coumaric acid) and benzoic acid (vanillic acid), flavones (apigenin and luteolin) and secoiridoids (oleuropein and ligitroside derivatives) (13). The main polyphenol in EVOO, hydroxytyrosol, is a ROS scavenger that reduces platelet aggregation and oxidized LDL (14). Oleuropein is an anti-inflammatory molecule that promotes the production of nitric oxide in macrophages (15). The oleocanthal exerts ibuprofen-like anti-inflammatory properties (16, 17). Polyphenol-rich EVOO is capable of reducing heterocyclic amines and plasma levels of C-reactive protein (18).

The study by Ichihashi et al. has highlighted that the topical daily use of olive oil after tanning can delay and reduce skin cancer induced by ultraviolet light (UV), through the decrease in the levels of 8-hydroxydeoxyguanosine, induced by oxygen-reactive species which it is responsible for genetic mutations (19). Kiechl-Kohlendorfer et al. also showed that daily application of olive oil could reduce the risk of dermatitis in children and that EVOO showing better effects than an emollient cream (20). In patients with nasopharyngeal carcinoma in chemo and radiotherapy, the use of extra virgin olive oil has significantly reduced acute radiation-induced dermatitis (21).

Furthermore, the study by Fancello et al. has shown the presence of probiotic bacteria such as *L. rhamnosus* and *Lactobacillus casei* (22), therefore an anti-bacterial action which constitutes a further beneficial feature of EVOO. Nutrigenomic studies by De Santis et al. have demonstrated that EVOO cultivars, characterized by a high content of polyphenols, were able to act on transcriptome and to modulate the expression of different transcripts of miRNAs involved in different ways, for example, glucose/lipids metabolism, cell proliferation, inflammation and cancer to support health-promoting effects. In the context of nutrigenomic modulation, polyphenols must be considered as an active and important component of the EVOO rather than a minor component.

With this in mind, the positive impact of the EVOO on human health could be attributed to a synergistic effect of polyphenolic compounds with the high content of oleic acid (23).

## CONCLUSIONS

The success of the lesion treatment in just 4 days using EVOO exclusively are attributable to the mechanisms described in the discussions.

The traumatic ulcers generally heal within 2 weeks, important dimensions ulcer requires longer periods of time to heal (24). In this case report, the use of EVOO cultivar "Coratina" has significantly reduced healing times.

Despite promising results, further studies are needed to determine if EVOO may be a viable therapeutic alternative in traumatic ulcers healing.

---

## References

- [1] Del Coco L, De Pascali SA, Fanizzi FP (1) H NMR Spectroscopy and Multivariate Analysis of Monovarietal EVOOs as a Tool for Modulating Coratina-Based Blends. *Foods*. 2014; 3:238–249. doi: 10.3390/foods3020238.
- [2] Trichopoulou A, Martinez-Gonzalez MA, Tong TY et al. Definitions and potential health benefits of the Mediterranean diet: views from experts around the world. *BMC Med*. 2014; 12:112. doi: 10.1186/1741-7015-12-112.
- [3] Sales-Campos H, Souza PR, Peghini BC et al. An overview of the modulatory effects of oleic acid in health and disease. *Mini Rev Med Chem*. 2013 Feb; 13(2):201-10. Review.
- [4] Gaforio JJ, Visioli F, Alarcón-de-la-Lastra C et al. Virgin Olive Oil and Health: Summary of the III International Conference on Virgin Olive Oil and Health Consensus Report, JAEN (Spain) 2018. *Nutrients*. 2019 Sep 1;11(9). pii: E2039. doi: 10.3390/nu11092039.
- [5] Edraki M, Akbarzadeh A, Hosseinzadeh M et al. Healing effect of sea buckthorn, olive oil, and their mixture on full-thickness burn wounds. *Adv Skin Wound Care*. 2014 Jul; 27(7):317-23. doi: 10.1097/01.ASW.0000451061.85540.f9.
- [6] Sánchez-Quesada C, López-Biedma A, Toledo E et al. Squalene Stimulates a Key Innate Immune Cell to Foster Wound Healing and Tissue Repair. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018 Sep 30;2018:9473094. doi: 10.1155/2018/9473094. eCollection 2018.
- [7] Lin TK, Zhong L, Santiago JL. Anti-Inflammatory and Skin Barrier Repair Effects of Topical Application of Some Plant Oils *Int J Mol Sci*. 2017 Dec 27; 19(1). pii: E70. doi: 10.3390/ijms19010070. Review.
- [8] Cochrane Database of Systematic Reviews. Dressings and topical agents for preventing pressure ulcers Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 06 December 2018
- [9] Karimi Z, Behnamoghdam M, Rafiei H et al. Impact of olive oil and honey on healing of diabetic foot: a randomized controlled trial *Clin CosmetInvestig Dermatol*. 2019 May 9;12:347-354. doi: 10.2147/CCID.S198577. eCollection 2019.
- [10] Tripoli E, Giammanco M, Tabacchi G et al. La Guardia M. The phenolic compounds of olive oil: Structure, biological activity and beneficial effects on human health. *Nutr. Res. Rev*. 2005; 18:98–112. doi: 10.1079/NRR200495
- [11] Yubero-Serrano EM, Lopez-Moreno J, Gomez-Delgado F et al. Extra virgin olive oil: More than a healthy fat. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2019; 72:8–17. doi: 10.1038/s41430-018-0304-x.
- [12] Ranalli F, Ranalli A, Contento S et al. Bioactives and nutraceutical phytochemicals naturally occurring in virgin olive oil. The case study of the Nocellara del Belice Italian olive cultivar. *Nat.Prod.Res*. 2013; 27:1686–1690. doi: 10.1080/14786419.2012.762918.
- [13] Gorzynik-Debicka M, Przychodzen P, Cappello F et al. Potential Health Benefits of Olive Oil and Plant Polyphenols. *Int J Mol Sci*. 2018 Feb 28;19(3). pii: E686. doi: 10.3390/ijms19030686.

- 
- [14]Correa JA, Lopez-Villodres JA, Asensi R et al. Virgin olive oil polyphenol hydroxytyrosol acetate inhibits in vitro platelet aggregation in human whole blood: Comparison with hydroxytyrosol and acetylsalicylic acid. *Br. J. Nutr.* 2009; 101:1157–1164.  
doi: 10.1017/S0007114508061539.
- [15]Virruso C, Accardi G, Colonna-Romano G et al. Nutraceutical properties of extra-virgin olive oil: A natural remedy for age-related disease? *Rejuvenation Res.* 2014; 17:217–220.  
doi: 10.1089/rej.2013.1532
- [16]Beauchamp GK, Keast RS, Morel D et al. Phytochemistry: Ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil. *Nature.* 2005; 437:45–46.  
doi: 10.1038/437045a.
- [17]Yadav TC, Kumar N, Raj U et al. Exploration of interaction mechanism of tyrosol as a potent anti-inflammatory agent. *JBiomol Struct Dyn.* 2020 Feb;38(2):382-397.  
doi: 10.1080/07391102.2019.1575283. Epub 2019 Mar
- [18]Monti SM, Ritieni A, Sacchi R et al. Characterization of phenolic compounds in virgin olive oil and their effect on the formation of carcinogenic/mutagenic heterocyclic amines in a model system. *J. Agric. Food Chem.* 2001; 49:3969–3975.  
doi: 10.1021/jf010240d.
- [19]Ichihashi M, Ahmed NU, Budiyanto A et al. Preventive effect of antioxidant on ultraviolet-induced skin cancer in mice. *J Dermatol Sci* 2000; 23(suppl 1):S45-S50.
- [20]Kiechl-Kohlendorfer U, Berger C, Inzinger R. The effect of daily treatment with an olive oil/lanolin emollient on skin integrity in preterm infants: a randomized controlled trial. *Pediatr Dermatol* 2008; 25:174-178.
- [21]Cui Z, Xin M, Yin H et al. Topical use of olive oil preparation to prevent radiodermatitis: results of a prospective study in nasopharyngeal carcinoma patients. *Int J ClinExpMed* 2015; 8:11000-11006.
- [22]Fancello F, Multineddu C, Santona M et al. Bacterial Biodiversity of Extra Virgin Olive Oils and Their Potential Biotechnological Exploitation. *Microorganisms.* 2020 Jan 10; 8(1). pii: E97.  
doi: 10.3390/microorganisms8010097.
- [23]De Santis S, Cariello M, Piccinin E et al. Extra Virgin Olive Oil: Lesson from Nutrigenomics Nutrients. 2019 Sep 4; 11(9). pii: E2085.  
doi: 10.3390/nu11092085.
- [24]Minhas S, Sajjad A, Kashif M et al. Oral Ulcers Presentation in Systemic Diseases: An Update. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019 Oct 10; 7(19):3341-3347.  
doi: 10.3889/oamjms.2019.689. eCollection 2019 Oct 15.

## Analisi epidemiologica sull'immunità da SARS-CoV-2 in un campione di soggetti residenti nella capitale romana

### Epidemiological analysis on immunity from SARS-CoV-2 virus in subjects from Rome, Italy

Marina Cupellaro<sup>1\*</sup>, Katia Margiotti<sup>2\*</sup>, Sabrina Emili<sup>1</sup>, Alvaro Mesoraca<sup>2</sup>,  
Claudio Giorlandino<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ALTAMEDICA, Dipartimento di Biochimica, Artemisia S.p.A., Viale Liegi 45, 00198 Roma, Italia

<sup>2</sup>ALTAMEDICA, Laboratorio di Genetica Umana, Artemisia S.p.A., Viale Liegi 45, 00198 Roma, Italia

\* Questi autori hanno contribuito in equal misura

Contatto autori: Katia MARGIOTTI – [katia.margiotti@artemisia.it](mailto:katia.margiotti@artemisia.it)

N. 1, Vol. 4 (2020) – 26:35

Submitted: 23<sup>th</sup> April 2020

Revised: 29<sup>th</sup> May 2020

Accepted: 4<sup>th</sup> June 2020

Published: 30<sup>th</sup> June 2020

Think green before you print



---

## Riassunto

Nel presente lavoro, abbiamo analizzato i risultati derivanti dall'uso di due test rapidi per la valutazione della risposta anticorpale al virus SARS-CoV-2, con lo scopo di verificarne la percentuale di soggetti esposti all'infezione e lo stato di immunità per l'infezione da virus SARS-CoV-2. Valutazioni relative alla sieroprevalenza del COVID-19 sono importanti per definire i parametri epidemiologici di questa malattia.

Abbiamo analizzato quindi i dati derivanti da 617 soggetti, residenti nell'area geografica di Roma, sottoposti a test rapido in grado di rilevare la presenza di anticorpi specifici di classe IgM ed IgG diretti verso il virus SARS-CoV-2.

Sono risultati positivi al test 31 su 617 campioni analizzati: il 90% (28/31) era positivo sia alle IgM che alle IgG, mentre il 3% (1/31) era positivo alle sole IgG, ed il 7% (2/31) alle sole IgM. Possiamo concludere che la prevalenza degli anticorpi anti-SARS-CoV-2 nell'area geografica considerata era del 5% (31/617). Mentre si osserva che al momento solo lo 0.16% (1/617) dei soggetti è portatore di una immunità acquisita indicata dalla presenza delle sole IgG.

Lo studio, anche se limitato nella sola capitale romana dimostra la possibilità di stimare e meglio comprendere la progressione di questa pandemia.

**Parole chiave:** COVID-19, SARS-CoV-2 virus, anticorpi IgM, IgG

## Abstract

In the present study, we analyzed results from two rapid tests to evaluate the serological response to SARS-CoV-2 to assess the percentage of patients exposed to this viral infection and their relative humoral response status. The assessment of SARS-CoV-2 seroprevalence is essential for defining the epidemiological parameters of COVID-19 disease.

We analyzed data from 617 subjects from the geographical area of Rome that underwent a rapid test to detect SARS-CoV-2 antibodies.

Thirty-one out of 617 samples were positive. Among these, 90% (28/31) were positive for both IgM and IgG, while 3% (1/31) were positive for IgG only and 7% (2/31) for IgM only. We conclude that the prevalence of SARS-CoV-2 antibodies in this specific geographic area was 5% (31/617) in the first week of April, and that 0.16% (1/617) of the analyzed subjects were carrying acquired immunity, as indicated by the presence of IgG only.

While limited to the area of Rome, this study proves the possibility for better understanding the progression of this pandemic through the use of antibody titers.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2 virus, IgM, IgG antibodies.

---

## Introduzione

Il 31 dicembre del 2019 la Cina ha segnalato i primi casi di polmonite ad eziologia ignota a Wuhan, la capitale della provincia di Hubei. Il virus responsabile è risultato essere un betacoronavirus, strettamente correlato alla grave sindrome respiratoria acuta coronavirus (SARS-CoV-1) del 2003 e simile ai Sarbecovirus isolati dai pipistrelli (Wu et al., 2020; Zhou et al., 2020).

Esso è stato quindi chiamato SARS-CoV-2 e la malattia che causa è stata chiamata COVID-19 (Corona Virus Disease 2019). Sono stati sviluppati diversi protocolli quantitativi basati sul metodo della "quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction" (qRT-PCR) in grado di identificare l'RNA del virus SARS-CoV-2 (Chu et al., 2020; Corman et al., 2020).

Tali protocolli sono stati approvati dai Centri per la prevenzione ed il controllo delle malattie il CDC statunitense, e dall'Ospedale Charité di Berlino, ed oggi sono ampiamente impiegati per diagnosticare la malattia COVID-19.

Tuttavia, stimare la prevalenza dell'infezione nelle diverse aree geografiche è difficile considerando solo i dati ad oggi maggiormente disponibili, cioè quelli basati sull'analisi del tampone oro-faringeo mediante qRT-PCR, in grado di indicare la presenza o meno dell'RNA del virus SARS-CoV-2. Infatti, pazienti diagnosticati con test basati sul metodo qRT-PCR non forniscono informazioni utili sulle infezioni risolte.

Inoltre, la maggior parte dei pazienti analizzati mediante questi test sono malati con sintomatologia molto severa, mentre la maggior parte degli individui infettati dal virus SARS-CoV-2 sembra essere asintomatica o lievemente sintomatica, e quindi tale popolazione non si è mai sottoposta ad alcun test diagnostico.

Nel presente lavoro, abbiamo analizzato i risultati derivanti dall'uso di due test rapidi utilizzati per valutare la risposta anticorpale nella popolazione in studio, con lo scopo di valutare la percentuale di soggetti entrati a contatto con il virus SARS-CoV-2, e lo stato di immunità per l'infezione della popolazione in studio.

Da metà marzo a metà aprile, 2020 sono stati esaminati nei laboratori di Altamedica di Roma, un campione di 617 soggetti tutti residenti nella capitale romana.

## Materiali e metodi

### Popolazione dello studio

Abbiamo analizzato i dati del test sierologico effettuato su una casistica di 617 soggetti che da metà marzo fino a metà aprile, 2020 ha contattato volontariamente il centro diagnostico Altamedica di Roma. La popolazione è residente nei quartieri di Roma Nord, Est, Sud, Ovest e Centro, ed è composta da soggetti asintomatici, che quindi al momento del prelievo non manifestavano alcun sintomo, e da soggetti sintomatici che al momento del prelievo riportavano sintomi quali febbre, tosse, anosmia.



Un campione di sangue intero è stato prelevato al domicilio del soggetto richiedente il test da parte del personale sanitario del laboratorio di Altamedica, di Roma. Tutti i 617 soggetti al momento del prelievo hanno risposto ad un questionario informativo e triage per valutare il SOFA score (Sequential Organ Failure Assessment). Lo studio è stato condotto con il consenso di tutti i partecipanti, così come da disegno approvato dal Comitato Etico interno di Altamedica laboratori, Artemisia S.p.A.

### **Analisi qualitativa anticorpi IgM&IgG**

L'analisi qualitativa degli anticorpi IgM e IgG è stata eseguita analizzando il campione di sangue intero prelevato al domicilio del paziente ed immediatamente trasportato in provette prive di anticoagulante nei laboratori di Altamedica.

Per valutare la presenza di IgM e IgG specifiche sono stati utilizzati 2 diversi kit diagnostici per tutta la popolazione analizzata, sono test di tipo rapido basati entrambi sulla immunocromatografia il "Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test" prodotto da Hangzhou Realy Tech Co., Ltd. (Validazione CE/79 e registrazione 1923329), ed il "COVID 19 IgG/IgM RAPID TEST" prodotto da Zheziang Orient Gene Biotech Co Ltd.

Entrambi consentono il rilevamento della risposta anticorpale a seguito dell'infezione da virus SARS-CoV-2, mediante l'utilizzo combinato di anticorpi Coronavirus 19 anti-IgM-IgG come dimostrato da recente pubblicazione (Li et al., 2020).

### **Analisi della PCR, del'IL-6, e del D-Dimero**

Il dosaggio del D-dimero è effettuato mediante un test automatico altamente sensibile il VIDAS® D-Dimer Exclusion™ (bioMérieux) per la determinazione immunoenzimatica dei prodotti di degradazione della fibrina nel plasma umano.

Il dosaggio della proteina C-reattiva (PCR) viene effettuato mediante il sistema BN ProSpec® (Siemens Healthineers) basato su tecnologia nefelometrica. Infine, il dosaggio della IL-6 si basa sul metodo ELISA (Human IL-6 ELISA KIT, Elabscience).

### **Risultati e Discussione**

Sono stati studiati 617 soggetti, uniformemente distribuiti tra uomini e donne (49 vs 51%), l'età ed il sesso è riportato in dettaglio nella Tabella I.

Sono stati utilizzati due diversi test rapidi il "Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test" ed il "COVID 19 IgG/IgM RAPID TEST", con lo scopo di aumentare l'attendibilità del test sierologico, nello specifico non si sono riscontrate incongruenze tra i due test in uso. Per tutti i 617 soggetti analizzati vi era una concordanza del 100% dei risultati per entrambi i kit utilizzati.

Inoltre, allo scopo di valutare lo stato infiammatorio del paziente al momento del test, si effettua l'analisi della proteina c-reattiva (PCR) e dell'interleuchina 6 (IL-6), mentre per escludere la presenza di trombosi venosa profonda e di embolia polmonare si è analizza il D-Dimero, come riferito dalla recente letteratura internazionale (Ling, 2020; Ulhaq & Soraya, 2020).

Tutti i 617 soggetti hanno risposto ad un questionario informativo (Tabella supplementare I) e triage (Tabella supplementare II) per valutare il SOFA score (Sequential Organ Failure Assessment). Nessun soggetto presentava condizioni critiche (SOFA score > 1).

Il diagramma in Figura 1 descrive la distribuzione della popolazione in studio. Come si evince dai risultati riportati in tabella II, solo il 5% (31/617) dei soggetti analizzati è venuto a contatto con il virus SARS-CoV-2, mentre il 95% (586/617) non ha sviluppato immunità.

Sono risultati positivi ad entrambi i test, 31 su 617 campioni analizzati, in particolare il 90% (28/31) era positivo sia alle IgM che alle IgG, mentre il 3% (1/31) era positivo alle sole IgG, ed il 7% (2/31) alle sole IgM (Tabella II).

Come già noto in letteratura (Chen et al. 2020; Wang et al. 2020), anche i nostri dati confermano che l'infezione viene contratta più spesso da individui di sesso maschile che femminile con un rapporto di circa 65% vs 35% (20 maschi e 11 femmine)" (Tabella III).

Inoltre, nel 55% dei soggetti che hanno contratto il virus il quadro clinico che ha accompagnato l'infezione risulta essere negativo (55 % asintomatici vs 45 % sintomatici o paucisintomatici) (Tabella III).

I maschi non hanno mostrato sintomi di malattia in circa l'88 % dei casi, mentre le femmine hanno riferito assenza di sintomi significativi nel 11% dei casi. Tra i sintomi maggiormente accusati nei soggetti con anticorpi positivi il più frequente è stata l'ipertermia (43%), seguita dalla perdita dell'olfatto nel 29% dei casi (Tabella IV).

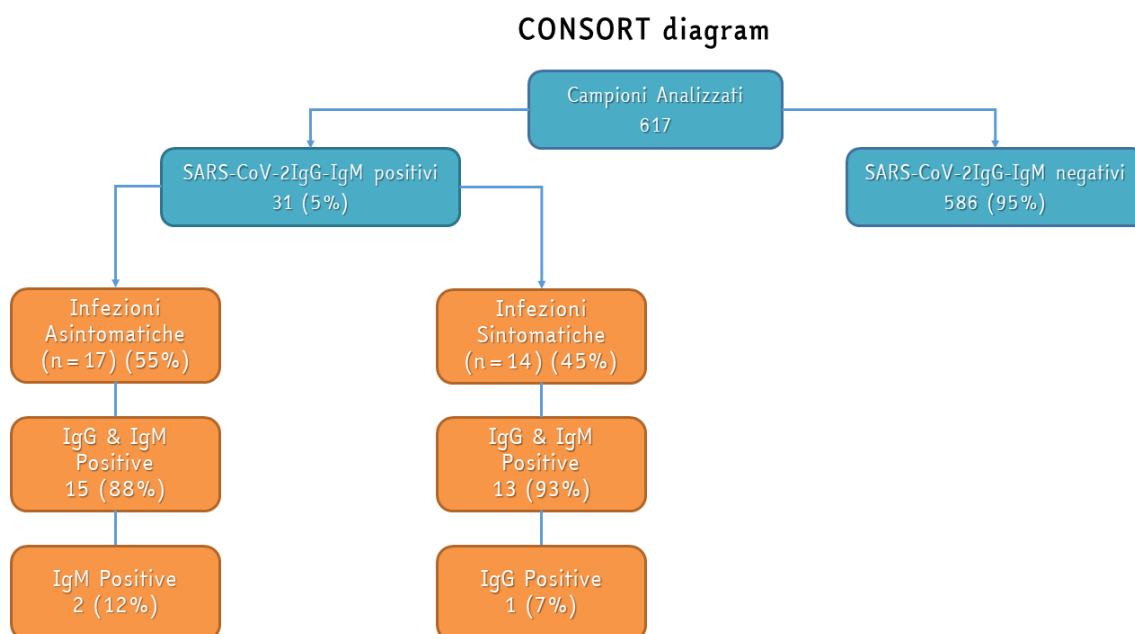


Figura 1: A partire da metà marzo 2020 nei laboratori di Altamedica sono stati analizzati 617 soggetti, di questi 586 sono risultati negativi, e 31 positivi al test rapido per l'analisi anticorpale diretta verso il virus SAR-CoV-2. Nei positivi il 55 % risultava essere asintomatico ed il 45 % sintomatico o paucisintomatico.

|             | età < 20 | età 21-40 | età 41-60 | età > 60 |
|-------------|----------|-----------|-----------|----------|
| Maschi 303  | 33       | 98        | 105       | 67       |
| Femmine 314 | 22       | 122       | 114       | 56       |
| TOTALE 617  | 55       | 220       | 219       | 123      |

Tabella 1: Distribuzione per fasce di età e sesso della casistica analizzata ad Altamedica.

|                     | SARS-CoV-2 IgG-IgM positivi | SARS-CoV-2 IgG-IgM negativi |
|---------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Campioni Analizzati | 31 (5%)                     | 586 (95%)                   |
| IgG&IgM Positivi    | 28 (90%)                    | -                           |
| IgG Positivi        | 1 (3%)                      | -                           |
| IgM Positivi        | 2 (7%)                      | -                           |

Tabella 2: Risultati del test anticorpale anti-SARS-CoV-2 IgG-IgM in 617 campioni.

|                              | Infezione Asintomatica<br>(n = 17) (55%) | Infezione Sintomatica<br>(n = 14) (45%) |
|------------------------------|--|---|
| <b>Caratteristiche</b>       |  |   |
| età < 20                     | 2 (11%)                                  | -                                       |
| età 20-40                    | 6 (35%)                                  | 3 (21%)                                 |
| età 40-60                    | 5 (29%)                                  | 10 (47%)                                |
| età 60-80                    | 4 (23%)                                  | 1 (7%)                                  |
| maschile                     | 15 (88%)                                 | 5 (35%)                                 |
| femminile                    | 2 (11%)                                  | 9 (64%)                                 |
| <b>Risultati Laboratorio</b> |  |   |
| IgG - positive               | -  | 1 (7%)                                  |
| IgM - positive               | 2 (12%)                                  | -                                       |
| IgG&IgM - positive           | 15 (88%)                                 | 13 (93%)                                |
| PCR - Aumentato              | 1 (6%)                                   | 1 (7%)                                  |
| IL6 - Aumentato              | 1 (6%)                                   | -                                       |
| D-dimero - Aumentato         | -  | -                                       |

Tabella 3: Risultati epidemiologici e laboratoristici di 31 pazienti positivi al SARS-CoV-2 IgG-IgM in Altamedica laboratori SpA (PCR, proteina C reattiva; I6L, Interleuchina 6)

| Sintomi            | Infezione Sintomatica<br>(n = 14)(%) |
|--------------------|--------------------------------------|
| COVID-19 positivo* | 1 (7%)                               |
| Febbre             | 6 (43%)                              |
| Febbre, e Tosse    | 1 (7%)                               |
| Anosmia            | 4 (29%)                              |
| Anosmia, Tosse     | 1 (7%)                               |
| Anosmia, Febbre    | 1(7%)                                |

Tabella 4: Risultati test anticorpale anti-SARS-CoV-2 IgG-IgM in 617 campioni. (\* mediante real time qRT-PCR)

| ANAMNESI/SINTOMI  | SI<br>(PRESENTI) | NO<br>(ASSENTI)  |
|---|------------------|------------------|
| Ha (o ha avuto) avuto febbre?   |                  |                  |
| Ha (o ha avuto) avuto tosse?  |                  |                  |
| Ha (o ha avuto) disturbi olfattivi?   |                  |                  |
| Ha (o ha avuto) mal di gola?  |                  |                  |
| Ha (o ha avuto) congiuntivite?  |                  |                  |
| Ha eseguito tampone per Covid- 19?  |                  |                  |
| Ha o ha avuto contatti con possibili infetti da Coronavirus da meno di 15 giorni? | SI               | NO oppure NON SO |

Tabella supplementare 1: questionario soggetti reclutati

| VALUTAZIONE         | POSITIVO         | NEGATIVO         |
|---------------------|------------------|------------------|
| Stato mentale       | Alterato         | Normale          |
| Freq. Respiratoria  | > 22 atti/minuto | < 22 atti/minuto |
| Pressione sistolica | < 100 mm/hg      | > 100 mm/hg      |
| D-dimero            | Elevato          | normale          |

Tabella supplementare 2: Triage per il Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)

Per quanto riguarda i dati anticorpali risulta che il 90% (28/31) dei soggetti presenta una positività anticorpale per entrambe le classi di anticorpi, G ed M. Più specificatamente nell'88% (15/17) dei soggetti asintomatici e nel 93% (13/14) dei soggetti sintomatici (Tabella II, Tabella III).

Secondo quanto è attualmente noto sulla storia naturale della immunità specifica al SARS-CoV-2, le IgM dovrebbero negativizzarsi circa 80 giorni dopo l'inizio della risposta anticorpale che, come sappiamo, avviene circa 8-12 giorni dopo l'infezione, mentre le IgG compaiono circa 14 giorni dall'inizio dell'infezione e persistono a lungo e probabilmente conferiscono una protezione dal virus SARS-CoV-2 (Henrickson, 2020; Mair-Jenkins et al., 2015; Matricardi, Negro, & Nisini, 2020; Pan et al., 2020).

Da quanto emerso si può quindi ritenere che nel 90% (28/31) dei soggetti l'infezione è occorsa negli ultimi 2 mesi. Solo in un caso 3% (1/31) riscontriamo le sole immunoglobuline di classe G denotando un'infezione risalente da oltre 80 giorni (non prima quindi di metà dicembre) (Tabella II)(Matricardi et al., 2020). In due casi 7% (2/31) i soggetti presentavano solo la classe M delle immunoglobuline, senza che fossero comparse ancora le IgG, fatto che, stante le attuali conoscenze sulla dinamica degli anticorpi, deporrebbe per una infezione occorsa da non oltre 14 giorni (Tabella II)(Matricardi et al., 2020).

Benché il presente studio epidemiologico riporti ancora un campione troppo esiguo per poter essere riconosciuto valido per tutta la popolazione, si possono comunque già trarre importanti deduzioni che dovranno poi essere confermate in casistiche più ampie.

Si possono desumere le seguenti considerazioni:

- i) nella coorte analizzata il 5% dei soggetti è stato infettato e che, quindi, il 95% non ha contratto l'infezione ed è potenzialmente ancora a rischio di contrarla;
- ii) va inoltre rilevato che oltre il 50% dei soggetti che ha contratto l'infezione era definito asintomatico;
- iii) da quanto emerso dai rilevamenti anticorpali si può ritenere che l'infezione nel 90% (28/31) dei soggetti sia occorsa negli ultimi 2 mesi precedenti al prelievo, essendo ancora presenti entrambe le IgG e le IgM;
- iv) al momento attuale solo in un caso su 617 si è riscontrata una immunità con presenza delle sole IgG (soggetto pienamente immune) corrispondente allo 0.16% (1/617) della popolazione esaminata, le sole IgG positive indicano una infezione con il virus avvenuta da più di 80 giorni (Matricardi et al., 2020).

## Conclusione

Possiamo concludere basandoci sulla sieroprevalenza del nostro campione residente nella città di Roma, che nel periodo di reclutamento e nell'area geografica considerata la prevalenza degli anticorpi anti-SARS-CoV-2, era del 5%. Mentre l'osservazione secondo la quale, se confermata, al momento solo lo 0.16% dei soggetti è portatore di una immunità acquisita, indicata dalla presenza delle sole IgG, è rilevante dal punto di vista epidemiologico.

Anche se va tenuto conto che il virus è da poco presente nell' area geografica considerata, nel caso in cui una così bassa percentuale venisse confermata, ricercare quello che impropriamente viene chiamato "patentino di immunità" sembrerebbe di poca utilità, in quanto non si può basare una ripresa sociale sullo 0.16 % delle persone.

Allorché, da un campione più ampio, emergessero analoghe percentuali la scelta sanitaria di sottoporre a screening sierologico tutta la popolazione italiana risulterebbe discutibile per il semplice fatto che si dovrebbe proteggere dalla infezione il 95% della popolazione che non ha contratto l'infezione.

Anche se il nostro studio è limitato alla sola capitale romana dimostra la possibilità di stimare e meglio comprendere la progressione di questa pandemia.

Tale strumento risulta inoltre molto importante per ridurre l'incertezza sullo stato dell'epidemia, che può avere importanti benefici di natura socioeconomica.

A nostra conoscenza il presente è il primo studio su popolazione sottoposta screening anticorpale effettuato nella regione del Lazio.

## Riferimenti bibliografici

- [1] Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., ... Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- [2] Chu, D. K. W., Pan, Y., Cheng, S. M. S., Hui, K. P. Y., Krishnan, P., Liu, Y., ... Poon, L. L. M. (2020). Molecular Diagnosis of a Novel Coronavirus (2019-nCoV) Causing an Outbreak of Pneumonia. *Clinical Chemistry*. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa029>
- [3] Corman, V. M., Landt, O., Kaiser, M., Molenkamp, R., Meijer, A., Chu, D. K., ... Drosten, C. (2020). Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveillace: Bulletin Europeen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>
- [4] Henrickson, S. E. (2020). Learning from our immunological history: What can SARS-CoV teach us about SARS-CoV-2? *Science Immunology*. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abb8618>
- [5] Huang, J. C., Chang, Y. F., Chen, K. H., Su, L. C., Lee, C. W., Chen, C. C., ... Chou, C. (2009). Detection of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus nucleocapsid protein in human serum using a localized surface plasmon coupled fluorescence fiber-optic biosensor. *Biosensors and Bioelectronics*. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2009.07.012>
- [6] Li, Z., Yi, Y., Luo, X., Xiong, N., Liu, Y., Li, S., ... Ye, F. (2020). Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis. *Journal of Medical Virology*. <https://doi.org/10.1002/jmv.25727>
- [7] Ling, W. (2020). C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Médecine et Maladies Infectieuses*. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.007>
- [8] Mair-Jenkins, J., Saavedra-Campos, M., Baillie, J. K., Cleary, P., Khaw, F. M., Lim, W. S., ... Beck, C. R. (2015). The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: A systematic review and exploratory meta-analysis. *Journal of Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu396>

- 
- [9] Matricardi, P. M., Negro, R. W. D., & Nisini, R. (2020). The First, Comprehensive Immunological Model of COVID-19: Implications for Prevention, Diagnosis, and Public Health Measures. (Preprint).
- [10] Pan, Y., Li, X., Yang, G., Fan, J., Tang, Y., Zhao, J., ... Li, Y. (2020). Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients. MedRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.03.13.20035428>
- [11] Ulhaq, Z. S., & Soraya, G. V. (2020). Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Médecine et Maladies Infectieuses*. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.04.002>
- [12] Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., ... Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- [13] Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y.-M., Wang, W., Song, Z.-G., ... Zhang, Y.-Z. (2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
- [14] Zhou P, Yang XL, Wang X et al, (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

## CONTATTO AUTORE

Katia Margiotti

Altamedica

Viale Liegi 45 - 00198 – Roma, Italia

[katia.margiotti@artemisia.it](mailto:katia.margiotti@artemisia.it)

tel. +39 06 8505805 - Fax. +39 06 8505815

## Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA): valutazione della disfagia e gestione degli aspetti nutrizionali

### Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): dysphagia assessment and nutritional aspects management

Alberto Bua<sup>1</sup>, Luigi Umberto Collovà<sup>1</sup>, Alessandra Lombino<sup>2</sup>, Antonino Petronaci<sup>3</sup>, Delia Sprini<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Logopedista Azienda Medigas Italia S.r.l.

<sup>2</sup> Biologa Nutrizionista Azienda Medigas Italia S.r.l.

<sup>3</sup> Coordinatore Infermieristico e Case Manager Azienda Medigas Italia S.r.l.

<sup>4</sup> Geriatra e Coordinatore Clinico Azienda Medigas Italia S.r.l.

Contatto autori: Alberto BUA – [albertobua1@gmail.com](mailto:albertobua1@gmail.com)

N. 1, Vol. 4 (2020) – 36:55

Submitted: 18<sup>th</sup> March 2020

Revised: 4<sup>th</sup> May 2020

Accepted: 6<sup>th</sup> June 2020

Published: 30<sup>th</sup> June 2020

Think green before you print





## Riassunto

### Contesto

Questo lavoro di ricerca prende in esame pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA), valutando l'impatto di protocolli dietetici specifici nella gestione della malnutrizione.

Lo studio intende verificare come la corretta gestione degli aspetti nutrizionali, mediante protocolli dietetici e scale di valutazione della disfagia, possa migliorare l'alimentazione e lo stato nutrizionale dei pazienti affetti da tale patologia, riducendo le complicanze ad essa associate e migliorando la loro qualità di vita.

### Materiali e Metodi

Sono stati presi in esame n.11 pazienti con diagnosi di SLA, ai quali sono stati somministrati due distinti test di screening della deglutizione (Eating Attitude Test 10; Northwestern Dysphagia Patient Check Sheet), ripetuti a distanza di sei mesi.

### Risultati

Dalle valutazioni effettuate si è rilevato un miglioramento (36% dei casi) nella storia di polmoniti ricorrenti e nella frequenza dei picchi febbrili.

Per quanto concerne le variabili comportamentali è stato possibile osservare miglioramenti (36% dei casi) nella consapevolezza della disfagia e nella gestione delle secrezioni salivari.

Nel 91% dei casi si è evidenziato un netto miglioramento riguardo il ritardo del riflesso faringeo della deglutizione.

### Discussione

I risultati della ricerca, in linea alle evidenze scientifiche di settore, sottolineano quanto sia importante prendersi cura dello stato nutrizionale dei pazienti in relazione alla loro aspettativa e qualità di vita ed evidenziano l'importanza di un monitoraggio costante delle capacità deglutorie per prevenire le complicanze ad essa associate (e.g. malnutrizione e/o disidratazione).

### Conclusioni

Una corretta presa in carico multidisciplinare, che includa una valutazione continua della deglutizione e l'utilizzo di protocolli dietetici specifici, migliora la nutrizione di pazienti affetti dalla SLA, riducendo il rischio di sviluppare complicanze (e.g. malnutrizione, aspirazione durante il pasto), migliorando la qualità di vita del paziente.

### Parole chiave

Disfagia, Logopedia, Malnutrizione, SLA.

## Abstract

### Background

This research examines a number of patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), by evaluating the impact of specific dietary protocols in the malnutrition management.

The study aims at verifying how the correct nutritional aspects management- through diet protocols and dysphagia assessment scales - can improve the nutrition and nutritional status of patients affected by this pathology, reducing the related complications and improving their life quality.

### Materials and Methods

11 patients diagnosed with ALS were examined and subjected to two different eating attitude screening tests (Eating Attitude Test 10; Northwestern Dysphagia Patient Check Sheet), which were repeated six months apart.

### Results

The carried out evaluations showed an improvement (36% of the cases) in the history of recurrent pneumonia and in the frequency of feverish peaks.

As regards the behavioural variables, improvements (36% of cases) in the awareness of dysphagia and in the management of salivary secretions have been observed.

In 91% of cases there was a marked improvement in the delay of the pharyngeal reflex of swallowing.

### Discussion

The results of the research, according to the scientific evidence of the sector, point out the importance of taking care of the nutritional status of patients in relation to their life expectancy and quality and highlight the value of constant monitoring of swallowing abilities to prevent associated complications (e.g. malnutrition and / or dehydration).

### Conclusion

A correct mutlidisciplinary management, which includes a constant assessment of swallowing and the use of specific dietary protocols, improves the nutrition of patients with ALS, reducing the risk of complications development (e.g. malnutrition, aspiration during the meal) and improving the life quality of the patient.

### Key – words

Dysphagia, Speech Therapy, Malnutrition, ALS.

## INTRODUZIONE

Questo lavoro di ricerca prende in esame pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA), una delle malattie neurodegenerative più complesse a causa della sua patogenesi non chiara<sup>1</sup>.

La SLA è una malattia caratterizzata dalla progressiva degenerazione del I e II motoneurone, cellule nervose responsabili del movimento volontario<sup>2</sup>. La patologia è caratterizzata da una paralisi muscolare progressiva che limita la capacità di muoversi, parlare, deglutire e respirare.

Numerose ricerche epidemiologiche<sup>3</sup> identificano vari fenotipi clinici. La sopravvivenza dei soggetti affetti da SLA è dipendente da vari fattori, quali: fenotipo clinico all'insorgenza, velocità di progressione della malattia, presenza precoce d'insufficienza respiratoria e ripercussioni negative sullo stato nutrizionale dei pazienti<sup>2</sup>. Il prolungamento dell'aspettativa di vita nella SLA sembra dipendere dalla comprensione della patogenesi e dalla corretta gestione della sintomatologia ingravescente. La disfagia costituisce uno dei sintomi di esordio nel 30% dei casi. Man mano che la patologia progredisce, circa l'87% delle persone affette da SLA può manifestare disturbi della deglutizione, a causa della debolezza dei muscoli faciali, faringei ed esofagei<sup>4</sup>.

Oltre alla disfagia, nei soggetti affetti da SLA, la malnutrizione è determinata dai seguenti fattori: depressione, difficoltà a comunicare le proprie necessità, mancanza di appetito, fatica durante l'assunzione del cibo e pasti prolungati, scialorrea, difficoltà respiratorie durante i pasti, difficoltà ad alimentarsi autonomamente, ipermetabolismo, stitichezza, decadimento cognitivo e/o demenza<sup>5</sup>. Fattori come mancanza di appetito, disturbi di salivazione, disturbi di deglutizione, contribuiscono alla malnutrizione che è presente nel 15-30% dei casi<sup>6</sup>.

In questo lavoro di ricerca si è focalizzata l'attenzione sulla gestione domiciliare degli aspetti nutrizionali anche legati alla disfagia, al fine di migliorare qualità di vita e sopravvivenza dei pazienti. Al riguardo è importante considerare che l'aggravarsi dei sintomi bulbari come la disfagia e la disartria diminuiscono sostanzialmente la qualità di vita dei pazienti<sup>7</sup>, peraltro incidendo negativamente sulla loro sopravvivenza nel lungo termine<sup>8,9</sup>.

Il trattamento iniziale della disfagia, in pazienti con SLA, si basa su misure dietetiche quali: modifica della consistenza dei cibi, modifica delle caratteristiche fisiche del cibo (e.g. volume, densità, omogeneità, viscosità, temperatura), utilizzo di addensanti e acque gelificate in caso di difficoltà con i liquidi, prescrizione di integratori ad alto contenuto proteico e calorico<sup>10</sup>. Il paziente disfagico con SLA riscontra maggiori difficoltà a gestire cibi tipicamente non omogenei (e.g. doppie consistenze). In termini di volume va regolata la dimensione del bolo in base alle capacità di gestione e deglutizione dello stesso; così come in termini di scivolosità (e.g. cibi scivolosi agevolano il transito nelle fasi buccale, orale e faringea)<sup>11</sup>.

Numerosi studi<sup>6, 12, 13, 2, 14</sup> dimostrano che la malnutrizione sia un fattore prognostico significativo ed indipendente di sopravvivenza nella SLA. Sathasivam et al.<sup>14</sup>, mostrano che il rischio di mortalità nei pazienti malnutriti affetti da SLA aumenta di otto volte rispetto ai pazienti ben nutriti.

Inoltre, Holm et al.<sup>15</sup> rilevano che nel corso della malattia il 15-55% dei pazienti sviluppa un severo calo ponderale. Secondo questi autori lo stato nutrizionale è un fattore prognostico importante per la sopravvivenza nella SLA. Una corretta presa in carico multidisciplinare, che includa una valutazione continua della deglutizione e l'utilizzo di protocolli dietetici specifici rispetto alle problematiche presentate dal paziente, dovrebbe essere intrapresa nel momento stesso in cui viene diagnosticata la Sclerosi Laterale Amiotrofica, come parte integrante della cura continua del paziente.

## MATERIALI E METODI

Si è provveduto ad effettuare un lavoro di ricerca delle evidenze scientifiche di settore usufruendo del portale di ricerca PubMed e del sistema bibliotecario NILDE. Sono stati selezionati articoli scientifici in lingua inglese, francese ed italiano. Sono state individuate diverse evidenze scientifiche che hanno indirizzato il progetto di ricerca verso i protocolli di gestione della malnutrizione nei pazienti con SLA.

La ricerca è stata svolta dagli autori "sul campo", attraverso la presa in carico multidisciplinare di persone affette da SLA, effettuata in regime di Assistenza Domiciliare Integrata (ADI). Per conto dell'Azienda Medigas Italia s.r.l., con la quale gli autori del presente collaborano professionalmente, è stata attivata una presa in carico domiciliare nell'ambito territoriale della città di Palermo e provincia.

L'acquisizione dei dati di valutazione clinico-logopedica e nutrizionale è stata effettuata a partire dal mese di aprile 2018 fino al febbraio 2020. Il tempo medio di presa in carico, per i pazienti oggetto dello studio, è stato pari a 10 mesi, per un minimo di 8 mesi (n. 2 soggetti) ed un massimo di 12 mesi di presa in carico (n. 6 soggetti).

I pazienti presentavano all'interno del proprio Piano Assistenziale Individualizzato (PAI) un programma coordinato di interventi da parte di differenti figure professionali tra cui il logopedista e il biologo nutrizionista. Il paziente viene preso in carico dal punto di vista nutrizionale, mediante counseling svolto dalla biologa nutrizionista e previa valutazione logopedica, contenente l'indicazione del tipo di nutrizione e, in caso di indicazione alla nutrizione orale, alla consistenza dei liquidi e degli alimenti.

Le valutazioni condotte dal gruppo di lavoro hanno analizzato i seguenti aspetti:

- Peso del paziente;
- Circonferenza brachiale e poplitea;
- Abitudini alimentari precedenti al periodo di presa in carico;
- Cause di ridotta assunzione orale di cibo (e.g. disfagia, debolezza degli arti superiori, depressione dell'umore e perdita di appetito);
- Rischio di aspirazione e/o soffocamento<sup>17</sup>;
- Ansia connessa alla deglutizione<sup>16</sup>.

### Criteri di inclusione

Sono state incluse nello studio persone con SLA rispondenti ai seguenti criteri:

- Pazienti con disfagia che alla valutazione clinica della deglutizione presentavano i presupposti per condurre un'alimentazione per os con eventuali adattamenti rimediativi (e.g. modifica di caratteristiche reologiche del cibo, posture facilitanti e modifiche comportamentali durante il pasto).
- Con assenza di patologie concomitanti alla Sclerosi Laterale Amiotrofica.
- Con assenza di disturbi cognitivi manifesti e livelli di coscienza, vigilanza e collaborazione nella norma.

### Descrizione del campione

Lo studio ha preso in esame n. 11 persone con diagnosi di SLA, accertata dal Neurologo mediante lo strumento diagnostico di classificazione sanitaria ICD9-CM (codice 335.20) con esordio come di seguito indicato: n. 1 soggetto nell'anno 2013 (M); n. 1 soggetto nell'anno 2015 (M); n. 3 soggetti nell'anno 2016 (2F/1M); n. 2 soggetti nell'anno 2017 (1M/1F); n. 4 soggetti nell'anno 2018 (3M/1F). Il campione ha compreso n. 7 soggetti di sesso maschile (64% del totale) e n. 4 soggetti di sesso femminile (36%). Di seguito una rappresentazione grafica della distribuzione del campione per genere, età, anno di esordio, tempo di presa in carico.

| N. | GENERE | ETA' | ANNO DI ESORDIO | TEMPO DI PRESA IN CARICO |
|----|--------|------|-----------------|--------------------------|
| 1  | M      | 54   | 2018            | 9 mesi                   |
| 2  | M      | 56   | 2016            | 12 mesi                  |
| 3  | M      | 63   | 2015            | 12 mesi                  |
| 4  | F      | 65   | 2018            | 8 mesi                   |
| 5  | M      | 67   | 2018            | 8 mesi                   |
| 6  | F      | 68   | 2016            | 12 mesi                  |
| 7  | F      | 71   | 2016            | 12 mesi                  |
| 8  | M      | 73   | 2018            | 9 mesi                   |
| 9  | M      | 73   | 2013            | 8 mesi                   |
| 10 | F      | 76   | 2017            | 12 mesi                  |
| 11 | M      | 79   | 2017            | 12 mesi                  |

Tabella 1: Il campione dello studio. Si osserva un Range di età piuttosto ampio, pari a 25 aa. compreso tra 54 e 79 aa (media 67.7 aa.; Deviazione Standard 7.86 aa.; mediana 68 aa.).

---

### Strumenti utilizzati per la raccolta dei dati

Il monitoraggio dei dati è stato condotto attraverso due distinti test di screening della deglutizione: il Test EAT-10 (Eating Attitude Test 10) ed il Northwestern Dysphagia Patient Check Sheet.

Il Test EAT-10 è un test di screening soggettivo validato<sup>16</sup>, composto da dieci domande a cui il paziente deve attribuire un punteggio da 0 (nessun problema) a 4 (problema serio), che consente di valutare la capacità di deglutizione e individuare il rischio di disfagia (per punteggi totali maggiori od uguali a 3).

Si è scelto di utilizzare tale test di screening per la sua semplice e pratica somministrazione, essendo peraltro un questionario di determinata validità e affidabilità clinica.<sup>16</sup>

Il Northwestern Dysphagia Patient Check Sheet<sup>17</sup> è indicato tra i test di screening della disfagia dalle Linee Guida sulla gestione del paziente disfagico adulto in foniatría e logopedia del 2007<sup>18</sup>.

Esso è in grado di identificare, oltre ai sintomi generali di disfagia, anche il piano maggiormente deficitario, cioè se i pazienti presentano difficoltà solo a livello orale, solo a livello faringeo o se sono interessati entrambi.

L'applicazione di questo test di screening prevede lo svolgimento di prove di deglutizione valutate dal logopedista. Il test è costituito da 28 items, suddivisi in 5 categorie, e vi sono inoltre tre variabili costituite dalla somma degli item precedenti variamente accorpati.

Tali variabili sono state create ed esaminate per la loro capacità di individuare la presenza di aspirazione, del disturbo a livello orale, del ritardo faringeo e del disordine a livello faringeo.

È stato inoltre somministrato il questionario Mini Nutritional Assessment (MNA), per valutare pazienti a rischio di malnutrizione<sup>19</sup>.

Una volta integrati i dati acquisiti dalle valutazioni multidisciplinari sono stati strutturati tre distinti format di protocolli dietetici, ciascuno specifico e indicativo del grado di disfagia presentata dal paziente, forniti dalla biologa nutrizionista a seguito delle valutazioni condotte.

I protocolli dietetici, sotto riportati, sono stati adattati alle esigenze nutrizionali di ciascun paziente, in base alla valutazione antropometrica e all'anamnesi alimentare effettuate sul singolo soggetto.

Il fabbisogno calorico è stato calcolato tramite formula di Harris-Benedict, corretto in base a coefficienti di attività e di patologia, calcolando le quantità dei macronutrienti secondo le seguenti percentuali: carboidrati 50-60%, lipidi 25-30%, proteine 15-20%, con una quantità di fibra giornaliera assunta tra i 15 e i 30 grammi.

Durante il percorso, qualora ritenuto necessario, è stato integrato al protocollo dietetico consigliato un integratore alimentare, in modo da aumentare l'introito calorico giornaliero.

I protocolli dietetici trovano indicazione nel trattamento della disfagia in pazienti affetti da SLA, conforme a quanto riportato sulle Linee Guida sulla gestione clinica della Sclerosi Laterale Amiotrofica, pubblicata dalla Federazione Europea delle Società di Neurologia (EFNS)<sup>20</sup> e sulle

Linee Guida sulla gestione del paziente disfagico adulto in foniatría e logopedia del 200718 e sono finalizzati al raggiungimento dei seguenti obiettivi:

- Predisporre piani alimentari per pazienti con disfagia che rispettino gli adeguati apporti nutrizionali giornalieri;
- Valutare l'efficacia dei protocolli dietetici strutturati per favorire la nutrizione di pazienti affetti dalla SLA;
- Migliorare la qualità di vita del paziente;
- Ridurre il rischio di aspirazione e/o soffocamento durante il pasto;
- Ridurre il rischio di malnutrizione e/o di disidratazione.

Per quanto concerne la gestione dei liquidi si precisa quanto segue<sup>11</sup>:

1) Dieta a consistenza solido-morbida con liquidi: l'assunzione di liquidi è permessa solo nei pazienti che abbiano avuto normale deglutizione al test del bolo d'acqua. I liquidi vanno somministrati a cavo orale deterso; vanno assunti dal bicchiere, a piccoli sorsi o con il cucchiaino, senza flettere il capo all'indietro ma tenendolo in posizione neutra o leggermente flessa in avanti. Sconsigliata la somministrazione dalla bottiglia, con cannuccia o siringa.

2) Dieta a consistenza solido-morbida senza liquidi: nei pazienti in cui il test del bolo d'acqua è risultato alterato, non sono concessi i liquidi, ma vanno utilizzati liquidi addensati.

Sono stati forniti ai pazienti e ai loro familiari consigli generali per la preparazione dei cibi come indicato in tabella 5<sup>11</sup>.

Per l'analisi dei dati statistici di cui al paragrafo successivo, è stato utilizzato il programma di calcolo Microsoft Excel.

La media e la Deviazione Standard dei punteggi delle scale utilizzate, somministrate ai tempi T1 e T2, sono state calcolate in base alla frequenza dei pazienti con migliore/peggiore esito al tempo T2 rispetto alla prima valutazione.

Per confrontare i valori di media è stato impiegato il test "t" di Student "paired" considerando come significativo un valore  $p = 0,05$ .

## RISULTATI

Lo studio ha interessato un campione di n. 11 pazienti, presi in carico secondo il modello assistenziale domiciliare integrato, di età compresa tra i 54 e i 79 anni (M 64% - F 36%) e diagnosi principale di SLA.

Una sintesi con i dati antropometrici e clinici del singolo paziente (iniziali nome e cognome) è visibile in Tabella 6.

| LUNEDI                    | MARTEDI  | MERCOLEDI   | GIOVEDI                          | VENERDI                       | SABATO                              | DOMENICA                       |
|---------------------------|--|---|----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| <b>COLAZIONE</b>          |  |   |                                  |                               |                                     |                                |
| Mela cotta frullata       | Semolino cotto alla cannella                         | Frullato di banana e frutta mista (togliere buccia) | Purea di mela                    | Frullato di frutta mista      | Gelatina di frutta                  | Frullato di frutta mista       |
| <b>PRANZO</b>             |  |   |                                  |                               |                                     |                                |
| Pasta con funghi frullata | Capellini frullati al pomodoro                       | Crema di legumi                                     | Pasta frullata al pomodoro       | Pasta Frullata allo zafferano | Pasta frullata con crema di piselli | Capellini Frullati al pomodoro |
| Pollo frullato            | Medaglioni di lonza o bocconcini di vitello frullati | Tacchino o pollo frullato                           | Merluzzo, orata o spada frullati | Tacchino o pollo frullato     | Mousse di nasello o salmone         | Carne frullata                 |
| Purea di patate           | Zucchine frullate                                    | Spinaci frullati                                    | Verza frullata                   | Purea di patate               | Melanzane frullate                  | Purea di patate                |
| Frutta fresca frullata    | Mela cotta frullata                                  | Frutta fresca frullata                              | Frutta fresca frullata           | Frutta fresca frullata        | Mela e pera frullate                | Gelatina di frutta             |
| <b>CENA</b>               |  |   |                                  |                               |                                     |                                |
| Crema di verdure          | Semolino   | Crema di riso con scarola                           | Crema di verdure                 | Crema di ortaggi              | Crema di zucca                      | Crema di fagioli               |
| Formaggio cremoso         | Carne frullata                                       | Uova frullate                                       | Prosciutto cotto frullato        | Formaggio cremoso             | Carne frullata                      | Prosciutto cotto frullato      |
| Carote al burro frullate  | Cavolfiore frullato                                  | Purea di patate                                     | Carote al vapore frullate        | Zucchine frullate             | Funghi frullati                     | Carote al vapore frullate      |
| Frutta fresca frullata    | Pera frullata  | Frutta fresca frullata                              | Mela e banana frullata           | Frutta fresca frullata        | Frutta fresca frullata              | Frutta fresca frullata         |

*Tabella 2: Protocollo dietetico n.1: dieta cremosa omogenea. Indicata per pazienti che presentano una ridotta masticazione, deficit delle fasi orale e faringea della deglutizione. Gli alimenti devono essere di consistenza cremosa. L'acqua va somministrata solo se gelificata o addensata.*



| LUNEDI                        | MARTEDI                                     | MERCOLEDI                             | GIOVEDI                                     | VENERDI  | SABATO                 | DOMENICA                              |
|-------------------------------|---|---------------------------------------|---|--|------------------------|---------------------------------------|
| <b>COLAZIONE</b>              |   |                                       |   |  |                        |                                       |
| Crema pasticceria al caffè    | Yogurt greco bianco (senza frutta in pezzi) | Crema pasticceria al cacao            | Yogurt greco bianco (senza frutta in pezzi) | Frullato di banane                                       | Budino alla vaniglia   | Purea di mela o altra frutta          |
| <b>PRANZO</b>                 |   |                                       |   |  |                        |                                       |
| Capellini con crema di funghi | Pasta ben cotta al pomodoro                 | Capellini allo zafferano              | Pasta ben cotta con crema di carciofi       | Pasta ben cotta con crema di piselli                     | Capellini al pomodoro  | Pasta ben cotta con crema di asparagi |
| Tacchino frullato             | Mousse di nasello, tonno o salmone          | Maiale frullato                       | Merluzzo, orata o spada frullati            | Uova strapazzate frullate                                | Pollo frullato         | Carne frullata                        |
| Purea di patate               | Zucchine frullate                           | Melanzane frullate                    | Verza frullata                              | Spinaci frullati   | Zucchine frullate      | Verdure frullate                      |
| Frutta Fresca frullata        | Mela Cotta frullata                         | Frutta fresca frullata                | Frutta Fresca frullata                      | Frutta Fresca frullata                                   | Mela e pera frullate   | Gelatina di frutta                    |
| <b>CENA</b>                   |   |                                       |   |  |                        |                                       |
| Crema di verdure              | Semolino                                    | Crema di legumi/ <b>purea di fave</b> | Capellini al burro                          | Crema di zucca   | Vellutata al pomodoro  | Semolino                              |
| Formaggio cremoso             | Carne frullata o polpette di carne          | Uova frullate                         | Filetti di merluzzo                         | Mousse di prosciutto cotto e/o <b>mousse di bresaola</b> | Formaggio cremoso      | Filetti di merluzzo, spada            |
| Carote al burro frullate      | Cavolfiore frullato                         | Verdura frullata                      | Carote al vapore frullate                   | Zucchine frullate  | Funghi frullati        | Cavolfiore frullato                   |
| Frutta fresca frullata        | Pera frullata                               | Frutta mista frullata                 | Frutta fresca frullata                      | Frutta fresca frullata                                   | Frutta fresca frullata | Frutta fresca frullata                |

*Tabella 3: Protocollo dietetico n. 2: primi piatti solido-morbidi e secondi piatti cremosi. Indicata per pazienti con diminuita capacità di masticazione e deficit nel transito faringeo. I liquidi possono essere somministrati attuando delle adeguate strategie di compenso valutate con l'aiuto del logopedista.*

| LUNEDI                              | MARTEDI  | MERCOLEDI  | GIOVEDI                                       | VENERDI  | SABATO   | DOMENICA   |
|-------------------------------------|--|--|---|--|--|--|
| <b>COLAZIONE</b>                    |  |  |   |  |  |  |
| Frutta mista frullata               | A scelta, evitando alimenti a rischio e doppie consistenze | Crema Caramel (evitare caramello liquido)                    | Semifreddo allo yogurt                        | A scelta, evitando alimenti a rischio e doppie consistenze | A scelta, evitando alimenti a rischio e doppie consistenze | A scelta, evitando alimenti a rischio e doppie consistenze |
| <b>PRANZO</b>                       |  |  |   |  |  |  |
| Pasta ben cotta con crema di funghi | Pasta ben cotta al pomodoro                                | Capellini allo zafferano                                     | Pasta ben cotta con crema di carciofi         | Pasta ben cotta con crema di piselli                       | Capellini al pomodoro                                      | Pasta ben cotta con crema di asparagi                      |
| Carne bianca in umido               | Nasello, tonno o salmone preferibilmente in umido          | Tacchino e/o maiale (in alternativa anche polpette di carne) | Merluzzo, orata, spada (in umido o al vapore) | Uova strapazzate   | Pollo in umido   | Carne bianca o rossa in umido                              |
| Purea di patate                     | Zucchine ben cotte   | Melanzane ben cotte  | Verdura ben cotta                             | Spinaci  | Zucchine ben cotte   | Verdure ben cotte  |
| Frutta Fresca                       | Frutta fresca  | Frutta fresca  | Frutta fresca                                 | Frutta fresca  | Frutta fresca  | Frutta fresca  |
| <b>CENA</b>                         |  |  |   |  |  |  |
| Crema di verdure                    | Pasta ben cotta con crema di piselli                       | Vellutata di patate e funghi                                 | Pasta ben cotta al pomodoro                   | Crema di zucca   | Vellutata al pomodoro                                      | Mozzarella   |
| Formaggio cremoso                   | Carne rossa e/o bianca in umido                            | Merluzzo, orata, spada (in umido o al vapore)                | Uova strapazzate                              | Prosciutto cotto   | Formaggio cremoso  | Tacchino in umido  |
| Carote al burro                     | Cavolfiore ben cotto                                       | Verdura ben cotta  | Carote al vapore                              | Zucchine ben cotte   | Funghi ben cotti   | Verdura ben cotta  |
| Frutta fresca                       | Frutta fresca  | Frutta fresca  | Frutta fresca                                 | Frutta fresca  | Frutta fresca  | Frutta fresca  |

Tabella 4: Protocollo dietetico n. 3; dieta solido-morbida senza alimenti a rischio. Indicata per pazienti che presentano un lieve deficit nel transito faringeo. I liquidi possono essere assunti purché vengano evitate doppie-consistenze.

| FRULLATURA  |
|---|
| 1) È necessario filtrare tutti gli alimenti frullati per rimuovere i frustoli;<br>2) La carne deve essere ben cotta e tagliata in piccoli pezzi, prima di essere frullata o omogenizzata;<br>3) L'utilizzo del latte intero migliora la consistenza dei cibi frullati.  |
| COTTURA   |
| 1) È consigliabile la cottura di verdure, carne, pesci e derivati al vapore in modo da evitare la dispersione di minerali e vitamine.   |
| MODIFICATORI DI CONSISTENZA   |
| 1) È possibile utilizzare additivi allo scopo di modificare gli alimenti proposti nello schema dietetico. Essi sono: lubrificanti (quali: olio, burro, salse, etc.), diluenti (quali: brodi, latte, etc.).  |
| INTEGRAZIONE NUTRIZIONALE   |
| Per aumentare la quota giornaliera di calorie è consigliabile:  |
| 1) Aumentare le porzioni e/o frazionare l'alimentazione in più pasti (specialmente laddove il paziente presenta condizioni cliniche aggravate tanto da non riuscire a soddisfare il proprio fabbisogno nutrizionale con tre pasti giornalieri);<br>2) Arricchire le preparazioni utilizzando condimenti (olio, burro), zucchero, miele, etc.; |
| Per aumentare la quota giornaliera di proteine è consigliabile:   |
| 1) Arricchire le preparazioni con formaggi, uova, latte e derivati, etc.  |

Tabella 5: Consigli generali per la preparazione dei cibi

| PAZIENTE | SESSO | ETA' | ANNO DI ESORDIO | BMI T1 | BMI T2 | TEMPO DI PRESA IN CARICO |
|----------|-------|------|-----------------|--------|--------|--------------------------|
| G.D.     | M     | 54   | 2018            | 17,3   | 18,3   | 9 mesi                   |
| G.P.     | M     | 56   | 2016            | 23,4   | 24,3   | 12 mesi                  |
| R.L.     | M     | 63   | 2015            | 21     | 21,6   | 12 mesi                  |
| G.A.     | F     | 65   | 2018            | 20,8   | 20,1   | 8 mesi                   |
| D.S.     | M     | 67   | 2018            | 18,7   | 19,8   | 8 mesi                   |
| D.E.     | F     | 68   | 2016            | 20,8   | 21,5   | 12 mesi                  |
| A.A.     | F     | 71   | 2016            | 26     | 26,7   | 12 mesi                  |
| O.G.     | M     | 73   | 2018            | 18,9   | 19,6   | 9 mesi                   |
| D.V.     | M     | 73   | 2013            | 23     | 24,3   | 8 mesi                   |
| D.G.     | F     | 76   | 2017            | 24,5   | 21,9   | 12 mesi                  |
| Q.S.     | M     | 79   | 2017            | 24,4   | 25,6   | 12 mesi                  |

Tabella 6: Dati sul campione di pazienti partecipanti allo studio

### Valutazioni ottenute dalla somministrazione Test EAT-10

Dall'analisi delle valutazioni ottenute alla somministrazione del Test Eat-10 sono state rilevate la capacità di deglutizione e il rischio di disfagia, come illustrato nel Grafico 2.

Le lettere in stampatello riportano le iniziali del nome e cognome dei pazienti che hanno partecipato allo studio. I numeri sono i valori corrispondenti ai punteggi ottenuti alla somministrazione dei test.

Nel Grafico 1 si possono osservare i punteggi ottenuti al momento della prima valutazione (barre blu) e i risultati ottenuti al momento della seconda valutazione.

Nella maggior parte dei casi i valori relativi ai punteggi ottenuti si sono dimezzati.

Di seguito un approfondimento che prende in esame i differenti item considerati:

- "La difficoltà a deglutire mi ha causato una perdita di peso": risultati migliori per il 45% dei casi;
- "La difficoltà a deglutire mi rende difficile pranzare fuori casa": risultati migliori per il 27% dei casi;
- "Deglutire i liquidi mi risulta difficoltoso": risultati migliori per il 27% dei casi;
- "Deglutire i cibi solidi mi risulta difficoltoso": risultati migliori per il 55% dei casi;
- "Ho difficoltà a deglutire i medicinali": risultati migliori per il 64% dei casi;
- "Deglutire mi causa dolore": stabile;
- "La difficoltà a deglutire mi riduce il piacere del pasto": risultati migliori per il 9% dei casi;
- "Quando deglutisco, il cibo mi si ferma in gola": risultati migliori per il 64% dei casi;
- "Quando mangio tossisco": risultati migliori per il 64% dei casi;
- "Deglutire mi genera ansia": risultati migliori per il 18% dei casi.

Si è proceduto a verificare la significatività statistica dei punteggi T1 e T2 utilizzando lo strumento del Test "t" di Student "paired". La differenza tra le medie T1 e T2 è pari a 5,18.

Calcolate le deviazioni standard al T1 (7,93) e al T2 (7,86) il valore "t" è stato pari a 1,5416, inferiore di quasi un punto al valore critico della Tabella di Student (Liv. 95% = 2,086), attestando che la differenza osservata non è statisticamente significativa, dato il campione dei pazienti presi in esame.

### Valutazioni ottenute dalla somministrazione del Test Northwestern Dysphagia Patient Check Sheet.

Dall'analisi delle valutazioni ottenute dalla somministrazione del Test Northwestern Dysphagia Patient Check Sheet, sono stati rilevati i sintomi generali di disfagia e il piano maggiormente deficitario, come descritto nel Grafico 2.

In esso sono rappresentati i punteggi ottenuti al momento della prima e della seconda valutazione (rispettivamente barre blu e barre rosse).

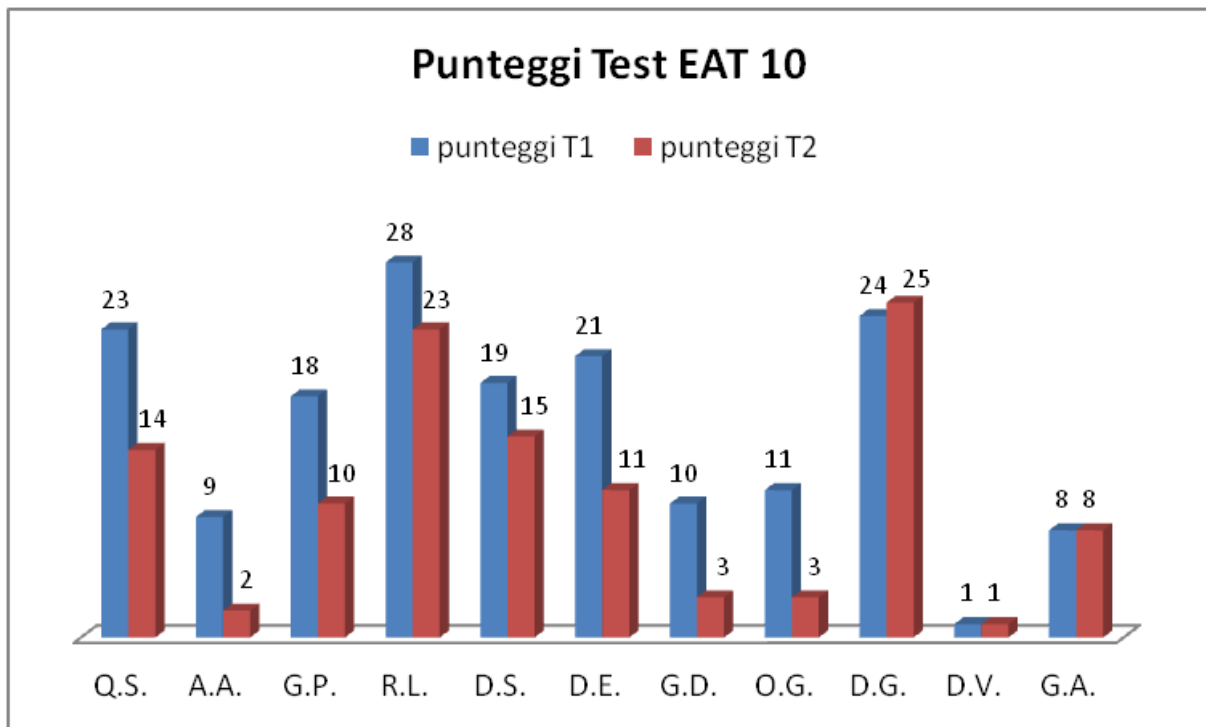


Grafico 1

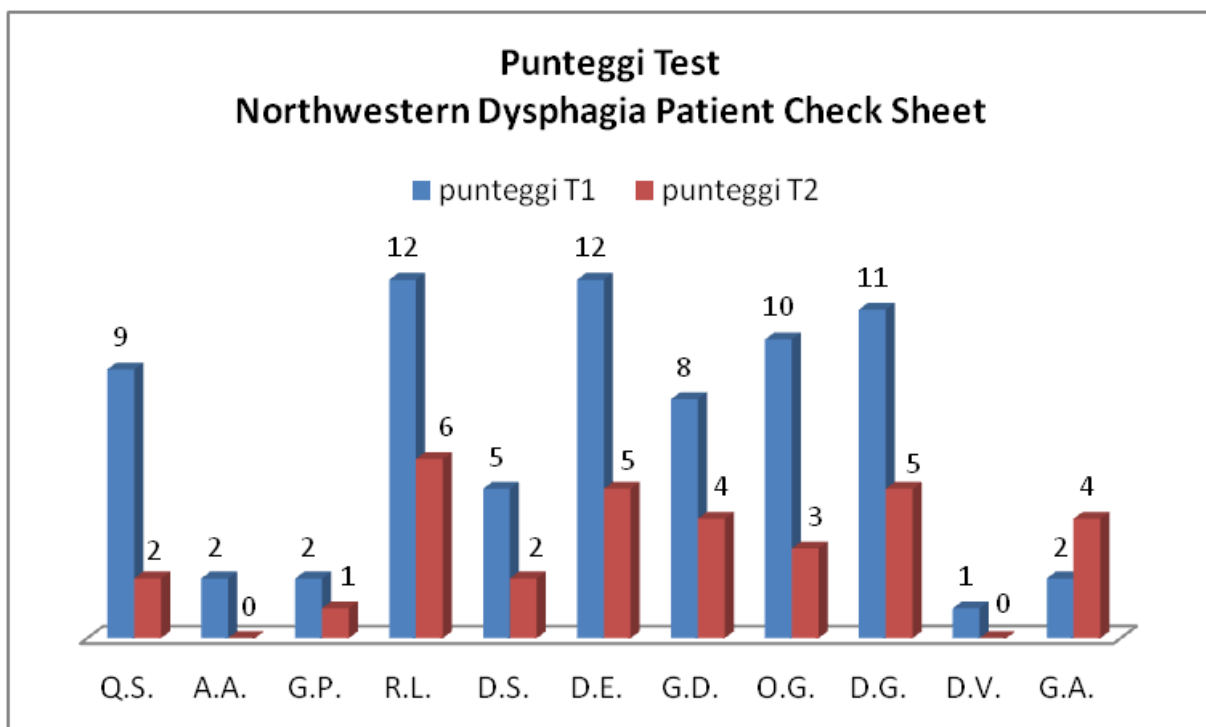


Grafico 2

Dalle valutazioni effettuate utilizzando il Northwestern Dysphagia Patient Check Sheet si rileva quanto segue:

a) Variabili dell'anamnesi:

- Storie di polmoniti ricorrenti: risultati migliori per il 36% dei casi;
- Frequenti picchi febbrili: risultati migliori per il 36% dei casi;
- Dubbio di aspirazione polmonare: risultati migliori per il 46% dei casi e peggiori nel 9% dei casi;
- Intubazione a lungo-termine (>1 settimana) o tracheostomia (>6 mesi): stabile;

b) Variabili comportamentali:

- Vigilanza: stabile;
- Cooperatività: stabile;
- Attenzione e capacità di interazione: stabile;
- Consapevolezza del problema di deglutizione: risultati migliori per il 36% dei casi;
- Consapevolezza delle secrezioni: risultati migliori per il 36% dei casi;
- Capacità di gestire le secrezioni: risultati migliori per il 18% dei casi;

c) Funzioni motorie generali:

- Controllo posturale: risultati migliori per il 18% dei casi;
- Faticabilità: risultati migliori per il 9% dei casi;

d) Risultati al test della motricità orale:

- Anatomia e fisiologia orale, faringea e laringea: stabile;
- Capacità di seguire le istruzioni: stabile;
- Disartria: risultati peggiori per il 9% dei casi;
- Debolezza facciale: risultati peggiori per il 9% dei casi;
- Aprassia orale: stabile;
- Sensibilità orale: stabile;
- Contrazione della parete faringea nel morso: stabile;
- Deglutizione della saliva: risultati migliori per il 36% dei casi;
- Tosse volontaria e possibilità di schiarirsi la gola: risultati migliori per il 9% dei casi;

e) Osservazioni durante lo studio deglutitorio:

- Aprassia della deglutizione: stabile;
- Residuo orale: risultati migliori per il 9% dei casi;
- Tosse e/o schiarimento di gola: stabile;
- Ritardo faringeo nella deglutizione: risultati migliori per il 91% dei casi e peggiori per il 9% dei casi;
- Ridotta elevazione laringea: risultati migliori per il 9% dei casi;
- Voce gorgogliante: risultati migliori per il 18% dei casi;
- Deglutizioni multiple per ogni bolo: risultati migliori per il 9% dei casi.

Così come per il test EAT- 10, anche per il test Northwestern Dysphagia Patient Check Sheet si è accertata la significatività dei punteggi T1 e T2 attraverso il Test "t" di Student "pareid".

Calcolate le deviazioni standard al T1 (4,20) e al T2 (1,97) il valore "t" è stato pari a 2,748, che confrontato con i valori critici della Tabella di Student (Liv. 95%= 2,086/Liv.99%=2,84), attesta che la differenza osservata è statisticamente significativa.

### Valutazioni ottenute dalla somministrazione del Mini Nutritional Assessment (MNA)

Dai Test MNA (al tempo T1), è emerso che: n. 3 pazienti erano già in stato di malnutrizione (con BMI  $\leq$  19), mentre n. 8 pazienti erano a rischio di malnutrizione (7 con BMI  $>$  19 e  $\leq$  24.9; 1 con BMI  $>$  25). Dalle valutazioni effettuate utilizzando il Mini Nutritional Assessment<sup>18</sup> (MNA), effettuate a distanza di 6 mesi (tempo T2), si rileva che:

- Otto pazienti a Rischio Malnutrizione hanno mantenuto il BMI tra 19 - 24.9, di cui due hanno perso lievemente peso.
- Due pazienti in stato di Malnutrizione hanno aumentato il BMI  $>$ 19.
- Un solo paziente in stato di Malnutrizione ha mantenuto il BMI  $<$  19.

## DISCUSSIONE

Il presente studio pone attenzione sull'importanza di una corretta gestione degli aspetti nutrizionali nel paziente con diagnosi di SLA, con l'obiettivo di migliorarne la qualità di vita.

In letteratura vengono illustrate varie strategie per affrontare tale aspetto:

- Utilizzo di supporti alimentari ipercalorici (e.g. brick o bottigliette da 125 o 200 cc che apportano fino a 20 g di proteine e fino a 300 kcal/dose) per affrontare la malnutrizione<sup>22</sup>;
- Scelta di una dieta adeguata che soddisfi il fabbisogno calorico, le problematiche connesse alla disfagia e l'aspetto edonistico dell'alimentazione;
- Orientamento per le ricerche future verso la programmazione di protocolli nutrizionali specifici per pazienti con SLA<sup>20</sup>;
- Attuazione di misure efficaci per il trattamento della disfagia, quali: corretto apporto idrico, corretta igiene orale, modifica delle caratteristiche reologiche del bolo<sup>22, 14, 23</sup>;
- Educazione del paziente nell'applicazione di metodiche rimediatriche e posture che facilitano l'assunzione e il transito del bolo alimentare<sup>20, 23</sup>;

I risultati della ricerca sottolineano quanto sia importante aver cura dello stato nutrizionale dei pazienti in rapporto alla loro aspettativa e qualità di vita<sup>7</sup> ed evidenziano l'importanza di un monitoraggio costante delle capacità deglutitorie per prevenire le complicanze ad essa associate (e.g. malnutrizione e/o disidratazione)<sup>2</sup>.

---

Una presa in carico multidisciplinare gioca un ruolo fondamentale nella diagnosi della disfagia e messa in atto di un progetto riabilitativo volto a gestire la malnutrizione e relative complicanze connesse alla SLA<sup>22, 20</sup>.

Altro aspetto fondamentale, trattandosi di pazienti seguiti secondo il modello dell'assistenza domiciliare integrata, è la formazione del care-giver.

Il logopedista ha il compito di informare e addestrare i familiari, care-givers sulle corrette modalità di preparazione e di somministrazione del cibo.

Come già esplicitato, con il presente studio si è voluta focalizzare l'attenzione sulla specifica presa in carico logopedica e nutrizionale.

Conducendo delle valutazioni sistematiche e periodiche gli autori hanno rilevato un discreto miglioramento (36% dei casi) nella storia di polmoniti ricorrenti e frequenti picchi febbrili.

Peraltro, il dubbio di aspirazione polmonare, registrato attraverso osservazione di segni e sintomi indiretti, è migliorato nel 46% dei casi. Ciò supporta l'ipotesi che una tempestiva e sistematica presa in carico dei pazienti con SLA potrebbe migliorarne la qualità di vita grazie ad una cogitata gestione della sintomatologia bulbare ingravescente<sup>20</sup>.

Per quanto riguarda le variabili comportamentali analizzate dal Northwestern è stato possibile osservare discreti miglioramenti (36% dei casi) nella consapevolezza della disfagia e problematiche di salivazione da parte dei pazienti presi in carico.

Questi risultati sottolineano come la rieducazione della disfagia e presa in carico nutrizionale possono migliorare la consapevolezza di queste problematiche nei pazienti riguardo il proprio stato di salute, incidendo fortemente sulla qualità di vita percepita.

Pertanto, risulta di non secondaria importanza considerare come talvolta la disfagia non venga percepita immediatamente dai pazienti come un problema<sup>7</sup>.

Per tale motivo un trattamento mirato e patient-centered può coadiuvare nell'acquisizione di una maggiore consapevolezza per questi aspetti.

In merito alle funzioni motorie generali durante il pasto è stato possibile osservare dei minimi miglioramenti nel controllo posturale (18%) e faticabilità (9%), grazie all'educazione del paziente alla messa in atto di metodiche rimediale durante il pasto (e.g. capo in anti-flessione, deglutizione sovra-glottica)<sup>20, 23</sup>.

Nel 36% dei casi è stato invece possibile riscontrare un netto miglioramento della gestione delle secrezioni salivari. La valutazione clinico-deglutologica ha previsto la messa in atto di esami obiettivi durante conduzione del pasto.

Per quanto riguarda questo aspetto è importante notare un netto miglioramento del 91% dei casi riguardo il ritardo del riflesso faringeo della deglutizione.

Ciò supporta l'ipotesi secondo cui la presa in carico logopedica della Persona con SLA (PSLA) può apportare miglioramenti concreti per quanto riguarda la conduzione del pasto<sup>20</sup>, perché la



selezione di un protocollo alimentare specifico migliora il transito oro-faringeo grazie alla modificazione delle reologie alimentari<sup>10</sup>.

In termini di significatività statistica i risultati ottenuti mostrano come il Test Northwestern Dysphagia Patient Check Sheet attesta una piena significatività.

Per il Test Eat 10 si rileva che la differenza osservata non è statisticamente significativa, data la scarsa numerosità del campione e dalla sua alta variabilità.

È fondamentale riflettere su tali risultati dal momento che il vissuto del sintomo disfagia è soggettivo per ogni paziente<sup>7</sup> ed è da analizzarsi in un'ottica idiografica.

Nonostante la progressione attualmente inarrestabile della malattia, è possibile migliorare alcuni aspetti clinici, anche grazie all'attività di counseling rivolta alla PSLA, ai suoi familiari e care-givers.

Il ridotto numero di pazienti presi in esame in questo studio, può essere correlato alla patologia stessa, poiché la SLA è malattia rara che presenta un tasso di incidenza standardizzato di 3,22/100.000 per la popolazione compresa nel gruppo di età tra i 45 ed i 74 anni<sup>24</sup>.

## CONCLUSIONI

Alla luce di quanto emerso dai risultati del presente studio, abbiamo constatato quanto lo stato nutrizionale sia importante nei pazienti con SLA.

Una non corretta gestione degli aspetti nutrizionali e delle relative complicanze (e.g. malnutrizione e/o disidratazione) può determinare, infatti, perdita di peso corporeo con riduzione della massa grassa e muscolare corporea e altri sintomi che impediscono una nutrizione adeguata.

Può di conseguenza svilupparsi uno stato di malnutrizione, condizione che influenza fortemente la progressione e i tassi di sopravvivenza della malattia e che determina, peraltro, un peggioramento della qualità di vita.

Dalla somministrazione dei test di screening della deglutizione, Eating Attitude Test 10 ed il Northwestern Dysphagia Patient Check Sheet, si rileva, dai risultati ottenuti in periodi temporali differenti, un ridotto rischio di aspirazione e/o soffocamento durante il pasto e un ridotto rischio di malnutrizione e/o di disidratazione.

Tutto ciò correlato ad una migliore qualità di vita, come riferito dagli stessi pazienti.

Allo stesso modo, aspetto che rimane invariato o che risulta migliorato (45% dei casi in esame) è la riduzione del calo ponderale; questo dato giustifica l'utilizzo di protocolli dietetici strutturati che rispettino gli adeguati apporti nutrizionali giornalieri di pazienti affetti da SLA.

Il lavoro di ricerca effettuato, conferma e sottolinea l'importanza di una corretta presa in carico del paziente dal punto di vista della gestione nutrizionale, con particolare riferimento all'identificazione precoce della disfagia ed al suo monitoraggio.

I risultati ottenuti attraverso la valutazione continua della deglutizione e l'utilizzo di protocolli dietetici specifici rispetto alle problematiche presentate del paziente, soddisfano gli obiettivi che stanno alla base del seguente lavoro.

Il raggiungimento degli obiettivi posti nel seguente studio trae forza argomentativa dalla considerazione del fatto che la pratica clinica ed i dati da essa desunti pongono le loro basi su una presa in carico multidisciplinare svolta in regime di Assistenza Domiciliare Integrata.

## Riferimenti bibliografici

- [1] Mitchell JD, Borasio GD. Amyotrophic lateral sclerosis. *The lancet*. 2007 Jun 16;369(9578):2031-41.
- [2] Goutman SA. Diagnosis and clinical management of amyotrophic lateral sclerosis and other motorneuron disorders. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2017 Oct 1;23(5):1332-59.
- [3] Couratier P, Corcia P, Lautrette G, Nicol M, Preux PM, Marin B. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a review of literature. *Revue neurologique*. 2016 Jan 1;172(1):37-45.
- [4] Watts CR, Vanryckeghem M. Laryngeal dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis: a review and case report. *BMC Ear, Nose and Throat Disorders*. 2001 Dec;1(1):1.
- [5] Greenwood DI. Nutrition management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nutrition in clinical practice*. 2013 Jun;28(3):392-9.
- [6] Desport JC, Maillot F. Nutrition et sclérose latérale amyotrophique (SLA). *Nutrition clinique et métabolisme*. 2002 Jun 1;16(2):91-6.
- [7] Lisiecka D, Kelly H, Jackson J. How do people with Motor Neurone Disease experience dysphagia? A qualitative investigation of personal experiences. *Disability and rehabilitation*. 2019 Sep 24:1-0.
- [8] Kidney D, Alexander M, Corr B, O'Toole O, Hardiman O. Oropharyngeal dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis: neurological and dysphagia specific rating scales. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders*. 2004 Sep 1;5(3):150-3.
- [9] Allison KM, Yunusova Y, Campbell TF, Wang J, Berry JD, Green JR. The diagnostic utility of patient-report and speech-language pathologists' ratings for detecting the early onset of bulbar symptoms due to ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. 2017 Jul 3;18(5-6):358-66.
- [10] Brown RH, Swash M, Pasinelli P, editors. *Amyotrophic lateral sclerosis*. Taylor & Francis; 1999 Oct 29.
- [11] Agenzia Regionale per i Servizi Sanitari - Regione Piemonte "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale della Disfagia, 2013".
- [12] Limousin N, Blasco H, Corcia P, Gordon PH, De Toffol B, Andres C, Praline J. Malnutrition at the time of diagnosis is associated with a shorter disease duration in ALS. *Journal of the neurological sciences*. 2010 Oct 15;297(1-2):36-9.
- [13] Genton L, Viatte V, Janssens JP, Héritier AC, Pichard C. Nutritional state, energy intakes and energy expenditure of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. *Clinical nutrition*. 2011 Oct 1;30(5):553-9.
- [14] Sathasivam S. Managing patients with amyotrophic lateral sclerosis. *European journal of internal medicine*. 2009 Jul 1;20(4):355-8.

- [15]Holm T, Maier A, Wicks P, Lang D, Linke P, Münch C, Steinfurth L, Meyer R, Meyer T. Severe loss of appetite in amyotrophic lateral sclerosis patients: online self-assessment study. *Interactive journal of medical research*. 2013;2(1):e8.
- [16]Belafsky PC, Mouadeb DA, Rees CJ, Pryor JC, Postma GN, Allen J, Leonard RJ. Validity and reliability of the Eating Assessment Tool (EAT-10). *Annals Otology Rhinology & Laryngology* 2008; 117(12): 919-924.
- [17]Logemann JA, Veis S, Colangelo L. A screening procedure for oropharyngeal dysphagia. *Dysphagia*. 1999 Jan 1;14(1):44-51.
- [18]Schindler O. Raimondo S. Linee guida sulla gestione del paziente disfagico adulto in foniatría e logopedia. Torino: Consensus Conference, 29 gennaio 2007. *Acta Phoniátrica Latina*. 2007; 29:5-31.
- [19]Guigoz Y, Vellas J, Garry P (1994)., Mini Nutritional Assessment: A practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients., *Facts Res Gerontol* 4 (supp. 2):15-59
- [20]Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, Hardiman O, Kollewe K, Leigh PN, Pradat PF, Silani V, Tomik B. EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives: An evidence-based review with good practice points. *European Journal of Neurology*. 2005 Dec;12(12):921-38.
- [21]Madeddu A., Sciacca S., *Epidemiologia facile tra scuola e territorio – Elementi di Metodologia Epidemiologica e Biostatistica per studenti universitari e operatori delle aziende sanitarie – Esse Editrice, Cecchina (Roma) 2006.*
- [22]Muscaritoli M, Kushta I, Molfinó A, Inghilleri M, Sabatelli M, Fanelli FR. Nutritional and metabolic support in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Nutrition*. 2012; Oct 1; 28(10):959-66.
- [23]Schindler O, Ruoppolo G, Schindler A. *Deglutologia*. Omega; 2001.
- [24]Decreto Assessoriale n. 1177/2015 Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica – Servizio 8 - Assessorato della Salute – Regione Sicilia “Linee guida per la presa in carico delle persone affette da Sclerosi Laterale Amiotrofica”.

# Implementazione e ottimizzazione di un protocollo per l'imaging ibrido a bassa dose con tomografia ad emissione di fotone singolo, studio preliminare

## Preliminary low-dose hybrid imaging protocol scan optimization in single photon emission computed tomography

Roberto Rinaldi<sup>1</sup>, Luca Camoni<sup>1</sup>

<sup>1</sup> U.O. Medicina Nucleare, ASST Spedali Civili, Brescia

Contatto autori: Roberto RINALDI – [tarm.rinaldi@gmail.com](mailto:tarm.rinaldi@gmail.com)

N. 1, Vol. 4 (2020) – 56:70

Submitted: 9<sup>th</sup> April 2020

Revised: 18<sup>th</sup> May 2020

Accepted: 30<sup>th</sup> May 2020

Published: 30<sup>th</sup> June 2020

Think **green** before you print



## Riassunto

### Introduzione e scopo

La tomografia computerizzata (CT) della SPECT/CT è una componente necessaria per la correzione dell'attenuazione (AC) e la localizzazione anatomica (AL) nell'imaging ibrido. L'obiettivo di questo studio preliminare è di valutare quantitativamente la qualità dell'immagine dei diversi protocolli CT per AL-AC, al fine di ridurre l'esposizione alle radiazioni del paziente mantenendo inalterata l'interpretazione.

### Materiali e metodi

È stata utilizzata una CT a 16 strati di un tomografo SPECT (General Electric Discovery NM/CT 670), sono stati confrontati i principali parametri del protocollo di acquisizione standard indicato dagli application specialist (120kVp, 80mA, 0.8s, pitch 1.37), con diverse acquisizioni CT al variare di tensione (range kVp 100-140), corrente (range mA 40-100), tempo di scansione (range s 0.5-1) e pitch (range p 0,938-1,75).

Per valutare la qualità d'immagine CT è stato utilizzato un fantoccio Cathpan 600 (Phantom Laboratory, Salem, NY, USA), considerando: l'uniformità (U), il rapporto segnale/rumore per oggetti con contrasto nominale dell'1% (CNR1%), la risoluzione spaziale (SR) e la linearità CT (L). Inoltre per valutare la dose al variare dei parametri di scansione si è utilizzato l'indice di dose CT volumetrico (CTDI<sub>vol</sub>) registrato dal software dell'apparecchiatura.

### Risultati

I valori ottenuti dal protocollo di acquisizione standard sono:  $U=0.46$  HU,  $CNR1\%=1.37$ ,  $CNR0.5\%=0.98$ ,  $SR=7$  line pairs/cm,  $L=0.998$  e  $CTDI_{vol}=4.12$ mGy.

I risultati conseguiti al variare dei parametri di scansione, espressi in media, deviazione standard, minimo e massimo, sono:  $U=0.48 \pm 1.11$  (0.02-2.51) HU,  $CNR1\%=1.28 \pm 0.4$  (0.39-2.08),  $SR=7$  line pairs/cm,  $L=0.998 \pm 0.001$  (0.993-0.998) e  $CTDI_{vol}=3.81 \pm 1.73$  (1.29-7.44) mGy.

Da un'analisi dei dati ottenuti sono state individuate le combinazioni dei parametri di scansione che raggiungono una qualità dell'immagine, comparabile al protocollo di acquisizione standard per correzione dell'attenuazione e la localizzazione anatomica, ottenendo una significativa riduzione del CTDI<sub>vol</sub>.

### Conclusioni

Le differenti impostazioni di tensione, corrente, tempo di scansione e pitch consentono di ridurre il CTDI<sub>vol</sub> fino al 37,9%, mantenendo una qualità dell'immagine paragonabile al protocollo standard. In seguito verranno effettuati ulteriori approfondimenti per valutare gli effetti sulla mappa di attenuazione, usando un fantoccio antropomorfo.

**Parole chiave:** imaging ibrido, medicina nucleare, CT, fantoccio, correzione attenuazione.

---

## Abstract

### Background and aim

The CT component of SPECT/CT is required for attenuation correction (AC) and anatomical localization (AL) in SPECT/CT imaging.

The aim of this preliminary study is to evaluate quantitatively the image quality of different low-dose CT protocols for AL-AC, in order to reduce the patient's radiation exposure while keeping the interpretation unchanged.

### Material and methods

Using the 16-section CT component of a commercially available SPECT/CT scanner, we compared the standard protocol indicated by application specialists (main parameters: 120kV, 80mA, 0.8s, pitch 1.37) with different CT scans acquisitions with manually adjusted x-ray tube voltage (kV range 100-140), anode current (mA range 40-100), rotation time (s range 0.5-1), and pitch (p range 0.938- 1.75).

The imaging performance of the CT system was evaluated using Cathpan 600 phantom (Phantom Laboratory, Salem, NY, USA). We evaluated uniformity (U), contrast-to-noise ratio for objects with nominal contrast of 1% (CNR1%), spatial resolution (SR) and CT linearity (L). The Volume Computed Tomography Dose Index (CTDI<sub>vol</sub>) was registered by the scanner software and compared with the different scanner acquisitions.

### Results

The results of standard protocol results were U=0.46 HU, CNR1%=1.37, CNR0.5%=0.98, SR= 7 line pairs/cm, L=0.998 and CTDI<sub>vol</sub>=4.12mGy.

The results of experimental protocols (24 acquisitions), expressed as mean, standard deviation and minimum-maximum, were U= 0.48 ± 1.11 (0.02-2.51) HU, CNR1%=1.28 ± 0.4 (0.39-2.08), SR= 7 line pairs/cm, L=0.998 ± 0.001 (0.993-0.998) and CTDI<sub>vol</sub>=3.81 ± 1.73 (1.29-7.44) mGy.

An analysis of the data identified the combinations of scan parameters that have image quality comparable to the standard acquisition protocol for correcting the attenuation and anatomical localization, obtaining a significant reduction in the CTDI<sub>vol</sub>.

### Conclusion

The different settings of tube voltage, anode current, scan time, and pitch allow to reduce the CTDI<sub>vol</sub> up to -37.9% for AL and AC purposes, maintaining an image quality comparable to the factory protocol. Further studies should be performed to verify the effect on attenuation map of the reduced kV, using an anthropomorphic phantom.

**Keywords:** Hybrid imaging, nuclear medicine, CT, phantom, attenuation correction.

## Introduzione

L'imaging ibrido è la fusione di immagini di emissione, ottenute tramite tomografia ad emissione di fotone singolo (SPECT) o tomografia ad emissione di positroni (PET), e trasmissione, ottenute tramite tomografia computerizzata (CT) o risonanza magnetica (RM). Nell'imaging ibrido, entrambi i gruppi di dati di emissione e trasmissione contribuiscono alle informazioni sull'immagine, aiutano a ottimizzare le prestazioni diagnostiche e riducono il numero di risultati dubbi [1-3]. Questa metodica consente infatti di avere informazioni sia morfologiche che funzionali.

Lo stato dell'arte delle apparecchiature ibride in medicina nucleare vede la componente CT come maggiormente diffusa, sia per evoluzione tecnologica che per costi [4]. La componente CT è responsabile nel contribuire all'incremento di esposizione a radiazioni per il paziente sottoposto ad un esame di imaging ibrido. Tale incremento è però accettabile e non può causare effetti deterministici. Tuttavia, specialmente nei pazienti sottoposti a numerosi studi di follow-up, gli effetti stocastici possono essere significativi in caso di esami ripetuti nel tempo [5]. I sistemi ibridi portano inevitabilmente ad un aumento dell'esposizione alle radiazioni mediche poiché la dose di radiazione per i pazienti è data dalla somma della dose dovuta al radiofarmaco somministrato e alla dose della componente CT. La dose efficace derivante dalla componente emissiva dipende quindi dal radiofarmaco e dall'attività somministrata e ricade in un intervallo compreso tra 3.4 mSv e 12.5 mSv, mentre la CT utilizzata per la correzione dell'attenuazione e per la localizzazione anatomica contribuisce con un  $CTDI_{vol}$  compreso tra 3.3 mGy e 4.9 mGy [5].

Lo scopo di questo studio è contribuire ad ottimizzare la parte della componente CT in un tomografo SPECT/CT. Lo studio valuta in via preliminare la qualità dell'immagine CT, al variare dei parametri, rispetto ai parametri standard di installazione, al fine di ridurre l'esposizione alle radiazioni del paziente, mantenendo inalterata la qualità dell'imaging per la localizzazione morfologica.

## Materiali e metodi

L'indagine è stata condotta utilizzando un tomografo ibrido Discovery NM / CT 670 (GE Healthcare, Haifa, Israele) (Fig.1), che combina un sistema SPECT a doppia testata con cristallo scintillatore a base di ioduro di sodio (NaI) attivato con tallio (Tl) con spessore 0.952 cm, 59 tubi fotomoltiplicatori (PMT), un convertitore analogico-digitale (DAC) su ogni fototubo, un campo di vista 40 × 54 cm correlato ad un sistema CT multi-slice Optima CT540 a 16 strati, che prevede una tecnologia di 24 file parallele di rivelatori a stato solido HiLight™ Matrix II Detector che grazie ad una collimazione di 20mm consente di acquisire immagini con spessore di 0,625mm oppure 1,25mm.

L'apparecchiatura è stata installata nell'Unità Operativa di Medicina Nucleare ad ottobre del 2015, con una versione del software "15BW23.4HP\_P\_P16\_G\_TABLE\_TANDEM".

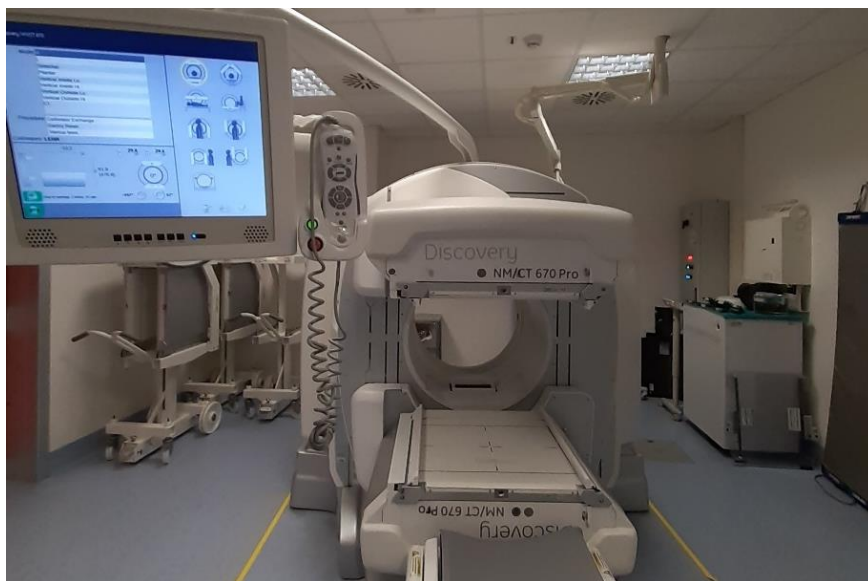


Figura 1: Tomografo ibrido SPECT/CT

Per valutare la qualità d'immagine CT è stato utilizzato un fantoccio Cathpan 600 (Phantom Laboratory, Salem, NY, USA) (Fig.2), che include sezioni di test disposte ad intervalli prescritti dal primo modulo, per cui è possibile scansionare rapidamente in una singola acquisizione, eliminando la necessità di riposizionare il fantoccio per ogni test effettuato. È dotato di custodia in grado di supportare il fantoccio all'estremità del tavolo, eliminando l'attenuazione da parte del lettino, inoltre consente un posizionamento rapido e semplice che lo rendono ideale per i programmi di garanzia della qualità quotidiana su qualsiasi scanner.

Il fantoccio è costituito da vari moduli (Fig.3), ognuno con inserti specifici, i quali permettono di valutare grandezze oggettive come risoluzione spaziale (SR), risoluzione a basso contrasto, linearità (L), uniformità (U) e rumore dell'immagine acquisita.



Figura 2: Immagine del fantoccio Cathpan 600 (<https://www.elsesolutions.com/prodotti/radiodiagnostica/fantocci-tac/catphan-600/>)



I moduli si dividono in:

- CTP404 modulo relativo alla sensitometria dal diametro di 15 cm e dallo spessore di 25 mm, il quale permette di valutare l'indice di linearità, misurando il numero CT in unità Hounsfield medio mediante ROI circolari su inserti di Teflon, Delrin, Acrilico, Polistirene, Polietilene a bassa densità, Polimetilpentene e Aria. L'indice di linearità permette di stabilire la relazione tra numeri CT e densità elettronica che è approssimativamente lineare, anche se in pratica devia dall'andamento lineare nella regione a più alti numeri CT a causa del maggior contributo delle interazioni fotoelettriche. Il valore del numero CT può variare da un'apparecchiatura all'altra, in dipendenza delle differenze nell'energia efficace.
- CTP528 modulo ad alta risoluzione dal diametro di 15 cm e lo spessore di 40 mm, costituito da 21 coppie di linee per centimetro intagliate in fogli di alluminio posti in una resina epossidica, valutato qualitativamente con delle tabelle di conversione presenti nel manuale del fantoccio.
- CTP515 modulo a basso contrasto dal diametro di 15 cm e lo spessore di 40 mm, costituito da inserti di diametri e spessori differenti raccolti in tre gruppi con livelli di contrasto allo 0.3, 0.5 e 1%. Inoltre è stato calcolato manualmente il rapporto contrasto rumore (CNR) nell'inserto con diametro più grande e con contrasto più elevato (CNR1%), secondo la relazione  $CNR = \frac{(Mi - Mb)}{\sigma}$ , dove  $Mi$  è il valore medio dell'inserto,  $Mb$  è il valore medio dello sfondo e  $\sigma$  è la deviazione standard dello sfondo. I livelli di contrasto allo 0.3% e 0.5% non sono stati tenuti in considerazione perché vengono valutati soltanto durante la prova di stato e le successive prove di accettazione dei tomografi CT.
- CTP486 modulo relativo all'uniformità e al rumore dal diametro di 15 cm e lo spessore maggiore di 40 mm, costituito da materiale uniforme, con numero CT pari circa al 2% della densità dell'acqua. Per calcolare l'uniformità, si valuta la massima differenza fra numero CT medio nella ROI centrale e quelle periferiche.

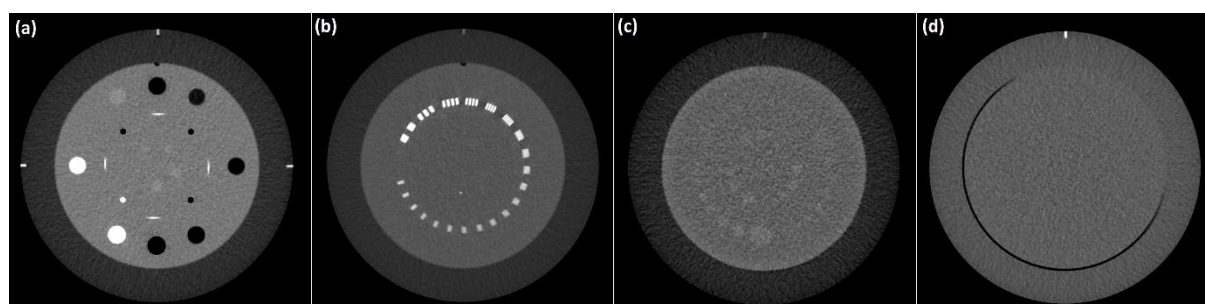


Figura 3: . Immagini CT da sinistra a destra: (a) modulo sensitometria (CTP404), (b) modulo ad alta risoluzione (CTP528), (c) modulo a basso contrasto (CTP515) e (d) modulo di uniformità (CTP486).

La stazione di lavoro "GE Xeleris 4.0" dotata del software Volumetrix MI è stata utilizzata come strumento di analisi ed elaborazione immagini per estrarre i dati raccolti.

### Parametri Dosimetrici

I parametri dosimetrici utilizzati nello studio fanno riferimento all'indice di dose di tomografia computerizzata volumetrico (CTDI<sub>vol</sub>) e al Dose Length Product (DLP) entrambi specificati dal dose-report fornito al termine delle scansioni dall'apparecchiatura.

Il CTDI<sub>vol</sub> misurato in mGy è stato considerato un valore di dipendenza con quelli ricavati dal fantoccio Catphan 600, nel sancire le combinazioni dei parametri di acquisizione più vantaggiose per lo studio svolto, mentre il DLP non è stato tenuto in considerazione dato che la lunghezza della scansione è uguale per tutti i test effettuati.

### Protocollo di acquisizione

Il protocollo di acquisizione standard indicato dagli application specialist ed utilizzato nella pratica clinica, prevede una tensione di 120 kVp, una corrente di 80 mA, un tempo di rotazione di 0.8 secondi e un di pitch 1,37.

In aggiunta all'acquisizione con protocollo standard sono state effettuate altre 24 scansioni al variare dei parametri, combinando diversamente i seguenti valori:

- Tensione: 100kVp – 120kVp – 140kVp;
- Corrente: 40mA – 60mA – 80mA – 100mA;
- Tempo di scansione: 0,5s – 0,7s – 1s;
- Pitch: 0,938 – 1,375 – 1,75;

Le acquisizioni, caratterizzate dalle medesime condizioni geometriche e fisiche e con identica impostazione dei limiti di scansione del fantoccio sono state eseguite tutte in serie.

Il tomografo dispone di un sistema di controllo automatico dell'esposizione "AutomA", che impiega la modulazione della corrente del tubo lungo l'asse Z basandosi sull'ultima scout acquisita.

Per l'acquisizione del fantoccio si è deciso di non utilizzare la modulazione della dose in modo da standardizzare maggiormente i test effettuati.

Le immagini sono state ricostruite tutte secondo quanto indicato nel protocollo standard dagli application specialist, ovvero con spessore ed incremento dello strato di 2.5mm, kernel da tessuti molli, matrice di 512x512, finestra di 400 HU e livello di 40 HU, filtro di visualizzazione "PLUS" e algoritmo di ricostruzione iterativa "ASIR" al 50% per ogni singola sezione.

### Qualità dell'immagine

I valori di riferimento per la valutazione delle immagini al variare dei parametri sono stati i seguenti:

- la risoluzione ad alto contrasto non deve differire di oltre il  $\pm 20\%$  rispetto al protocollo standard di acquisizione [6]
- il basso contrasto è stato valutato calcolando il CNR1% secondo i criteri definiti dalla

letteratura [7-9] e considerato come  $\pm 20\%$  rispetto al protocollo standard di acquisizione

- il rumore dell'immagine non deve deviare di oltre il 20% dal valore del protocollo standard di acquisizione [6]
- l'uniformità del campo deve essere compresa in un range di  $\pm 5\text{HU}$  rispetto al protocollo standard di acquisizione [10]

### Analisi statistica

I risultati conseguiti al variare dei parametri di scansione, sono stati espressi in media, deviazione standard, minimo, massimo e percentuale.

## RISULTATI

A seguito delle 25 acquisizioni totali su fantoccio sono stati ricavati i dati visibili in Tab.1.

L'analisi preliminare dei dati ottenuti dal protocollo di acquisizione standard mostra i seguenti valori:

- $U = 0.46 \text{ HU}$ ;
- $\text{CNR}_{1\%} = 1.37$ ;
- $\text{CNR}_{0.5\%} = 0.98$ ;
- $\text{SR} = 7 \text{ line pairs/cm}$ ;
- $L = 0.998$ ;
- $\text{CTDI}_{\text{vol}} = 4.12 \text{ mGy}$ ;

A seguito di un'elaborazione dei risultati conseguiti dai diversi test, sono stati calcolati sull'intero campione i valori di media, deviazione standard, minimo e massimo, suddivisi come:

- $U = 0.48 \pm 1.11 (0.02-2.51) \text{ HU}$ ;
- $\text{CNR}_{1\%} = 1.28 \pm 0.4 (0.39-2.08)$ ;
- $\text{CNR}_{0.5\%} = 0.8 \pm 0.18 (0.42-1.19)$ ;
- $\text{SR} = 7 \text{ line pairs/cm}$ ;
- $L = 0.998 \pm 0.001 (0.993-0.998)$ ;
- $\text{CTDI}_{\text{vol}} = 3.81 \pm 1.73 (1.29-7.44) \text{ mGy}$ ;

Analizzando i dati ottenuti dai test si evince che la capacità di risoluzione spaziale ad alto contrasto resta costante. Il protocollo standard ha una risoluzione spaziale pari a 7 coppie di linee per centimetro, questa rimane costante al variare dei parametri per tutti i test effettuati.

| TEST | Parametri modificati | Parametri di Scansione |     |     |       | Indice DOSE<br>CTDI <sub>vol</sub> | QUALITA' IMMAGINE |                   |           |            |        |
|------|----------------------|------------------------|-----|-----|-------|------------------------------------|-------------------|-------------------|-----------|------------|--------|
|      |                      | kVp                    | mA  | s   | pitch |                                    | CNR 1%            | Risoluz. Spaziale | Linearità | Uniformity | Rumore |
| 1    | Standard protocol    | 120                    | 80  | 0,8 | 1,375 | 4,12                               | 1,37              | 7                 | 0,998     | -0,46      | 9,14   |
| 2    | kVp 140              | 140                    | 80  | 0,8 | 1,375 | 5,95                               | 1,41              | 7                 | 0,998     | -1,29      | 7,37   |
| 3    | kVp 100              | 100                    | 80  | 0,8 | 1,375 | 2,56                               | 1,25              | 7                 | 0,997     | 0,02       | 10,88  |
| 4    | mA 100               | 120                    | 100 | 0,8 | 1,375 | 5,15                               | 2,08              | 7                 | 0,998     | -1,28      | 7,59   |
| 5    | mA60                 | 120                    | 60  | 0,8 | 1,375 | 3,09                               | 1,25              | 7                 | 0,998     | -0,39      | 10,41  |
| 6    | mA 40                | 120                    | 40  | 0,8 | 1,375 | 2,06                               | 1,2               | 7                 | 0,998     | -0,81      | 13,09  |
| 7    | sec 1                | 120                    | 80  | 1   | 1,375 | 5,15                               | 1,53              | 7                 | 0,998     | -1,22      | 7,57   |
| 8    | sec 0,7              | 120                    | 80  | 0,7 | 1,375 | 3,61                               | 1,17              | 7                 | 0,998     | -2,51      | 9,08   |
| 9    | sec 0,5              | 120                    | 80  | 0,5 | 1,375 | 2,58                               | 1,71              | 7                 | 0,998     | -1,81      | 10,91  |
| 10   | pitch 1,75           | 120                    | 80  | 0,8 | 1,75  | 3,75                               | 1                 | 7                 | 0,998     | 0,82       | 9,34   |
| 11   | pitch 0,938          | 120                    | 60  | 0,8 | 0,938 | 5,25                               | 1,42              | 7                 | 0,998     | 1,29       | 10     |
| 12   | pitch 0,938          | 120                    | 80  | 0,8 | 0,938 | 7                                  | 1,48              | 7                 | 0,998     | 1,18       | 8,45   |
| 13   | kVp 140 mA 100       | 140                    | 100 | 0,8 | 1,375 | 7,44                               | 1,81              | 7                 | 0,998     | -0,41      | 6,32   |
| 14   | kVp 100 mA 100       | 100                    | 100 | 0,8 | 1,375 | 3,19                               | 1,33              | 7                 | 0,996     | 0,86       | 10,97  |
| 15   | kVp 140 mA 60        | 140                    | 60  | 0,8 | 1,375 | 4,46                               | 1,7               | 7                 | 0,998     | -0,88      | 8,35   |
| 16   | kVp 100 mA 60        | 100                    | 60  | 0,8 | 1,375 | 1,92                               | 0,79              | 7                 | 0,997     | 1,89       | 11,99  |
| 17   | mA 100 s 1           | 120                    | 100 | 1   | 1,375 | 6,44                               | 1,79              | 7                 | 0,998     | -0,75      | 7,07   |
| 18   | mA 100 s 0,7         | 120                    | 100 | 0,7 | 1,375 | 4,51                               | 1,29              | 7                 | 0,998     | -0,95      | 8,1    |
| 19   | mA 100 s 0,5         | 120                    | 100 | 0,5 | 1,375 | 3,22                               | 1,26              | 7                 | 0,998     | -1,7       | 10,36  |
| 20   | mA 60 s 1            | 120                    | 60  | 1   | 1,375 | 3,86                               | 1,48              | 7                 | 0,998     | -1,46      | 8,35   |
| 21   | mA 60 s 0,7          | 120                    | 60  | 0,7 | 1,375 | 2,7                                | 0,87              | 7                 | 0,993     | 0,05       | 9,87   |
| 22   | mA 60 s 0,5          | 120                    | 60  | 0,5 | 1,375 | 1,93                               | 0,68              | 7                 | 0,998     | -1,09      | 13,49  |
| 23   | mA 40 s 1            | 120                    | 40  | 1   | 1,375 | 2,58                               | 1,09              | 7                 | 0,998     | 0,32       | 11,37  |
| 24   | mA 40 s 0,7          | 120                    | 40  | 0,7 | 1,375 | 1,8                                | 0,85              | 7                 | 0,998     | -1,33      | 13,32  |
| 25   | mA 40 s 0,5          | 120                    | 40  | 0,5 | 1,375 | 1,29                               | 0,39              | 7                 | 0,998     | -0,14      | 16,33  |

Tabella 1: Sono riportati i dati ottenuti dai diversi test di acquisizione su fantoccio. La struttura della tabella è suddivisa in quattro differenti sezioni dove partendo da sinistra si trova una colonna relativa alle scansioni effettuate, subito dopo i parametri utilizzati, a seguire l'indice di dose CT volumetrico ed infine la qualità immagine a sua volta suddivisa in altre colonne che identificano con precisione i risultati ottenuti dai diversi inserti del fantoccio.

Per quanto riguarda la risoluzione a basso contrasto CNR1% i dati ottenuti sono:  $1.29 \pm 0.39$  (0.39-2.08) (Fig.4).

L'incremento della tensione del tubo radiogeno, mantenendo costanti gli altri parametri, ha causato un significativo aumento del rumore ed un aumento del del parametro CNR1% (Fig.5). L'aumento dei mA, mantenendo costanti gli altri parametri, ha comportato un significativo incremento del CNR1% (Fig.6).

I test che risultano rientrare nei parametri di accettabilità del presente studio sono 12 (Tab.2).

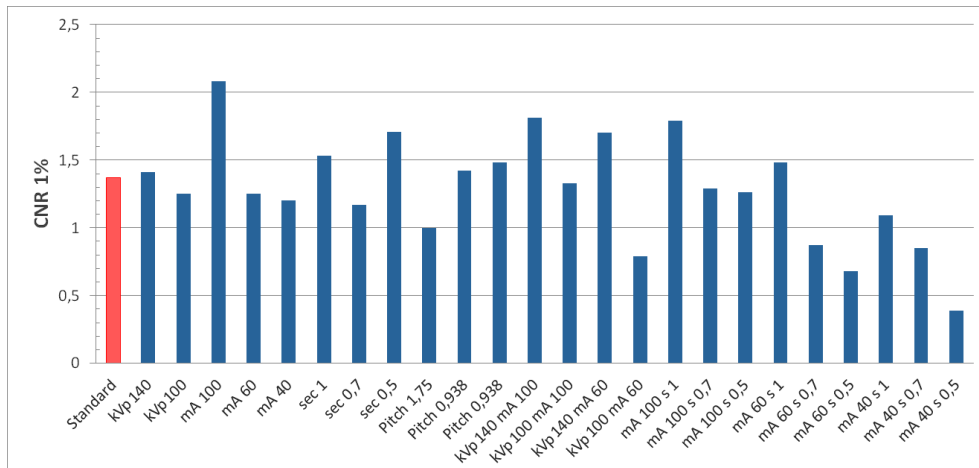


Figura 4: Nel grafico vengono riportati i valori di CNR1% calcolati nell'inserto con diametro più grande e con contrasto più elevato al variare dei parametri di scansione. I kV sono da intendersi kVp.

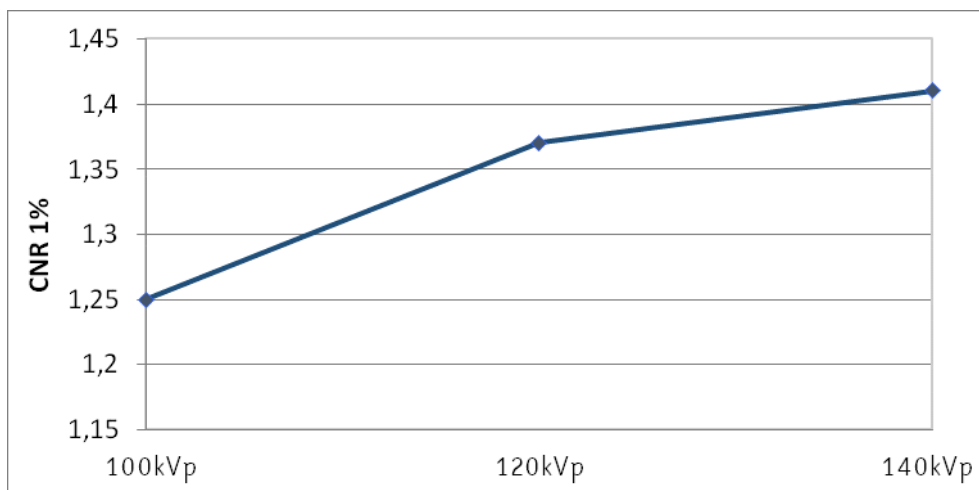


Figura 5: Nel grafico vengono riportati i valori di CNR1% (test 1, 2 e 3) al variare dei kVp.

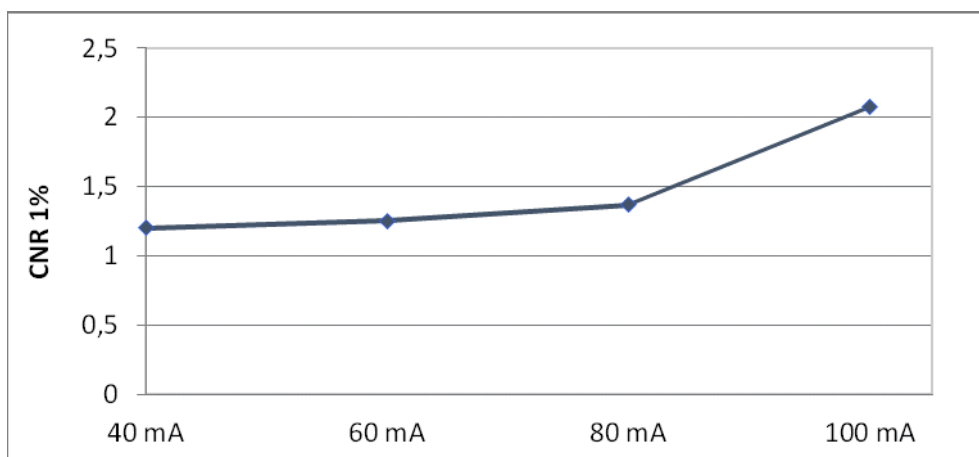


Figura 6: Nel grafico vengono riportati i valori di CNR1% (test 1, 4, 5 e 6) al variare dei mA.

| TEST | CNR 1% | Range accettabilità 1,09 - 1,64 |
|------|--------|---------------------------------|
| 1    | 1,37   | Standard                        |
| 2    | 1,41   | Si                              |
| 3    | 1,25   | Si                              |
| 4    | 2,08   | No ( $\geq 1,64$ )              |
| 5    | 1,25   | Si                              |
| 6    | 1,2    | Si                              |
| 7    | 1,53   | Si                              |
| 8    | 1,17   | Si                              |
| 9    | 1,71   | No ( $\geq 1,64$ )              |
| 10   | 1      | No ( $\leq 1,09$ )              |
| 11   | 1,42   | Si                              |
| 12   | 1,48   | Si                              |
| 13   | 1,81   | No ( $\geq 1,64$ )              |
| 14   | 1,33   | Si                              |
| 15   | 1,7    | No ( $\geq 1,64$ )              |
| 16   | 0,79   | No ( $\leq 1,09$ )              |
| 17   | 1,79   | No ( $\geq 1,64$ )              |
| 18   | 1,29   | Si                              |
| 19   | 1,26   | Si                              |
| 20   | 1,48   | Si                              |
| 21   | 0,87   | No ( $\leq 1,09$ )              |
| 22   | 0,68   | No ( $\leq 1,09$ )              |
| 23   | 1,09   | No ( $\leq 1,09$ )              |
| 24   | 0,85   | No ( $\leq 1,09$ )              |
| 25   | 0,39   | No ( $\leq 1,09$ )              |

Tabella 2: CNR1% rispetto al criterio di accettabilità del  $\pm 20\%$  calcolato nell'acquisizione standard.

| TEST | RUMORE | Range accettabilità 7,31 - 10,97 |
|------|--------|----------------------------------|
| 1    | 9,14   | Standard                         |
| 2    | 7,37   | Si                               |
| 3    | 10,88  | Si                               |
| 4    | 7,59   | Si                               |
| 5    | 10,41  | Si                               |
| 6    | 13,09  | No ( $\geq 10,97$ )              |
| 7    | 7,57   | Si                               |
| 8    | 9,08   | Si                               |
| 9    | 10,91  | Si                               |
| 10   | 9,34   | Si                               |
| 11   | 10     | Si                               |
| 12   | 8,45   | Si                               |
| 13   | 6,32   | No ( $\leq 7,31$ )               |
| 14   | 10,97  | No ( $\geq 10,97$ )              |
| 15   | 8,35   | Si                               |
| 16   | 11,99  | No ( $\geq 10,97$ )              |
| 17   | 7,07   | No ( $\leq 7,31$ )               |
| 18   | 8,1    | Si                               |
| 19   | 10,36  | Si                               |
| 20   | 8,35   | Si                               |
| 21   | 9,87   | Si                               |
| 22   | 13,49  | No ( $\geq 10,97$ )              |
| 23   | 11,37  | No ( $\geq 10,97$ )              |
| 24   | 13,32  | No ( $\geq 10,97$ )              |
| 25   | 16,33  | No ( $\geq 10,97$ )              |

Tabella 3: Sono riportati i valori di rumore dell'immagine rispetto al range di accettabilità.

Dall'analisi dei dati ottenuti emerge che l'indice di linearità permane stabile per tutti i test eseguiti (Fig.7).

Per quanto riguarda il rumore i valori ottenuti dalle immagini elaborate sono:  $9.99 \pm 2.38$  (6.32-16.33). I test che risultano rientrare nei parametri di accettabilità del presente studio sono 15 (Tab3).

Come possiamo vedere dalle differenti esposizioni, l'uniformità sull'immagine resta compresa in un intervallo approssimativo di  $\pm 3\text{HU}$  (Fig. 8).

Il dose-report dello scanner ha permesso di confrontare i valori di  $\text{CTDI}_{\text{vol}}$  per ogni test quindi al variare dei parametri di acquisizione (Fig. 9).

## DISCUSSIONE

Il presente studio ha individuato preliminarmente i possibili parametri che possano garantire una riduzione del  $\text{CTDI}_{\text{vol}}$  mantenendo la qualità dell'immagine invariata rispetto ai parametri standard indicati dagli application specialist.

Sono stati acquisiti 25 test, al variare dei parametri d'impostazione, che hanno permesso di valutare quantitativamente la qualità dell'immagine dei diversi protocolli CT.

Successivamente sono stati confrontati con il  $\text{CTDI}_{\text{vol}}$ , permettendo di individuare tre significative combinazioni che raggiungono un buon compromesso tra dose erogata e immagini comparabili al protocollo di acquisizione standard per AL-AC.

Il Catphan 600 è stato impiegato in precedenti studi per analizzare l'influenza dei parametri di esposizione sulla qualità dell'immagine [11-14], e i risultati ottenuti dal parametro CNR, estrapolato dal modulo CTP 515, rappresentano il principale limite dell'immagine CT in quanto influenza direttamente la dose di radiazioni.

Diversi studi dimostrano come il CNR sia un valido metodo di valutazione poiché il rumore rappresenta il limite principale della qualità dell'immagine CT [7-9].

All'aumentare della tensione al tubo il CNR incrementa, questo perché vi è una minore attenuazione del fascio che provoca sia una piccola perdita di contrasto che una significativa riduzione del rumore.

Inoltre aumentando i milliampere aumenta il numero di fotoni emessi dal tubo radiogeno e di conseguenza quello di fotoni rilevati con una diminuzione della rumorosità e un aumento della risoluzione di contrasto dell'immagine in termini di CNR.

L'irraggiamento del Catphan ha permesso di confrontare i valori di  $\text{CTDI}_{\text{vol}}$  ottenuti dal dose-report dello scanner al termine di ogni scansione, dai quali è emerso come previsto che la riduzione della tensione al tubo da 140 a 100 kV porti ad una diminuzione di dose dell'43% e come l'andamento tra dose e kV non sia lineare, mentre per quanto riguarda i mAs si conferma la diretta proporzionalità tra valori impostati e ottenuti.

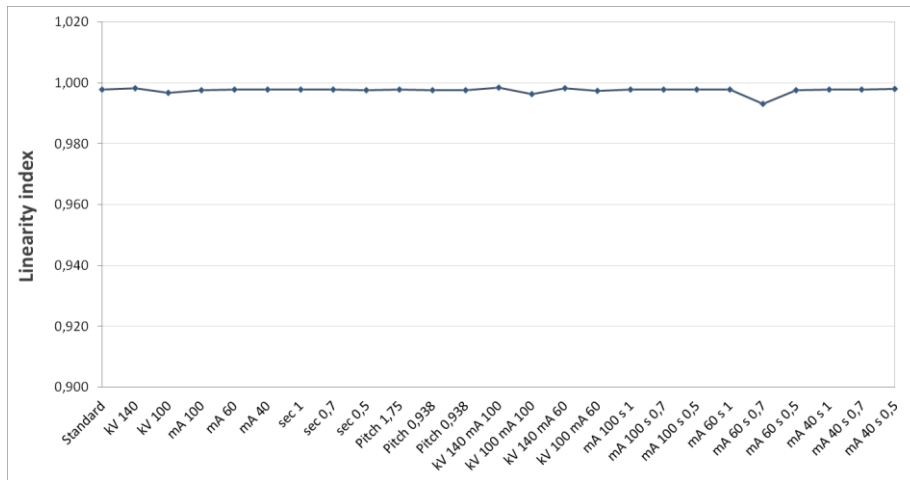


Figura 7: Indice di linearità al variare dei parametri di scansione.

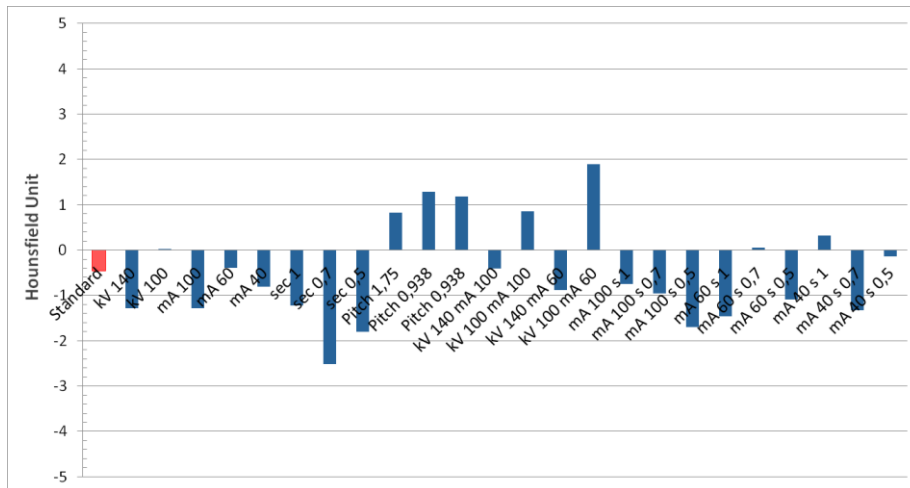


Figura 8: Capacità di uniformità del sistema al variare dei parametri di scansione.

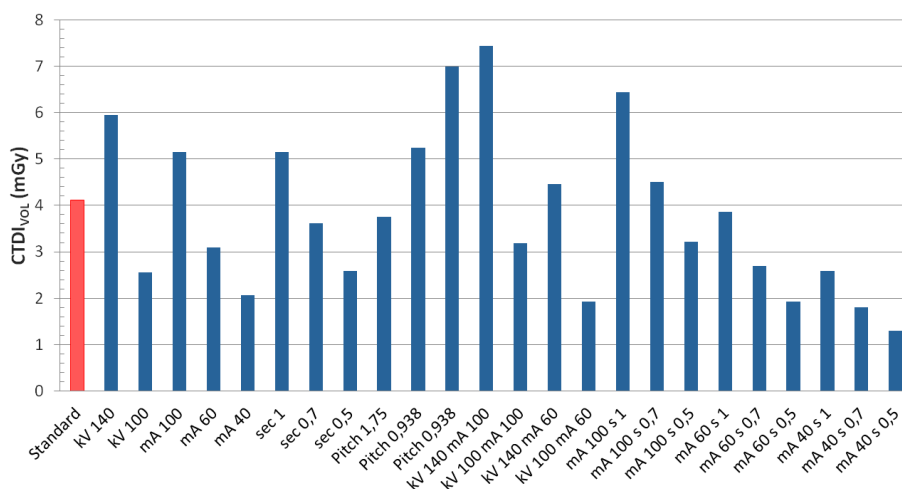


Figura 9: Variazioni del CTDI<sub>vol</sub> al variare dei parametri di scansione.



I test n° 2-4-7-11-12-13-15-17-18 portano ad un incremento del  $CTDI_{vol}$  rispetto al valore del protocollo standard, perché sono state impostate tutte le possibili combinazioni di valori maggiormente utilizzati nella routine lavorativa, tuttavia si dimostra come alcuni settaggi non risultino essere vantaggiosi rispetto al protocollo standard.

Lo studio della dipendenza di questi parametri oggettivi consente di individuare cinque protocolli di acquisizione che permettono di ottimizzare la scansione CT, ovvero test n°3-5-8-19-20, ottenendo un buon compromesso fra dose impartita e qualità dell'immagine.

Il miglior compromesso in termini dosimetrici fa riferimento al test n°3 in cui è stata ridotta la tensione a 100kVp con una conseguente riduzione del  $CTDI_{vol}$  del 37.9%.

I risultati ottenuti dimostrano che i valori dei parametri di qualità del protocollo individuato rientrano sempre nei limiti di attendibilità definiti nello studio e nella normativa [6-10].

Tutti gli altri test eseguiti, ovvero test n°2-4-6-7-9-10-11-12-13-14-15-16-17-18-21-22-23-24-25, presentano almeno un parametro di qualità immagine che non rientra nei criteri di accettabilità oppure un incremento del  $CTDI_{vol}$  che va in opposizione all'obiettivo dello studio.

In un recente studio di Jacobs C. [15], si è studiato come ottimizzare il protocollo di acquisizione CT utilizzato per il calcium score sul tomografo ibrido Discovery NM / CT 670.

Lo studio ha dimostrato che non si deve pensare che le impostazioni di esposizione consigliate dal produttore siano sempre ottimali in termini dosimetrici e quindi una successiva valutazione quantitativa della qualità immagine su fantoccio permette di individuare settaggi che comportano un risparmio della dose erogata.

Grosser et al. [16] hanno descritto come ottimizzare un protocollo di acquisizione CT a bassa dose utilizzando l'algoritmo iterativo su un tomografo ibrido SPECT/CT nella loro esperienza. Lo studio ha descritto come la riduzione della corrente del tubo in combinazione con l'algoritmo iterativo ASIR ha portato a una riduzione dell'esposizione alle radiazioni senza una significativa riduzione della qualità dell'immagine.

Questo presuppone che, sulla base dei nostri risultati, un'integrazione con differenti configurazioni di algoritmo ASIR potrebbe ottimizzare ulteriormente le dosi erogate.

## CONCLUSIONI

L'implementazione e ottimizzazione di un protocollo CT a bassa dose in SPECT/CT in fase di studio preliminare, consente una significativa riduzione del  $CTDI_{vol}$  fino al 37.9%, garantendo una qualità dell'immagine paragonabile al protocollo standard.

Per valutare l'applicabilità diagnostica del seguente protocollo CT a bassa dose verranno effettuati ulteriori approfondimenti utilizzando un fantoccio antropomorfo che permette di simulare in modo conforme l'aspetto umano, e successivamente valutare la qualità di ricostruzione di immagini corrette per attenuazione.

---

## Riferimenti bibliografici

- [1] Beyer T, Townsend DW, Brun T, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med* 2000;41(8):1369–1379
- [2] Bailey DL, Pichler BJ, Guckel B, et al. Combined PET/MRI: Global Warming-Summary Report of the 6th International Workshop on PET/MRI, March 27–29, 2017, Tubingen, Germany. *Mol Imaging Biol* 2018;20(1):4–20
- [3] Mariani G, Bruselli L, Kuwert T, et al. A review on the clinical uses of SPECT/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(10):1959–1985
- [4] Gatidis S, Beyer T, Becker M, Riklund K, Nikolaou K, Cyran C, Pfannenbergl C. State of affairs of hybrid imaging in Europe: two multi-national surveys from 2017. *Insights Imaging*. 2019 May 21;10(1):57. doi: 10.1186/s13244-019-0741-7.
- [5] Salvatori M, Rizzo A, Rovera G, Indovina L, Schillaci O. Radiation dose in nuclear medicine: the hybrid imaging. *Radiol Med*. 2019 Aug; 124(8):768-776.
- [6] Norma CE Report 91: Criteri di accettabilità per gli impianti radiologici e di medicina nucleare – 1997
- [7] Yu, L., Bruesewitz, M. R., Thomas, K. B., Fletcher, J. G., Kofler, J. M. and McCollough, C. H. Optimal tube potential for radiation dose reduction in pediatric CT: principles, clinical implementations, and pitfalls. *Radiographics* (2011). Available on: <http://radiographics.rsna.org/content/31/3/835.full.pdf>
- [8] Nagel, H. D. CT Parameters that influence the radiation dose. *Radiat. Dose Adult Pediatr. Multidetector Comput. Tomogr.* Chapter 3 (2007). ISBN 978-3-540-28888-6.
- [9] Chan, M., Yang, J., Song, Y., Burman, C., Chan, P and Li, S. Evaluation of imaging performance of major image guidance systems. *Biomed. Imaging Interv. J.* 7(2), e11 (2011).
- [10] AAPM Report n. 39 (1993) Specifications and acceptance testing on computer tomography scanners. American Institute of Physics in Medicine
- [11] Van de Castele, E., Parizel, P. and Sijbers, J. Quantitative evaluation of ASiR image quality: an adaptive statistical iterative reconstruction technique. In: Pelc, N. J., Nishikawa, R. M. and Whiting, B. R., Eds. (2012) Feb 23; 83133F-83133F-5. Available on: <http://proceedings.spiedigitallibrary.org/proceeding.aspx?doi=10.1117/12.911283>
- [12] Tang, K., Wang, L., Li, R., Lin, J., Zheng, X. and Cao, G. Effect of low tube voltage on image quality, radiation dose, and low-contrast detectability at abdominal multidetector CT: phantom study. *J. Biomed. Biotechnol.* 130–169 (2012). Available on: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3347747&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- [13] Zarb, F., Rainford, L. and McEntee, M. F. Developing optimized CT scan protocols: phantom measurements of image quality. *Radiography* 17(2), 109–114 (2011).
- [14] Chan, M., Yang, J., Song, Y., Burman, C., Chan, P and Li, S. Evaluation of imaging performance of major image guidance systems. *Biomed. Imaging Interv. J.* 7(2), e11 (2011).
- [15] Jacobs C. Optimization of CT calcium scoring doses on the General Electric Discovery single-photon emission computed tomography/CT D670, 8-slice scanner. *BJR Case Rep*. 2016; 2:20160023.
- [16] Grosser OS, Kupitz D, Ruf J, Czuczvara D, Steffen IG, Furth C, Thormann M, Loewenthal D, Ricke J, Amthauer H. Optimization of SPECT-CT Hybrid Imaging Using Iterative Image Reconstruction for Low-Dose CT: A Phantom Study. *PLoS One*. 2015 ;10:e0138658.

OPEN ACCESS JOURNAL

<http://www.ojs.unito.it/index.php/jbp>

ISSN 2532-7925



Periodico per le professioni biomediche a carattere tecnico - scientifico - professionale

## Terapia non farmacologica dell'insonnia: igiene del sonno e restrizione a confronto

### Non pharmacological therapy for insomnia: a comparison between sleep hygiene and sleep restriction

Alessandro Cicolin<sup>1</sup>, Alessandra Giordano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Neuroscienze – Università di Torino

Contatto autori: Alessandro CICOLIN – [alessandro.cicolin@unito.it](mailto:alessandro.cicolin@unito.it)

N. 1, Vol. 4 (2020) – 71:86

Submitted: 27<sup>th</sup> April 2020

Revised: 21<sup>th</sup> May 2020

Accepted: 29<sup>th</sup> May 2020

Published: 30<sup>th</sup> June 2020

Think **green** before you print



Distribuita con Licenza Creative Commons. Attribuzione – Condividi 4.0 Internazionale

## Riassunto

L'insonnia è il più comune di tutti i disturbi del sonno interessando nel corso della vita più del 40% della popolazione. La prima scelta terapeutica è di tipo non farmacologico ed è costituita dalla terapia cognitivo-comportamentale (TCC).

Negli anni, è stata studiata l'efficacia della restrizione del sonno e delle regole di igiene del sonno, considerate sia singolarmente sia come parte di un programma più completo.

### Obiettivo

Valutare e comparare l'efficacia delle tecniche di restrizione del sonno e igiene del sonno nel trattamento dell'insonnia cronica anche in relazione alla qualità di vita.

### Materiali e metodi

L'efficacia terapeutica è stata valutata mediante actigrafia e diario del sonno, la qualità della vita è stata auto-valutata mediante somministrazione del questionario Short Form Health Survey (SF-36).

### Risultati

Venti soggetti hanno completato lo studio. Nel gruppo restrizione di sonno, sono state evidenziate differenze statisticamente significative ( $p < 0.05$ ) rispetto a T0, per quanto riguarda il tempo trascorso a letto (TIB) e la veglia infrasonno (WASO), che diminuiscono, e l'efficienza di sonno (SE), che aumenta.

All'SF36, aumenta la percezione di una migliore salute in generale.

Nel gruppo trattamento con igiene del sonno non si evidenziano, dopo trattamento, significative variazioni di TST, TIB, WASO e SE rispetto a T0 mentre all'SF-36 aumentano i punteggi alle sotto scale relative al concetto di salute in generale, al funzionamento fisico, al dolore e alla percezione di salute mentale.

### Discussione

Il gruppo restrizione del sonno sembra migliorare maggiormente su parametri oggettivi actigrafici, seppur in presenza di un moderato tasso di drop-out, mentre il gruppo igiene del sonno attraverso alcuni parametri soggettivi relativi alla qualità della vita.

### Conclusioni

Lo studio evidenzia come entrambe le tecniche siano efficaci nel miglioramento del sonno in soggetti insonni, benché su aspetti differenti.

### Parole chiave

Insonnia, igiene del sonno, restrizione del sonno

---

## Abstract

### Background

Insomnia is the most common sleep disorder and, over the lifetime, affects more than 40% of the population. The first therapeutic choice for insomnia consists of cognitive-behavioral therapy (CBT), a non-pharmacological treatment. The effectiveness of CBT techniques, such as sleep restriction therapy and sleep hygiene rules, has been studied over the years, either individually or as part of a more comprehensive program.

### Objective

Evaluate and compare the effectiveness of sleep restriction and sleep hygiene in the treatment of chronic insomnia, also related to the quality of life.

### Materials and methods

We evaluated the therapeutic efficacy using actigraphy measures and a sleep diary. Quality of life was self-assessed by the Short Form Health Survey (SF-36).

### Results

20 subjects completed the study. In the sleep restriction group, Time in Bed (TIB) and Wake After Sleep Onset (WASO) decreased in T1 compared to T0, Sleep Efficiency (SE) increased in T1 compared to T0 and subjects also reported better general health at the SF36 ( $p = 0.05$ ).

The sleep hygiene group did not show any significant variations of TST, TIB, WASO, or SE after the treatment. However, there was an increase in the SF-36 score related to general health, physical functioning, pain, and mental health.

### Discussion

The sleep restriction group improved more on objective parameters but had a moderate drop-out rate. The sleep hygiene group reported better quality of life.

### Conclusions

This study shows that both techniques effectively improve sleep in subjects with insomnia, albeit in different aspects.

### Key words

Insomnia, sleep hygiene, sleep restriction.

## Introduzione

L'insonnia è il più comune di tutti i disturbi del sonno interessando nel corso della vita più del 40% della popolazione. Viene definita come la percezione da parte del soggetto di un sonno

inadeguato o insufficiente, riflette una ridotta qualità, durata o efficienza del sonno ed è caratterizzata da uno o più dei seguenti sintomi: difficoltà a iniziare o mantenere il sonno, risveglio precoce mattutino e sensazione di sonno non ristoratore [1]. Il sonno insufficiente è spesso associato a una ridotta qualità della vita, a un aumento dei disturbi fisici, a ripercussioni economiche dovute a uno scarso rendimento sul lavoro e, talvolta, a problemi medico-legali. L'insonnia si può quindi definire come un disturbo del sonno che coinvolge le 24 ore.

Benché tradizionalmente il trattamento dell'insonnia sia stato farmacologico, negli anni sono state elaborate e hanno dimostrato la loro efficacia numerose terapie di tipo non farmacologico (tecniche di rilassamento, controllo dello stimolo, regole di igiene del sonno, terapia cognitiva, biofeedback, restrizione del sonno).

La terapia cognitivo-comportamentale o Cognitive Behavioral Therapy (CBT), ad oggi, è considerata la prima scelta terapeutica e idealmente deve essere impiegata prima che vengano prescritti i farmaci ipnoinducenti [2,3,4,5,6,7,8]. Il Practice Parameter Paper [6] e le Clinical Guidelines [9] definiscono, infatti, la CBT come il trattamento standard d'elezione per l'insonnia in considerazione sia dell'efficacia che del mantenimento dei risultati nel lungo termine [8,10]. La terapia cognitivo-comportamentale è, talvolta, associata alla terapia farmacologica per potenziarne gli effetti o in caso di progressiva riduzione della sua efficacia secondaria ad assunzione protratta (tolerance) [11]. I trattamenti non farmacologici sono poi indicati per quelle persone restie all'utilizzo dei farmaci, anche se potrebbero trarre benefici da un ausilio farmacologico occasionale. L'approccio farmacologico dovrebbe essere introdotto quando i soggetti interessati non siano stati in grado di seguire correttamente la terapia oppure quando sia giustificata una terapia sintomatica più immediata e a breve termine [12].

Tra le tecniche comportamentali più diffusamente applicate risultano esserci l'igiene del sonno (sleep hygiene, SH) [13] e la restrizione del sonno (Sleep Restriction therapy, SR) [14].

Una corretta igiene del sonno costituisce il presupposto essenziale per il trattamento dell'insonnia indipendentemente dall'adozione di altri approcci terapeutici. Il primo riferimento al termine sleep hygiene si attribuisce a Kleitman nel testo *Sleep and Wakefulness* [15] ed è oggi inteso come insieme di regole atte ad aiutare i pazienti a migliorare il proprio sonno. Si riferisce a tutti quei comportamenti che vengono considerati come promotori di una quantità e qualità del sonno più efficiente [16] in termini di alimentazione, luogo dedicato al sonno, attività quotidiane e assunzione di sostanze.

In linea generale, l'igiene del sonno può essere concepita come una guida a stili di vita e comportamenti che contribuiscono alla creazione di un pattern del sonno sano e regolare [5] e può essere facilmente implementata modificando alcune abitudini quotidiane.

L'efficacia dell'utilizzo dell'igiene del sonno come unico trattamento per l'insonnia, negli anni, è stata oggetto di dibattito. Le più recenti linee guida (American Academy of Sleep Medicine - AASM e European Sleep Research Society-ESRS [17,18] concordano sul ritenerlo un indispensabile complemento all'interno di un programma più strutturato.

---

La restrizione del sonno, nata dallo studio di Spielman, Saskin e Thorpy negli anni ottanta [14] si basa sull'incremento del cosiddetto "sleep drive" ovvero la "spinta all'addormentamento" dovuta a ben noti meccanismi omeostatici che regolano il ritmo sonno-veglia.

Questa tecnica prevede una iniziale riduzione del tempo di letto seguita, settimanalmente, da piccoli incrementi. La riduzione del tempo trascorso a letto, anche se può sembrare paradossale per quei pazienti che tentano di dormire di più, mette in moto una serie di processi che favoriscono il sonno. Questo metodo, infatti, crea una lieve-media deprivazione di sonno che, agendo sul processo omeostatico, promuove un più rapido addormentamento, un tempo di veglia ridotto durante la notte, un sonno più solido ed efficiente e una minore variabilità internotte. Il trattamento richiede una elevata compliance anche in relazione all'iniziale richiesta di ridurre ulteriormente il tempo di letto, all'iniziale sonnolenza diurna che ne può conseguire e alla richiesta di attenersi scrupolosamente alle indicazioni. I suoi benefici richiedono qualche settimana per divenire evidenti ma consentono un mantenimento dei risultati a lungo termine.

Lo studio si pone l'obiettivo di valutare e comparare l'efficacia delle tecniche di restrizione del sonno e igiene del sonno nel trattamento dell'insonnia cronica (obiettivo primario) anche in relazione alla qualità di vita viste le potenziali ripercussioni di questa sulla funzione ipnica (obiettivo secondario).

### Materiali e metodi

L'efficacia terapeutica è stata valutata attraverso variabili oggettive ottenute mediante tracciato actigrafico, e variabili soggettive ottenute dalla compilazione del diario del sonno e del questionario di autovalutazione Short Form (SF-36) [19] sulla qualità della vita.

L'actigrafia è una tecnica di valutazione del sonno che si avvale di un dispositivo, simile ad un orologio, che rileva e registra i movimenti dell'arto su cui viene indossato (polso, caviglia) rispetto al tempo, permettendo di identificare le fasi di riposo da quelle di attività. Il diario del sonno, completato tipicamente al risveglio, permette un resoconto soggettivo giornaliero del sonno e delle sue alterazioni, fornendo una stima della qualità della notte precedente. Attraverso l'abbinamento di tracciato actigrafico e diario del sonno è possibile ottenere alcuni parametri quali la frequenza e la durata totale dei risvegli ovvero il tempo di veglia dopo l'addormentamento (Wake After Sleep Onset, WASO), l'efficienza di sonno (Sleep Efficiency, SE), la latenza di sonno (Sleep-Onset Latency, SOL), il tempo a letto (Time in Bed, TIB) e il tempo totale di sonno (Total Sleep Time, TST).

Il Mini Mental State Examination (MMSE), di M.F. Folstein et al. (1975) [20] è uno screening neuropsicologico ad ampio spettro atto a valutare le globali funzioni intellettive.

Lo Short Form Health Survey SF-36 è un questionario sullo stato di salute del paziente articolato in 36 domande.

Lo studio è stato proposto a soggetti ambulatoriali consecutivi afferenti al Centro di Medicina del Sonno presso l'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino nell'arco di 6 mesi, affetti da insonnia cronica definita secondo i criteri dell'ICSD III da uno specialista neurologo esperto

in medicina del sonno mediante esame clinico e colloquio. Sono stati esclusi pazienti affetti da Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno (OSAS), Movimenti Periodici degli Arti (PLM), Sindrome delle Gambe Senza Riposo (RLS), valutati clinicamente o, quando possibile, mediante registrazione polisonnografica o poligrafica. Sono stati parimenti esclusi pazienti affetti da insonnia dovuta a cause psichiatriche, con deterioramento cognitivo stimato mediante colloquio e somministrazione del MMSE (MMSE  $\leq 26$ ), coloro che facevano uso regolare di alcool e abuso di caffeina, in trattamento farmacologico in atto (interferenti con il sonno, antidepressivi) o in trattamenti psicoterapeutici. I soggetti eleggibili sono stati assegnati ai due tipi di trattamento in maniera randomizzata (assegnazione sequenziale alternata bilanciata per età e genere), 14 nel gruppo A e 14 nel gruppo B.

#### Gruppo A: trattamento con restrizione

- calcolo del TIB sulla media delle 2 settimane registrate base-line mediante e diario del sonno actigrafo (TIB iniziale = TST iniziale e mai < 5h)
- definizione dell'ora del risveglio sulla base delle esigenze lavorative e sociali e calcolo, a scalare, dell'ora di addormentamento.

Durante le 8 settimane di trattamento, calcolo della media della SE degli ultimi 5 giorni:

- se la media della SE è  $\geq 90\%$  è stato anticipato di 15-20 minuti l'orario di addormentamento;
- se la media della SE è  $\leq 80\%$  è stato diminuito il TIB (comunque non prima di 10 giorni dall'inizio del trattamento);
- se la media della SE è  $\leq 90\%$  e  $\geq 80\%$  Il TIB è rimasto invariato;

La SE e gli eventuali incrementi sono stati valutati a cadenza settimanale dopo l'analisi del diario del sonno. Ai pazienti è stato richiesto di inviare via fax o via mail i diari del sonno compilati al termine delle settimane di trattamento a cui seguiva un contatto telefonico da parte del terapeuta.

#### Gruppo B: trattamento con igiene del sonno

- Spiegazione e consegna elenco delle regole di igiene del sonno.
- Verifica dell'implementazione delle regole di igiene del sonno ogni fine settimana mediante contatto telefonico a seguito dell'invio, via fax o via mail, dei diari del sonno compilati.

In tabella I sono riportate le regole suggerite ai pazienti.



## Tabella 1: REGOLE DI IGIENE DEL SONNO

|  |
|--|
| La stanza in cui si dorme non dovrebbe ospitare altro che l'essenziale per dormire (no televisore, computer, etc..)  |
| La stanza in cui si dorme deve essere sufficientemente buia, silenziosa e di temperatura adeguata (evitare eccesso di caldo o di freddo)   |
| Evitare di assumere, in particolare nelle ore serali, bevande a base di caffeina e simili (caffè, tè, coca-cola, cioccolata)   |
| Evitare di assumere nelle ore serali o, peggio, a scopo ipnoinducente, bevande alcoliche (vino, birra, superalcolici)  |
| Evitare pasti serali ipercalorici o comunque abbondanti e ad alto contenuto di proteine (carne, pesce).  |
| Evitare il fumo di tabacco nelle ore serali  |
| Evitare sonnellini diurni, eccetto un breve sonnellino dopo pranzo (in particolare sonnellini dopo cena e nella fascia oraria prima di coricarsi)  |
| Evitare, nelle ore prima di coricarsi, l'esercizio fisico di medio-alta intensità (per es. palestra). L'esercizio fisico è invece auspicabile nel tardo pomeriggio   |
| Il bagno caldo serale non dovrebbe essere fatto nell'immediatezza di coricarsi ma a distanza di almeno 1-2 ore   |
| Evitare, nelle ore prima di coricarsi, di impegnarsi in attività che risultano particolarmente coinvolgenti sul piano mentale e/o emotivo (studio, lavoro al computer, video-giochi etc...) almeno 1 ora e mezza prima di andare a dormire |
| Cercare di coricarsi la sera e alzarsi al mattino in orari regolari e costanti e quanto più possibile consoni alla propria tendenza naturale al sonno e coricarsi soltanto quando si avverte il sonno                                      |
| Appena coricati spegnere la luce   |
| Evitare di leggere o guardare la tv a letto  |
| Darsi un tempo limite per l'addormentamento: se non ci si è addormentati in 20 minuti è conveniente alzarsi e rilassarsi in una altra stanza aspettando di avvertire sonno   |
| Non protrarre eccessivamente il tempo trascorso a letto di notte, anticipando l'ora di coricarsi e/o posticipando l'ora di alzarsi al mattino  |

Per l'analisi statistica è stato impiegato il software SPSS versione 25.0 [21]. L'analisi è stata effettuata da personale non a conoscenza del tipo di trattamento impiegato. Sono stati effettuati T-Test (per campioni appaiati intra gruppo e non appaiati tra i gruppi) su variabili actigrafiche e SF-36 considerando la significatività per  $p \leq 0.05$ .

È stata inoltre effettuata una analisi della correlazione (Correlazione di Pearson) tra SE e altre variabili actigrafiche e di qualità di vita in condizioni basali al fine di valutare se esistono fattori predittivi alla risposta sul miglioramento del sonno.

Lo studio è stato condotto in conformità ai principi della Dichiarazione di Helsinki [22] rispettando le Good Clinical Practice (GCP) ed è stato approvato dal comitato etico locale.

## Risultati

Dei 28 pazienti reclutati, 5 pazienti (4 appartenenti al gruppo A e 1 appartenente al gruppo B) non hanno concluso i trattamenti.

I soggetti in restrizione del sonno hanno riportato come motivazione alla sospensione, la rigidità della tecnica, la stanchezza riportata al risveglio mattutino soprattutto nelle prime 2 settimane di trattamento e la difficoltà nell'occupare il tempo nelle ore precedenti l'orario di letto e successive al risveglio.

La scarsa costanza nel seguire le regole è stata invece la motivazione nel gruppo igiene del sonno.

Tre casi (1 del gruppo A e 2 del gruppo B), inoltre, sono stati esclusi dall'analisi statistica per l'elevato numero di dati mancanti con particolare riferimento alla mancata o errata compilazione del diario del sonno.

Venti soggetti (9 nel gruppo A e 11 nel gruppo B) hanno completato lo studio e sono stati inclusi nell'analisi statistica (età media =  $50.6 \pm 14.1$  anni, M/F = 9/11, indice di scolarità =  $10.8 \pm 3.4$  anni).

In tabella II sono riportate le variabili demografiche, in tabella III il test Chi quadrato relativo al tasso di drop out e in tabella IV sono riassunti i risultati (media  $\pm$  dev. std).

L'analisi non ha evidenziato differenze statisticamente significative per ciò che riguarda le variabili demografiche, actigrafiche e di qualità di vita a T0, evidenziando un campione bilanciato tra i gruppi.

La differenza tra i due gruppi relativamente al tasso di drop-out non risulta significativa.

Nel gruppo A (restrizione del sonno) dopo trattamento, sono state evidenziate differenze statisticamente significative ( $p < 0.05$ ) rispetto a T0, per quanto riguarda TIB ( $430.8 \pm 17.8$ ,  $p = .035$ ) e WASO ( $62.7 \pm 31.6$   $p = .032$ ), che diminuiscono, e l'efficienza di sonno (SE), che aumenta ( $87.5 \pm 4.1$   $p = .005$ ).

| Variabile                               | Gruppo A     | Gruppo B    |
|---|--------------|-------------|
| Maschio                                 | 4            | 5           |
| Femmina                                 | 5            | 6           |
| Età                                     | 49.33 ± 13.1 | 51.6 ± 15.4 |
| Scolarità                               | 10.8 ± 3.6   | 10.7 ± 3.4  |
| Comorbidità assenza                     | 3            | 4           |
| Comorbidità presenza                    | 8            | 5           |
| Assunzione farmaci non ipnoinducenti si | 4            | 6           |
| Assunzione farmaci non ipnoinducenti no | 5            | 5           |

Tabella II: variabili demografiche

|             | Gruppo A | Gruppo B | Totale | p       |
|-------------|----------|----------|--------|---------|
| Drop out si | 4        | 1        | 5      |         |
| Drop out no | 10       | 13       | 23     |         |
| Totale      | 14       | 14       | 28     | 0.14 ns |

Tabella III:  $\chi^2$  Drop - out

Per quanto riguarda le scale di qualità della vita dell'SF36, aumenta la percezione di una migliore salute in generale ( $73.2 \pm 7.4$   $p = .02$ ).

Nel gruppo B (trattamento con igiene del sonno) non si evidenziano, dopo trattamento, significative variazioni di TST, TIB, WASO e SE rispetto a T0 mentre all'SF-36 aumentano i punteggi alle sotto scale relative al concetto di salute in generale ( $75.0 \pm 9.3$   $p = .03$ ), al funzionamento sociale ( $77.9 \pm 7.9$   $p = .05$ ), al dolore ( $77.9 \pm 7.9$   $p = .05$ ) e alla percezione di salute mentale ( $79.5 \pm 5.2$   $p = .008$ ).

Il confronto tra gruppo A e gruppo B dopo trattamento evidenzia, inoltre, una SE migliore nel gruppo restrizione di sonno e un maggior TIB nel gruppo B igiene del sonno.

Nessuna correlazione significativa è emersa tra i parametri ipnici oggettivi e le scale di qualità della vita.

|                   | Gruppo A   |            |               | Gruppo B   |            |               | A vs B<br>T0 | A vs B<br>T1 |
|-------------------|------------|------------|---------------|------------|------------|---------------|--------------|--------------|
|                   | T0         | T1         | T0 vs T1<br>p | T0         | T1         | T0 vs T1<br>p | p            | p            |
| <b>actigrafia</b> |            |            |               |            |            |               |              |              |
| TIB (m)           | 467.1±45.1 | 430.8±17.8 | .035          | 460.4±40.4 | 467.4±31.6 | ns            | ns           | .006         |
| TST (m)           | 355.0±35.9 | 368.1±30.6 | ns            | 343.1±41.0 | 368.4±40.2 | ns            | ns           | ns           |
| WASO (m)          | 112.1±59.5 | 62.7±31.6  | .032          | 117.3±54.8 | 99.0±50.0  | ns            | ns           | ns           |
| SE (%)            | 74.8±9.1   | 87.5±4.1   | .005          | 74.4±9.7   | 78.4±9.2   | ns            | ns           | .013         |
| <b>SF36</b>       |            |            |               |            |            |               |              |              |
| PF                | 72.2±10.0  | 74.8±7.2   | ns            | 73.6±10.9  | 78.1±8.4   | ns            | ns           | ns           |
| SF                | 71.2±10.1  | 73.6±7.2   | ns            | 71.7±7.9   | 77.9±7.9   | .05           | ns           | ns           |
| RP                | 68.9±15.4  | 77.6±5.6   | ns            | 70.6±15.6  | 77.0±9.6   | ns            | ns           | ns           |
| EP                | 67.3±14.9  | 76.6±6.5   | ns            | 68.2±15.3  | 75.8±10.1  | ns            | ns           | ns           |
| MH                | 70.9±10.5  | 73.6±8.4   | ns            | 75.2±3.9   | 79.5±5.2   | .008          | ns           | ns           |
| VT                | 55.7±8.2   | 64.7±6.8   | ns            | 65.0±12.3  | 68.1±8.4   | ns            | ns           | ns           |
| P                 | 69.7±10.1  | 74.1±7.4   | ns            | 71.3±10.4  | 77.9±7.9   | .05           | ns           | ns           |
| GH                | 60.8±10.3  | 73.2±7.4   | .02           | 62.5±13.7  | 75.0±9.3   | .03           | ns           | ns           |

Tabella IV: risultati. (TIB: time in bed; TST: total sleep time; WASO: wake after sleep onset; SE: sleep efficiency; PF: physical functioning; SF: social functioning; RP: role limitation-physical; RE: role limitation-emotional; MH: mental health; VT: vitality; P: pain; GH: general health perception).

## Discussione

Lo studio ha permesso di evidenziare nel gruppo sottoposto a restrizione di sonno dopo trattamento rispetto alla base line, un miglioramento dell'efficienza di sonno e una diminuzione del tempo di letto e dell'attività motoria durante la notte, associati a una soggettiva percezione di migliore salute e della vitalità. Nel gruppo che ha seguito le regole di igiene sonno si evidenzia una soggettiva percezione di migliore qualità di vita, in particolare in relazione alle scale salute generale, funzionamento sociale, dolore e salute mentale. Il gruppo restrizione del sonno sembra pertanto migliorare maggiormente su parametri oggettivi actigrafici, mentre il gruppo igiene del sonno attraverso alcuni parametri soggettivi relativi alla qualità della vita.

---

Infine si segnala che nel gruppo sottoposto a restrizione di sonno è stato rilevato un moderato tasso di drop-out. I pazienti sottoposti al trattamento riferivano difficoltà nell'occupare il tempo serale che precedeva l'orario in cui coricarsi e, in misura minore, nella gestione dei risvegli mattutini precoci associati alla stanchezza e alla sonnolenza diurna, prevalenti nelle prime due settimane.

Inoltre, risultava controintuitivo per i pazienti il suggerimento di trascorrere inizialmente meno tempo a letto quando la contromisura più comune all'insonnia è il cercare di prolungare il più possibile le ore a letto nel tentativo di addormentarsi.

In generale, gli studi in Letteratura circa l'efficacia della restrizione e dell'igiene del sonno sono stati inizialmente controversi: una meta-analisi di Morin e colleghi del 1994 [23] rileva come la restrizione del sonno abbia la più alta percentuale di riduzione di WASO e SL rispetto alle altre tecniche non farmacologiche; Morgenthaler e colleghi nel 2006 la identificano come terapia efficace singolarmente [6], Friedman e colleghi nel 2000 [24] non evidenziano una superiorità della restrizione rispetto all'igiene alla valutazione actigrafica, mentre Spielman e colleghi nel 1987 [14] già dimostrarono l'efficacia della restrizione del sonno in un gruppo di 35 soggetti.

Più recentemente, studi e meta-analisi sembrano concordare sul fatto che l'igiene del sonno non debba essere considerato un trattamento di per sé ma debba essere inserita in un più ampio e completo programma di "gestione del sonno" come presupposto essenziale all'introduzione di tecniche più specifiche quali, ad esempio, la restrizione del sonno che ha consensualmente dimostrato la sua efficacia [6,25,26]

I nostri risultati sembrano, comunque, confermare un miglioramento della sensazione di benessere soggettivo nei pazienti sottoposti a igiene del sonno rispetto a quelli trattati con restrizione del sonno, analogamente a quanto rilevato da Hoch e colleghi [27] che evidenziavano come, in soggetti sani che seguivano le regole di igiene del sonno, ci fosse un maggior beneficio sulla sintomatologia diurna e sulla qualità di vita, rispetto ai soggetti in restrizione dove, per contro, si rilevava una maggior continuità e profondità del sonno.

Anche Chung e colleghi [28], recentemente, evidenziavano in soggetti insonni un miglioramento dell'efficienza di sonno rispetto al pre-trattamento (sia restrizione che igiene del sonno) nelle valutazioni soggettive ottenute dal diario del sonno e ai punteggi del Pittsburgh Sleep Quality Index.

Anche per quanto riguarda la ridotta compliance ai trattamenti e il moderato tasso di drop-out, i risultati del nostro studio appaiono in linea con i dati in letteratura [14, 29, 30, 31, 32].

A questo proposito, una preoccupazione che frequentemente viene rilevata è inerente l'impiego del tempo che prima dell'intervento di restrizione del sonno veniva trascorso a letto.

Inoltre, alcuni pazienti riferiscono, paradossalmente, di non riuscire ad arrivare all'orario concordato e di sentire l'esigenza di andare a letto prima.

---

Alcune persone, poi, temono che posponendo l'orario di sonno, la qualità di quest'ultimo venga danneggiata ulteriormente.

È anche importante prevenire e avvertire il paziente che la restrizione del sonno potrebbe determinare stanchezza e sonnolenza diurne, in particolar modo nella sua fase iniziale, e rassicurarlo sulla transitorietà del fenomeno [33].

L'elevata diffusione, i costi sociosanitari diretti e indiretti e l'impatto sulla qualità della vita rendono l'insonnia "una malattia meritevole di primaria attenzione" [34].

Molto spesso essa risulta essere l'effetto della mancata osservanza di regole di corretta igiene del sonno, suggerite anche solo dal buon senso comune.

È dimostrato, infatti, che abitudini scorrette possono, con il tempo, cronicizzare in un disturbo del sonno. Tuttavia, grazie alla straordinaria capacità del nostro organismo di regolarsi in relazione ai cambiamenti comportamentali, è possibile ristabilire i propri ritmi circadiani e la nostra propensione al sonno e conseguentemente una condizione fisiologica normale, spesso alterata in una diagnosi di insonnia.

Il trattamento elettivo dell'insonnia è quello cognitivo-comportamentale anche se, tuttora, quello farmacologico è sicuramente il più diffuso poiché culturalmente tale disturbo rientra in ambito medico e spesso le risorse sanitarie (tempo e personale opportunamente formato) non consentono un approccio psico-comportamentale. Inoltre, i pazienti stessi sono ancora per lo più ancorati all'approccio farmacologico; sono rari coloro che preferiscono e/o richiedono un trattamento comportamentale. I farmaci ipnoinducenti GABAergici (benzodiazepine, imidazopiridine, ciclopironidoni) risultano particolarmente utili nel trattamento dell'insonnia transitoria, conseguente solitamente a cambiamenti ambientali mentre non sono consigliati per il trattamento dell'insonnia cronica; in tali situazioni, tuttavia, può essere indicato un breve trattamento farmacologico durante la fase iniziale, al fine di interrompere il circolo della mancanza di sonno e della sofferenza emotiva [35].

I trattamenti non farmacologici sono inoltre indicati per le persone resistenti al trattamento farmacologico e utili nel processo di sospensione dal farmaco nei casi di tolleranza. Possono inoltre essere impiegati con ottimi risultati in associazione al farmaco: è infatti piuttosto frequente nella pratica clinica che i pazienti siano dapprima sottoposti a trattamento farmacologico da parte del medico e, successivamente, siano inviati allo psicologo per una terapia comportamentale [5,11,36,37]. In questa situazione, tuttavia, può accadere che i farmaci riducano la motivazione del paziente a modificare i pattern comportamentali mal adattivi e le convinzioni disfunzionali. Di conseguenza, il fatto che il paziente attribuisca i benefici terapeutici iniziali al solo farmaco può ostacolare i risultati a lungo termine e rendere più difficoltoso il processo di sospensione del farmaco stesso. Il vantaggio dei trattamenti non farmacologici, che includono aspetti sia educativi che riabilitativi, è rappresentato proprio dalla correzione di quelle convinzioni e quegli atteggiamenti del paziente che, da soli o insieme ad alcune abitudini comportamentali, causano e perpetuano l'insonnia.

---

Complessivamente i trattamenti non farmacologici prevedono quattro principi, sui quali si fonda la loro efficacia:

- I. Facilitano e migliorano il sonno curando i disturbi e le situazioni che interferiscono con il sonno, come la deflessione timica, il dolore fisico, l'iperarousal, gli eccessivi episodi di sonno diurno.
- II. Insegnano all'individuo a dormire per mezzo di determinati meccanismi di condizionamento.
- III. Migliorano il sonno favorendo i meccanismi centrali di mantenimento e induzione del sonno ed il ritmo sonno-veglia.
- IV. Mitigano le conseguenze dell'insonnia riducendo le preoccupazioni eccessive correlate al sonno.

Queste terapie, tuttavia, non sono esenti da svantaggi: il percorso terapeutico richiede l'impegno diretto e costante del paziente e i risultati sono abitualmente conseguiti in tempi più protratti rispetto al trattamento farmacologico e il sostegno motivazionale, unitamente al monitoraggio del paziente, svolge un ruolo fondamentale peraltro a fronte di risultati più duraturi e risolutivi rispetto all'uso di farmaci.

## Conclusioni

Lo studio evidenzia come entrambe le tecniche, l'igiene del sonno e la restrizione del sonno, siano efficaci nel miglioramento del sonno in soggetti insonni, con un vantaggio della prima sul versante soggettivo, e della seconda su quello oggettivo. Entrambi questi aspetti sono rilevanti nella percezione della qualità di vita, la quale può riflettere non solo il miglioramento dei parametri oggettivi del proprio sonno ma anche le variazioni della percezione soggettiva dello stesso.

La percezione, le aspettative e le idee che il soggetto ha rispetto al dormire hanno, infatti, un ruolo fondamentale nel determinare la qualità della nostra vita ma anche, di fatto, nel ritenere di essere affetti o meno da un disturbo del sonno. Ci sono soggetti che riposano per una quantità di ore più che sufficiente, eppure hanno la percezione di essere in carenza di sonno e riferiscono una latenza prolungata o una scarsa efficienza del sonno stesso. Viceversa, soggetti con una architettura del sonno alterata possono non percepire una cattiva qualità del loro sonno e pertanto non hanno particolari ripercussioni sulla loro quotidianità. Spesso, la sola idea di aver intrapreso un percorso per il miglioramento del proprio sonno e quindi di avere un ruolo attivo nella gestione di questo, determina una sensazione di miglioramento indipendentemente da una oggettivazione dello stesso. Risulta, pertanto, evidente come un approccio cognitivo-comportamentale abbia un ruolo determinante in questo senso. Per queste ragioni, la presa in carico del paziente insonne dovrebbe essere sempre personalizzata e prevedere l'interazione di tutte le diverse figure professionali che sono coinvolte nelle diverse fasi del percorso diagnostico-terapeutico del soggetto insonne: medici, psicologi e infermieri.

## Riferimenti bibliografici

- [1] American Academy of Sleep medicine (2014). International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual (3rd ed.). American Academy of Sleep Medicine
- [2] Chesson, A. L., Jr, Anderson, W. M., Littner, M., Davila, D., Hartse, K., Johnson, S., Wise, M., & Rafecas, J. (1999). Practice parameters for the nonpharmacologic treatment of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine report. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep*, 22(8), 1128–1133. <https://doi.org/10.1093/sleep/22.8.1128>
- [3] Morin, C. M., Colecchi, C., Stone, J., Sood, R., & Brink, D. (1999). Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA*, 281(11), 991–999. <https://doi.org/10.1001/jama.281.11.991999>
- [4] Petit, L., Azad, N., Byszewski, A., Sarazan, F. F., & Power, B. (2003). Non-pharmacological management of primary and secondary insomnia among older people: review of assessment tools and treatments. *Age and ageing*, 32(1), 19–25. <https://doi.org/10.1093/ageing/32.1.19>
- [5] Morin, C. M. and Espie, C. A. *Insomnia – A Clinical Guide to Assessment and Treatment*. Springer, New York, 2004
- [6] Morgenthaler, T., Kramer, M., Alessi, C., Friedman, L., Boehlecke, B., Brown, T., Coleman, J., Kapur, V., Lee-Chiong, T., Owens, J., Pancer, J., Swick, T., & American Academy of Sleep Medicine (2006). Practice parameters for the psychological and behavioral treatment of insomnia: an update. An american academy of sleep medicine report. *Sleep*, 29(11), 1415–1419
- [7] Morin, C. M., Bootzin, R. R., Buysse, D. J., Edinger, J. D., Espie, C. A., & Lichstein, K. L. (2006). Psychological and behavioral treatment of insomnia: update of the recent evidence (1998–2004). *Sleep*, 29(11), 1398–1414. <https://doi.org/10.1093/sleep/29.11.1398>
- [8] Siebern, A. T., & Manber, R. (2010). Insomnia and its effective non-pharmacologic treatment. *The Medical clinics of North America*, 94(3), 581–591. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2010.02.005>
- [9] Schutte-Rodin, S., Broch, L., Buysse, D., Dorsey, C., & Sateia, M. (2008). Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 4(5), 487–504
- [10] Wu, R., Bao, J., Zhang, C., Deng, J., & Long, C. (2006). Comparison of sleep condition and sleep-related psychological activity after cognitive-behavior and pharmacological therapy for chronic insomnia. *Psychotherapy and psychosomatics*, 75(4), 220–228. <https://doi.org/10.1159/000092892>
- [11] Kay-Stacey, M., & Attarian, H. (2016). Advances in the management of chronic insomnia. *BMJ (Clinical research ed.)*, 354, i2123. <https://doi.org/10.1136/bmj.i2123>
- [12] Hassinger AB, Bletnisky N, Dudekula R, et al. Selecting a pharmacotherapy regimen for patients with chronic insomnia [published online ahead of print, 2020 Mar 23]. *Expert Opin Pharmacother* 2020; 1–9: <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1743265>
- [13] Stepanski, E. J., & Wyatt, J. K. (2003). Use of sleep hygiene in the treatment of insomnia. *Sleep medicine reviews*, 7(3), 215–225. <https://doi.org/10.1053/smr.2001.0246>
- [14] Spielman A.J., Saskin P., Thorpy M.J. (1987). Treatment of chronic insomnia by restriction of time in bed. *Sleep*. 10(1):45-56



- 
- [15] Nathaniel Kleitman. *Sleep and Wakefulness*. University of Chicago Press. 1987
- [16] Hauri P.J. (1991) *Sleep Hygiene, Relaxation Therapy, and Cognitive Interventions*. In: Hauri P.J. (eds) *Case Studies in Insomnia. Critical Issues in Psychiatry (An Educational Series for Residents and Clinicians)*. Springer, Boston, MA
- [17] Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, et al. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2017; 13(2):3 07–349; Published 2017 Feb 15. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6470>
- [18] Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of sleep research* 2017; 26(6): 675–700; <https://doi.org/10.1111/jsr.12594>
- [19] Apolone G., Mosconi P., (1998). The italian SF 36 Health Survey: translation, validation and norming. *J Clin Epidemiol*. 51:1025
- [20] Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh P.R. (1975) Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician *Psychiatr Res*. 12:189-198
- [21] IBM Corp. Released 2017. *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0*. Armonk, NY: IBM Corp
- [22] WMA declaration of Helsinki – ethical principles for medical research involving human subjects Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and amended
- [23] Morin, C. M., Culbert, J. P., & Schwartz, S. M. (1994). Nonpharmacological interventions for insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. *The American journal of psychiatry*, 151(8), 1172–1180. <https://doi.org/10.1176/ajp.151.8.1172>
- [24] Friedman, L., Benson, K., Noda, A., Zarcone, V., Wicks, D. A., O'Connell, K., Brooks, J. O., 3rd, Bliwise, D. L., & Yesavage, J. A. (2000). An actigraphic comparison of sleep restriction and sleep hygiene treatments for insomnia in older adults. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 13(1), 17–27. <https://doi.org/10.1177/08919887001300103>
- [25] Riemann, D., & Perlis, M. L. (2009). The treatments of chronic insomnia: a review of benzodiazepine receptor agonists and psychological and behavioral therapies. *Sleep medicine reviews*, 13(3), 205–214. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2008.06.001>
- [26] Miller, C. B., Espie, C. A., Epstein, D. R., Friedman, L., Morin, C. M., Pigeon, W. R., Spielman, A. J., & Kyle, S. D. (2014). The evidence base of sleep restriction therapy for treating insomnia disorder. *Sleep medicine reviews*, 18(5), 415–424. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2014.01.006>
- [27] Hoch, C. C., Reynolds, C. F., 3rd, Buysse, D. J., Monk, T. H., Nowell, P., Begley, A. E., Hall, F., & Dew, M. A. (2001). Protecting sleep quality in later life: a pilot study of bed restriction and sleep hygiene. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*, 56(1), P52–P59. <https://doi.org/10.1093/geronb/56.1.p52>
- [28] Chung, K. F., Lee, C. T., Yeung, W. F., Chan, M. S., Chung, E. W., & Lin, W. L. (2018). Sleep hygiene education as a treatment of insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Family practice*, 35(4), 365–375. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmz122>
- [29] Vincent, N., Lewycky, S., & Finnegan, H. (2008). Barriers to engagement in sleep restriction and stimulus control in chronic insomnia. *Journal of consulting and clinical psychology*, 76(5), 820–828. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.76.5.820>
-

- [30] Hebert, E. A., Vincent, N., Lewycky, S., & Walsh, K. (2010). Attrition and adherence in the online treatment of chronic insomnia. *Behavioral sleep medicine*, 8(3), 141–150. <https://doi.org/10.1080/15402002.2010.487457>
- [31] Perlis, M. L., Sharpe, M., Smith, M. T., Greenblatt, D., & Giles, D. (2001). Behavioral treatment of insomnia: treatment outcome and the relevance of medical and psychiatric morbidity. *Journal of behavioral medicine*, 24(3), 281–296. <https://doi.org/10.1023/a:1010770807823>
- [32] Perlis, M., Aloia, M., Millikan, A., Boehmler, J., Smith, M., Greenblatt, D., & Giles, D. (2000). Behavioral treatment of insomnia: a clinical case series study. *Journal of behavioral medicine*, 23(2), 149–161. <https://doi.org/10.1023/a:1005413117932>
- [33] Coradeschi D. Restrizione del sonno e controllo dello stimolo: il cuore dell'intervento comportamentale per l'insonnia. *Cognitivismo Clinico* (2016) 13, 1, 54-67
- [34] Terzano, M. G., Parrino, L., Bonanni, E., Cirignotta, F., Ferrillo, F., Gigli, G. L., Savarese, M., Ferini-Strambi, L., & Members of the Advisory Board (2005). Insomnia in general practice: a consensus report produced by sleep specialists and primary-care physicians in Italy. *Clinical drug investigation*, 25(12), 745–764. <https://doi.org/10.2165/00044011-200525120-00002>
- [35] Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of sleep research* 2017; 26(6): 675–700; <https://doi.org/10.1111/jsr.12594>
- [36] Morin, C. M., Bastien, C., Guay, B., Radouco-Thomas, M., Leblanc, J., & Vallières, A. (2004). Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. *The American journal of psychiatry*, 161(2), 332–342. <https://doi.org/10.1176>
- [37] Morin C. M. (2004). Cognitive-behavioral approaches to the treatment of insomnia. *The Journal of clinical psychiatry*, 65 Suppl 16, 33–40

## CONTATTO AUTORE

Prof. Alessandro Cicolin  
Centro di Medicina del Sonno Università di Torino  
Dipartimento di Neuroscienze, Via Cherasco 15 - 10126 - Torino  
[alessandro.cicolin@unito.it](mailto:alessandro.cicolin@unito.it)  
tel. +39 011 6335038 - Fax. +39 011 6334193

## Utilità clinica dei fattori di crescita nel plasma ricco di piastrine (PRP). Analisi dell'efficacia di differenti metodi di preparazione

### Clinical utility of growth factors in platelet rich plasma (PRP). Analysis of the effectiveness of different preparation methods

Cunsolo Veronica<sup>1</sup>, Luti Valentina<sup>1</sup>, Fossi Fiammetta<sup>1</sup>, Grossini Chiara<sup>1</sup>, Fulgido Valentina<sup>1</sup>, Cipollini Iacopo<sup>1</sup>, Marzo Alba<sup>2</sup>, Saccardi Riccardo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SODc Terapie Cellulari e Medicina Trasfusionale, Dipartimento Oncologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze, Italia

<sup>2</sup>Scuola di Scienze della Salute Umana, Università degli Studi di Firenze e Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze, Italia

Contatto autori: Veronica CUNSOLO – [cunsolov@aou-careggi.toscana.it](mailto:cunsolov@aou-careggi.toscana.it)

N. 1, Vol. 4 (2020) – 87:98

Submitted: 19<sup>th</sup> April 2020

Revised: 16<sup>th</sup> May 2020

Accepted: 22<sup>th</sup> June 2020

Published: 30<sup>th</sup> June 2020

Think **green** before you print



---

## Riassunto

### Introduzione e scopo

Nel corso degli ultimi anni l'impiego di emocomponenti ad uso non infusionale o non trasfusionale, come il concentrato piastrinico (o plasma ricco di piastrine – PRP), si è rapidamente allargato a varie applicazioni cliniche di diversi ambiti specialistici. Il PRP ha un'elevata concentrazione di piastrine che lo rendono funzionale ai processi di riparazione e rigenerazione dei tessuti lesi. Tali effetti dipendono dal fatto che nei granuli alfa delle piastrine sono presenti dei fattori di crescita, in grado non solo di stimolare la rigenerazione tissutale, ma, anche, di mettere in campo un'imponente risposta antinfiammatoria locale, chiamata chemiotassi. I principali fattori di crescita identificati che innescano e promuovono i processi di rigenerazione tissutale sono il TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor beta), il VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) e il PDGF (Platelet Derived Growth Factor).

Lo scopo di questo lavoro è quello di confrontare i parametri caratteristici degli emocomponenti ad uso non infusionale ottenuti con le diverse possibili modalità di preparazione, al fine di poter individuare quale sia quella in grado di garantire, ai pazienti trattati, il miglior effetto terapeutico, in termini di efficacia e durevolezza.

### Materiali e metodi

La tipologia di emocomponente ad uso non infusionale da preparare, per il trattamento dei pazienti, viene scelta dal medico trasfusionista, in base alle loro caratteristiche cliniche, quali età, accessi venosi e patologie concomitanti, scegliendo tra il PRP da Sistema Dedicato (PRP-SD), il PRP da aferesi (PRP-AFE), il PRP omologo (PRP-OMO) e la Leuco-plasma-piastrinoafèresi (L-PRP).

### Risultati

Su tutti i pazienti trattati con il PRP è stato eseguito l'emocromo di controllo prima del prelievo e, successivamente, sull'emocomponente. I risultati ottenuti sono stati, quindi, confrontati con i dati riportati in letteratura, al fine di identificare il metodo di preparazione del PRP più efficace, in termini di resa piastrinica e di leucociti.

### Conclusioni

I dati presenti in letteratura evidenziano che il numero di piastrine e leucociti, presenti nel PRP, influenza notevolmente l'*outcome* del paziente. Dal confronto dei risultati ottenuti si è osservata una certa variabilità del contenuto di piastrine e di leucociti nel PRP preparato con le diverse modalità di lavorazione. Tenendo conto, quindi, delle nuove evidenze scientifiche in materia, si può affermare che il PRP-SD sia l'emocomponente in grado di garantire il miglior effetto terapeutico, in termini di efficacia e durevolezza.

**Parole chiave:** PRP, Fattori di crescita, Piastrine, Leucociti.

---

## Abstract

### Background and aim

Over the past few years, the use of blood components for non-infusion or non-transfusion procedure has rapidly expanded to various clinical applications in different speciality fields.

PRP has a high concentration of platelets that make it functional for the repair and regeneration processes of damaged tissues.

These effects depend on the fact that growth factors are present in the alpha granules of the platelets, able not only to stimulate tissue regeneration, but also to field a striking local anti-inflammatory response, called chemotaxis.

The main identified growth factors that trigger and promote tissue regeneration processes are TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor beta), VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) and PDGF (Platelet Derived Growth Factor).

The purpose of this study is to compare the characteristic parameters of the blood components for non-infusion use obtained with the various possible preparation methods: this study will be able to identify the parameters for the best therapeutic effect on the patients treated, in terms of effectiveness and durability.

### Materials and methods

The type of blood component to prepare, for the treatment of patients, is chosen by the transfusion doctor, based on their clinical characteristics, such as age, venous access and concomitant pathologies, choosing between the PRP Single Device (PRP-SD), the PRP by apheresis (PRP-AFE), the PRP homologous (PRP-OMO) and the Leuco-platelet apheresis (L-PRP).

### Results

Control blood count was performed on all patients treated with the PRP before sampling and subsequently, on the blood component.

The results has been compared with the data reported in literature, in order to identified the most effective PRP preparation method, in terms of platelet yield and of leukocyte.

### Conclusions

The literature's data show that the number of platelets and leukocytes present in the PRP greatly influences the patient's outcome.

The results obtained have showed a variety of platelets and leukocytes contained in the PRP prepared with the various processing methods. The PRP-SD is the blood component capable of guaranteeing the best therapeutic effect, in terms of efficacy and durability.

**Keywords:** PRP, Growth factors, Platelets, Leukocytes.

## INTRODUZIONE

Nel corso degli ultimi anni l'impiego di emocomponenti, con finalità diverse da quelle classicamente definite (supporto trasfusionale), ovvero dei cosiddetti emocomponenti ad uso non infusionale o non trasfusionale, si è rapidamente allargato a varie applicazioni cliniche di diversi ambiti specialistici [1].

Tra gli emocomponenti ad uso non trasfusionale, un ruolo centrale ha assunto il concentrato piastrinico (o plasma ricco di piastrine - PRP). Il PRP ha un'elevata concentrazione di piastrine che lo rendono funzionale ai processi di riparazione e rigenerazione dei tessuti lesi [2].

Tale caratteristica dipende dal fatto che nei granuli alfa delle piastrine, sono presenti dei fattori di crescita, in grado non solo di stimolare la rigenerazione tissutale, ma, anche, di mettere in campo un'imponente risposta antinfiammatoria locale, chiamata chemiotassi [3].

I principali fattori di crescita ad oggi identificati, che innescano e promuovono i processi di rigenerazione tissutale risultano essere:

1. **TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor)**: un peptide multifunzionale che controlla la proliferazione, la differenziazione ed altre funzioni di molte linee cellulari. Questo fattore di crescita è cruciale nella formazione della matrice ossea, in quanto stimola la deposizione, nonché la mitogenesi dei precursori degli osteoblasti;

2. **PDGF (Platelet Derived Growth Factor)**: è un fattore di crescita che favorisce la riparazione e la rigenerazione del tessuto, stimolando le cellule mesenchimali a differenziarsi in fibroblasti, osteoblasti e condrociti. Il PDGF stimola anche la chemiotassi di neutrofili e macrofagi nel sito di lesione e in alcuni tessuti induce l'angiogenesi. Il PDGF riveste, inoltre, un ruolo primario, in quanto è in grado di agire anche a livello delle cellule staminali indifferenziate, normalmente presenti nei tessuti, favorendone la moltiplicazione;

3. **EGF (Epidermal Growth Factor)**: è un fattore di crescita capace di indurre la proliferazione e la differenziazione delle cellule mesenchimali ed epiteliali, promuovendo, inoltre, l'angiogenesi;

4. **FGF (Fibroblast Growth Factor)**: è un potente fattore di crescita coinvolto nella regolazione della proliferazione cellulare e della differenziazione dei fibroblasti;

5. **VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)** che comprende VEGF-A, -B, -C, D e E: la forma più importante conosciuta è il VEGF-A, il quale favorisce l'attività di angiogenesi, neovascologenesi e permeabilizzazione vascolare, ed ha, inoltre, un effetto chemiotattico sui macrofagi e sui granulociti. Negli ultimi anni al VEGF è stata attribuita anche, un'attività di angiogenesi e di neuroprotezione [4].

Questi ed altri fattori di crescita agiscono in sinergia per aumentare l'infiltrazione di neutrofili e macrofagi, nonché per promuovere l'angiogenesi, la fibroplasia, la deposizione di matrice e il processo di riepitelizzazione.

---

La concentrazione soprafisiologica dei fattori di crescita presenti nel concentrato piastrinico può, quindi, accelerare la riparazione delle ferite, diminuire la reazione infiammatoria e promuovere la rigenerazione, piuttosto che promuovere solo una semplice riparazione dei tessuti danneggiati [5].

Un ruolo importante nei processi di riparazione, in particolare nelle fasi di infiammazione, è svolto anche dalle citochine prodotte dai globuli bianchi, ivi comprese le interleuchine IL-1, IL-3, IL-6 e IL-8.

La contemporanea presenza, quindi, sia dei fattori di crescita che delle citochine è essenziale durante le diverse fasi di guarigione di una ferita, in particolare nel processo di rigenerazione cellulare, nella proliferazione e nella migrazione cellulare, nella sintesi della matrice extracellulare, nel processo di riepitelizzazione e di rimodellamento.

Il PRP non essendo un emocomponente tossico o immunoreattivo, viene utilizzato per la rigenerazione tissutale in diversi ambiti clinici. Già da diversi anni, in traumatologia, il PRP è entrato a far parte delle diverse opzioni terapeutiche, soprattutto nel trattamento dei processi degenerativi osteoarticolari o patologie tendinee (6-7).

Il PRP viene utilizzato più spesso nelle patologie degenerative della cartilagine articolare a livello del ginocchio, dell'anca e della caviglia. La cartilagine articolare presenta una capacità limitata di autorigenerazione e proprio per questo che la sua degradazione, in seguito ad eventi traumatici o a malattie degenerative croniche come l'osteoartrite e l'artrite reumatoide, rappresenta uno dei maggiori problemi legati alla salute, soprattutto negli stati industrializzati in cui l'aspettativa di vita è molto alta.

Incoraggianti risultati sono stati ottenuti con l'utilizzo del PRP, anche in altri contesti clinici, come nella chirurgia estetica, nella chirurgia oculistica, nell'odontoiatria e nel trattamento delle ulcere cutanee (8-9).

Tuttavia, sebbene alcuni studi hanno mostrato risultati complessivamente positivi nelle diverse applicazioni cliniche del PRP, un'analisi più approfondita ha mostrato che i risultati pubblicati non erano coerenti e talvolta contraddittori.

Le possibili spiegazioni di questi risultati discordanti, possono essere ascrivibili alla modalità di selezione dei pazienti, nella modalità di applicazione del trattamento e ad errori metodologici.

Comunque, ciò che emerge sicuramente dall'analisi della letteratura è l'eterogeneità nei metodi di preparazione del PRP, con i quali si ottengono prodotti che differiscono non solo nella concentrazione piastrinica ma anche per la presenza di altre cellule come i globuli bianchi, il cui ruolo nel meccanismo di azione del PRP è ancora controverso [10].

In effetti, alcuni autori attribuiscono un effetto tossico alla presenza dei leucociti a causa del rilascio di mediatori infiammatori, proteasi e ossigeno reattivo da parte di queste cellule.

D'altro canto, i leucociti sono considerati una fonte di citochine ed enzimi che sembrano essere coinvolti nella prevenzione delle infezioni.

Dall'analisi incrociata dei diversi dati presenti in letteratura, dove vengono riportati valori alquanto difforni sul contenuto piastrinico e leucocitario del PRP, è nata l'esigenza di effettuare un'analisi monocentrica su una coorte di pazienti afferenti al centro di Medicina Rigenerativa dell'AOU-Careggi, al fine di effettuare un confronto tra i diversi metodi di preparazione del PRP e potere, quindi, individuare quello in grado di garantire la preparazione di un plasma ricco di piastrine ottimale e che sia, inoltre, conforme ai requisiti riportati nel Decreto del Ministro della Salute 2 novembre 2015 Allegato X, recante "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti" e successive modifiche.

## MATERIALI E METODI

L'interesse per l'impiego di emocomponenti definiti non infusionali/trasfusionali, nel corso degli anni, si è rapidamente allargato [11].

Ad oggi, sono circa un migliaio i pazienti che hanno avuto accesso all'ambulatorio di Medicina Rigenerativa dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi di Firenze per eseguire emoterapia topica.

Lo scopo dell'emoterapia è quello di accelerare il meccanismo di rigenerazione tissutale grazie all'azione dei fattori di crescita contenuti negli  $\alpha$ -granuli delle piastrine (12-13).

Gli emocomponenti attualmente disponibili si dividono in:

- prodotti preparati presso il Servizio Trasfusionale a partire da donazioni autologhe o allogeneiche e comprendono il PRP omologo (PRP-OMO), il PRP da aferesi (PRP-AFE) e la Leuco-plasma-piastrinoafèresi (L-PRP);
- prodotti autologhi ottenuti con utilizzo di dispositivi medici dedicati, come quello utilizzato per la preparazione del PRP-SD.

Agli emocomponenti autologhi e allogeneici (fig. 1) vengono applicati gli esami di validazione biologica che devono essere eseguiti all'inizio di ogni ciclo terapeutico, quali la determinazione del gruppo ABO/Rh e i controlli sierologici di legge (HBsAg, HCV-Ab, HIV1-2Ab) [14].

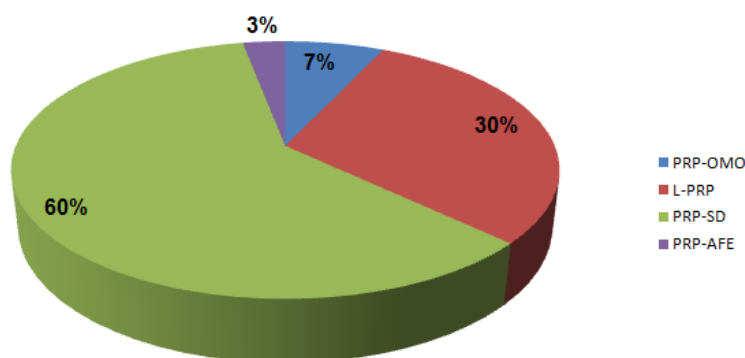


Figura 1: Procedure di preparazione del Plasma Ricco di Piastrine (PRP) eseguite presso il centro di Medicina Rigenerativa dell'AOU-Careggi



Questi controlli possono essere omessi per l'emocomponente autologo se il prelievo, la produzione e l'applicazione vengono eseguiti lo stesso giorno, senza alcuna conservazione del prodotto.

La tipologia di emocomponente da utilizzare per il trattamento dei pazienti viene scelta dal medico trasfusionista in base alle loro caratteristiche cliniche, quali, età, accessi venosi e patologie concomitanti scegliendo tra:

1. Il PRP-SD (PRP da Sistema Dedicato), un emocomponente ottenuto da prelievi ematici tramite dispositivi dedicati (provette BD® standard) la cui lavorazione è effettuata, di norma, entro tre ore dalla procedura di raccolta ed infiltrato al paziente dopo poche ore dalla preparazione;
2. La L-PRP (Leuco-plasma-piastrinoaferesi) si ottiene mediante la procedura di leuco-plasma-piastrinoaferesi autologa, eseguita mediante il separatore cellulare Haemonetics MCS+ (HaemoneticsCorp., Braintree, MA, USA), che consente di separare il concentrato leucopiastrinico e il plasma (fino a un massimo di 200 ml), mentre i globuli rossi vengono reinfusi. Durante la procedura, il sangue non viene a contatto diretto con l'apparecchiatura e per mantenerne la fluidità è proporzionalmente immessa una soluzione anticoagulante (1:9-1:12). Al termine della procedura i due emocomponenti, plasma e concentrato leucopiastrinico, sono raccolti in sacche separate. La sacca madre contenente L-PRP viene frazionata entro 24 ore dalla procedura di raccolta e le aliquote non infiltrate vengono congelate a temperatura  $\leq -20^{\circ}\text{C}$ ;
3. Il PRP-AFE (PRP da aferesi) si ottiene mediante una procedura di plasma-piastrinoaferesi autologa, mediante l'utilizzo del separatore cellulare Haemonetics MCS+ (HaemoneticsCorp., Braintree, MA, USA). Al termine della procedura si ottiene il plasma e il concentrato piastrinico, raccolti in sacche separate. La sacca madre contenente il concentrato piastrinico, viene frazionata e le aliquote congelate a temperatura  $\leq -20^{\circ}\text{C}$ ;
4. Il PRP-OMO (PRP Omologo) è un emocomponente allogenic per uso non infusionale/trasfusionale, ottenuto dalla lavorazione di un'aferesi piastrinica di un donatore, con un contenuto piastrinico di  $3,5 \times 10^6 \mu\text{L} \pm 20\%$  e volume variabile. Dalla sacca madre contenente PRP-OMO, si ottengono aliquote che vengono congelate a temperatura  $\leq -20^{\circ}\text{C}$ .

## RISULTATI

Su tutti i pazienti trattati con il PRP è stato eseguito l'emocromo di controllo prima del prelievo e, successivamente, sull'emocomponente. Dal confronto dei risultati ottenuti si è osservata una certa variabilità, più o meno rilevante, della concentrazione di piastrine e di leucociti nel PRP ottenuto con i diversi metodi di preparazione.

Il Decreto del 2 novembre 2015, recante "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti", indica il range di accettabilità della concentrazione piastrinica ( $1,0 \times 10^6 \mu\text{L} \pm 20\%$ ), che deve essere presente negli emocomponenti ad uso non

infusione. Nel suddetto Decreto, invece, non viene riportato nessun intervallo di accettabilità per i leucociti contenuti nel PRP. Con la procedura del PRP-SD e del PRP-AFE si ottiene un emocomponente con una concentrazione piastrinica di tre/quattro volte superiore rispetto al valore iniziale di piastrine dell'emocromo del paziente (fig. 2), in entrambi i casi, comunque, la concentrazione risulta essere all'interno dell'intervallo di accettabilità indicato dal Decreto.

Mediante la L-PRP si ottiene, invece, un plasma ricco di piastrine con valori di concentrazione piastrinica mediamente superiori a quelli riportati dal Decreto. Il numero di leucociti presenti nel PRP ottenuto con le diverse modalità di preparazione, dimostra una significativa variabilità. Mediante il PRP-SD si ottiene un recupero di leucociti molto inferiore rispetto a quello registrato con la procedura della leuco-plasma-piastrinoafèresi (L-PRP), mentre con il PRP-AFE si ottiene un gel piastrinico contenente solo piastrine e privo di leucociti (fig. 3).

I risultati ottenuti sono stati, quindi, confrontati con i dati riportati in letteratura (15-19), al fine di identificare il metodo di preparazione del PRP più efficace, in termini di recupero piastrinico e leucocitario.

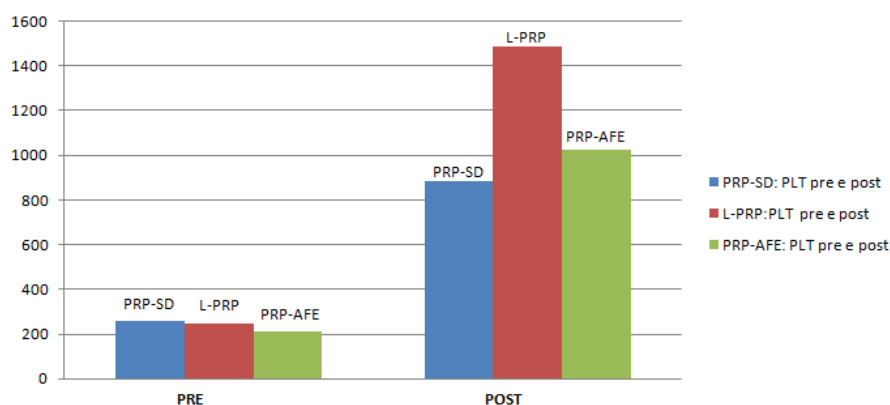


Figura 2: Confronto tra i valori medi delle piastrine (PLT) ottenuti con i diversi metodi di preparazione del Plasma Ricco di Piastrine (PRP)

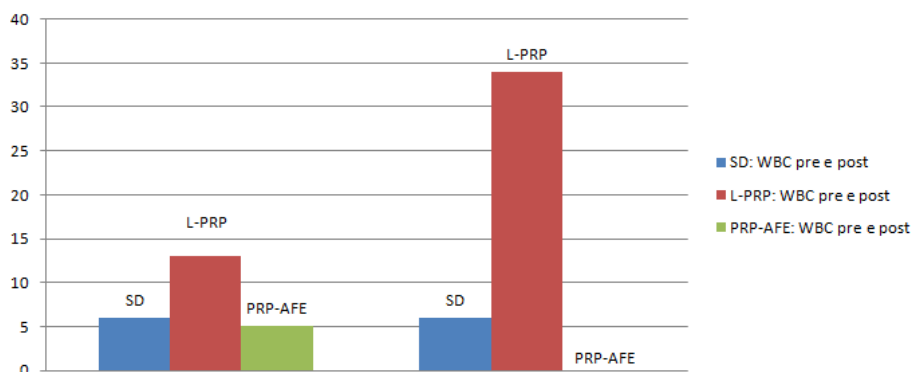


Figura 3: Confronto tra i valori medi dei leucociti (WBC) ottenuti con i diversi metodi di preparazione del Plasma Ricco di Piastrine (PRP)

## DISCUSSIONE

Affinché il PRP possa essere un prodotto ottimale e con effetti durevoli nel tempo, il PRP deve avere determinate caratteristiche, come indicato dal Decreto del 2 novembre 2015.

I dati presenti in letteratura mettono in evidenza come i fattori di crescita presenti nei granuli alfa delle piastrine sono proteine coinvolte nei meccanismi di comunicazione intercellulare e svolgono un ruolo chiave nei processi di riparazione e rigenerazione tissutale; ma è importante che siano presenti nella concentrazione più idonea e funzionale a stimolare la replicazione e a regolare la differenziazione delle cellule di origine mesenchimale, che sono responsabili dei processi riparativi (quali fibroblasti, osteoblasti e cellule endoteliali) (20-21).

Questi fattori di crescita esercitano, inoltre, una funzione chemiotattica verso cellule ad azione antinfiammatoria, quali macrofagi, monociti e polimorfonucleati.

Un ruolo importante nei processi di riparazione è svolto anche dalle citochine prodotte dai leucociti, che, agendo in maniera sinergica con i fattori di crescita piastrinici, concorrono sia al processo di rigenerazione cellulare, che al processo di riepitelizzazione e di rimodellamento (22-23). I dati presenti in letteratura evidenziano, però, che concentrazioni elevate di leucociti nel Plasma Ricco di Piastrine determinano un maggior aumento delle morti cellulari a livello dei tessuti trattati rispetto alle preparazioni di PRP con un contenuto più ridotto di leucociti. Questo fenomeno sembrerebbe correlato all'innescò ed alla cronicizzazione di un processo infiammatorio, favorito dall'elevata concentrazione di leucociti, che ostacolerebbe il processo di rigenerazione tissutale (Tabella I e II).

| DATI EMOCOMPONENTI PRODOTTI PRESSO AOU-CAREGGI |                  |                |              |
|--|------------------|----------------|--------------|
| ANALITI  | LR-PRP           | LP-PRP         | PPP          |
| PLT K/ $\mu$ l                                 | 802 (510-1071)   | 740 (414-1136) | 27,8 (20-41) |
| WBC K/ $\mu$ l                                 | 26,6 (12,6-44,5) | 6,1 (4,4-8,0)  | 0,08 (0-0,1) |

Tabella 1: Valori medi della concentrazione di Piastrine (PLT) e Leucociti (WBC) presenti nelle diverse tipologie di emocomponenti ad uso non infusione riportati in letteratura. Legenda: LR-PRP (Plasma Ricco di Piastrine con elevato contenuto di Leucociti); LP-PRP (Plasma Ricco di Piastrine con ridotto numero di Leucociti); PPP (Plasma Povero di Piastrine)

| DATI EMOCOMPONENTI PRODOTTI PRESSO AOU-CAREGGI |                  |                  |                |
|--|------------------|------------------|----------------|
| ANALITI  | PRP-SD           | L-PRP            | PRP-AFE        |
| PLT K/ $\mu$ l                                 | 930 (744-1116)   | 1491 (1193-1739) | 900 (650-1150) |
| WBC K/ $\mu$ l                                 | 12,6 (10,0-15,0) | 34,2 (27,4-41,0) | 0              |

Tabella 2: Valori medi della concentrazione di Piastrine (PLT) e Leucociti (WBC) presenti nelle diverse tipologie di emocomponenti ad uso non infusione prodotti nel centro di Medicina rigenerativa di AOU-Careggi

Tenendo conto, quindi, delle evidenze scientifiche, dal confronto dei risultati ottenuti con i diversi metodi di preparazione del PRP, si può affermare che il PRP-SD sia una procedura con la quale si riesce ad ottenere un emocomponente che risponde a tutti i requisiti, in grado di garantire il miglior effetto terapeutico, in termini di efficacia e durezza.

L'analisi monocentrica, effettuata su una coorte di pazienti afferenti al centro di Medicina Rigenerativa dell'AOU-Careggi, ha confermato l'efficacia della scelta terapeutica dei medici trasfuzionisti di proporre, per il trattamento delle diverse patologie trattate (fig. 4), il PRP-SD come emocomponente ad uso non infusione o non trasfusionale.

Ad oggi, il PRP-SD viene prodotto con una procedura che dipende molto dalla efficace manualità dell'operatore, rendendo la standardizzazione del processo di preparazione meno attendibile.

Con questa tecnica si recupera un volume massimo di PRP pari a 4 ml, che risulta essere sufficiente per una singola infiltrazione.

Un limite importante del metodo di preparazione del PRP-SD è, infatti, l'impossibilità di ottenere un quantitativo sufficiente da poter aliquotare e congelare per le infiltrazioni successive e quindi, la necessità di praticare ad ogni ciclo di trattamento una venipuntura al paziente [24].

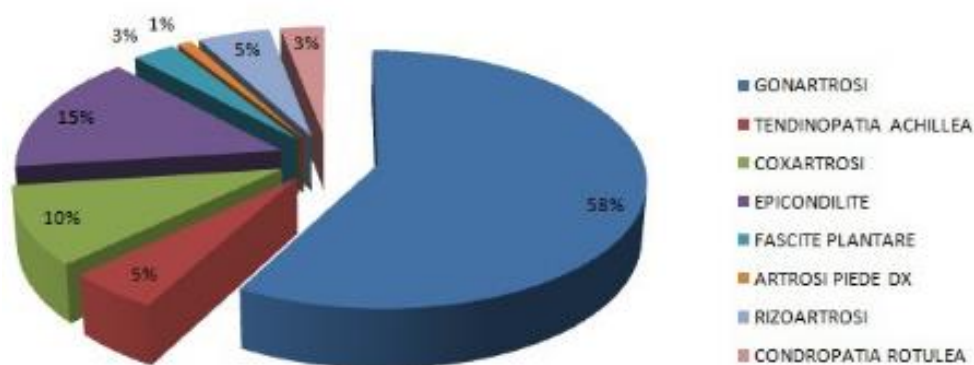


Figura 4: Principali patologie trattate presso il centro di Medicina Rigenerativa dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi

## CONCLUSIONI

Dal confronto dei dati ottenuti, il PRP-SD risulta essere, quindi, un emocomponente per uso non infusione/trasfusionale, con una concentrazione di piastrine e di leucociti ottimale, che permette di ottenere un prodotto in grado di garantire un risultato terapeutico efficace e durevole nel tempo [25].

La preparazione di un PRP con un adeguato quantitativo sia di leucociti che di piastrine, favorisce, quindi, la replicazione e la differenziazione delle cellule coinvolte nei meccanismi fisiologici di riparazione e rigenerazione tissutale dell'organismo [26].

---

## Riferimenti bibliografici

- [1] Andrae J., Gallini R., Betsholtz C.: Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes Dev* 2008; 22:1276-1312.
- [2] Tsay RC, Vo J, Burke A., Eising SB, Lu HH, Landesberg R (2005) Differential growth factor retention by platelet-rich plasma composites. *J Oral Maxillofac Surg* 63:521-528.
- [3] Anitua E., Sánchez M., del Mar Zaldueño M., de la Fuente M., Prado R., Orive G., Andia J.: Fibroblastic response to treatment with different preparations rich in growth factors. *Cell Prolif* 2009; 42: 162-170.
- [4] Carmeliet P., Stenmark Å.: Vascular and neuronal effects of VEGF in the nervous system: implications for neurological disorders. *Semin Cell Dev Biol* 2002; 13:39-53.
- [5] Borzini P, Mazzucco L: Platelet-rich plasma (PRP) and platelet derivatives for topical therapy. What is true from the biological viewpoint? *ISBT Science Series* 2007; 2:272-281.
- [6] Browning S.R., Weiser A.M., Woolf N., Golish R., SanGiovanni T.P., Scuderi G.J., Carballo C., Hanna L.S.: Platelet-rich plasma increases matrix metalloproteinases in cultures of human synovial fibroblasts. *J Bone Joint Surg Am* 2012; 94:1-7.
- [7] Assirelli E., Filardo G, Mariani E, Kon E, Roffi A, Vaccaro F, Marcacci M, Facchini A, Pulsatelli L. Effect of two different preparations of platelet-rich plasma on synoviocytes. *Knee surg sports traumatol arthrosc.* 2015; 9:2690-703.
- [8] Barrientos S., Stojadinovic O., Golinko M.S., Brem H., Tomic-Canic M.: Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair. Regen* 2008; 16:585-601.
- [9] Haseeb A, Haqqi TM (2013) Immunopathogenesis of Osteoarthritis. *Clin Immunol* 146:185-196.
- [10] Whitman, D. H; Berry, R. L.; Green, D. M. Platelet gel: An autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J. Oral. Maxillofac. surg.*, 55:1294-9, 1997.
- [11] Garcia-Martinez O., Reyes-Botella C., Diaz-Rodriguez L., De Luna-Bertos E., RamosTorrecillas J., Vallecillo-Capilla M.F., Ruiz C.: Effect of platelet-rich plasma on growth and antigenic profile of human osteoblasts and its clinical impact. *J Oral Maxillofac Surg* 2012; 70:1558-1564.
- [12] Borzini P., Mazzucco L.: Tissue regeneration and in-loco administration of platelet derivatives. Clinical outcome, heterogeneous products, heterogeneity of the effector mechanisms. *Transfusion* 2005; 35:1759-1767.
- [13] Carter M.J., Fylling C.P., Parnell L.K.: Use of platelet rich plasma on wound healing: "a systematic review and meta-analysis." *Eplasty* 2011; 11:38.
- [14] DECRETO 2 novembre 2015 : Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti.
- [15] Cho H.S., Song I.H., Park S. Y., Sung M.C., Ahn M.W., Song K.E.: Individual variation in growth factor concentrations in platelet-rich plasma and its influence on human mesenchymal stem cells. *Korean J Lab Med* 2011; 31 :212-218.
- [16] Drengk A., Zapf A., Stürmer E.K., Stürmer K.M., Frosch K.H.: Influence of platelet-rich plasma on chondrogenic differentiation and proliferation of chondrocytes and mesenchymal stem cells. *Cells Tissues Organs.* 2009; 189:317-326.

- [17]Graziani F., Ivanovski S., Cei S., Ducci F., Tonetti M., Gabriele M.: The in vitro effect of different concentrations on osteoblasts and fibroblasts. *Clin Oral Implants Res* 2005; 17:212-219.
- [18]Hilary J. Braun, Hyeon Joo Kim, Constance R. Chu, Jason L. Dragoo The effect of Platelet-Rich plasma formulation and blood products on human synoviocytes.
- [19]Jackson S.P.: The growing complexity of platelet aggregation. *Blood* 2007; 109:5087-5095.
- [20]Goldring MB, Otero M (2011) Inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 23:471-478.
- [21]Jurk K., Kehrel B.E.: Platelets: physiology and biochemistry. *Semin Thromb Hemost* 2005; 31:381-392.
- [22]Macaulay L.c., Carr P., Gusnanto A., Ouwehand W.H., Fitzgerald D., Watkins N.A. Platelet genomics and proteomics in human health and disease. *J Clin Invest* 2005; 115:3370-3377.
- [23]Park SI, Lee HR, Kim S, Ahn MW, Do SH (2012) Time sequential modulation in expression of growth factors from platelet-rich plasma (PRP) on the chondrocyte cultures. *Moll Cell Biochem* 361:9-17.
- [24]Tschon M, Fini M, Giardino R, Filiardo G, Dallari D, Torricelli P, Martini L, Giavaresi G, Kon E, Maltarello MC, Nicolini A, Carpi A (2011) Lights and shadow concerning platelet products for musculoskeletal regeneration. *Front Biosci (Elite Ed)* 3:96-107.
- [25]Werner S, Grose R.: Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev.* 2003; 83:835-870.
- [26]Cole BJ, Seroyer ST, Filiardo G, Bajaj S, Fortier LA (2010) Platelet-Rich Plasma: where are we now and where are we going? *Sports Health* 2:203-210.

## CONTATTO AUTORE

Veronica Cunsolo  
SOD Terapie Cellulari e Medicina Trasfusionale, Dipartimento Oncologia  
Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze  
[cunsolov@aou-careggi.toscana.it](mailto:cunsolov@aou-careggi.toscana.it)  
cell. 3387777399 – telefono AOU-Careggi 0557949250