



FONDAZIONE  
INTERNAZIONALE  
MENARINI



**IV Riunione Scientifica Annuale del Dipartimento  
di Scienze Chirurgiche, Rianimatorie-Riabilitative  
e dei Trapianti d'Organo**

*In memoria del Prof. Stefano Tinazzi*

**INNOVAZIONI TECNOLOGICHE  
IN CHIRURGIA**

**Pavia, 28 novembre 2009**

Organizzato da  
DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIRURGICHE  
RIANIMATORIE – RIABILITATIVE  
E DEI TRAPIANTI D'ORGANO  
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PAVIA  
FONDAZIONE I.R.C.C.S. POLICLINICO SAN MATTEO DI PAVIA

FONDAZIONE INTERNAZIONALE MENARINI

**PROGRAMMA**

Collegio Nuovo  
Fondazione Sandra e Enea Mattei  
Via Abbiategrasso, 404



## CONTENTS

<b>A. Abelli</b> Donazione a cuore non battente: esperienza iniziata anche in Italia	pag. 1
<b>M. Alessiani</b> Nuove tecniche in chirurgia laparoscopica: Single Port e Notes	pag. 5
<b>M. Benazzo, G. Bertino, A. Occhini</b> Nuove tecnologie nello studio dei disturbi della voce	pag. 8
<b>A.M. D'Armini, M. Morsolini, N. Vistarini, B. Cattadori, C. Monterosso, A. Alloni, M. Viganò</b> Sistema Heart-Port video-assistito per la chirurgia della valvola mitrale	pag. 10
<b>L. Magrassi, I. Chiaranda, D. Bongetta, H. F. Pesantez Orellana, S. Bianchini, G. Spanu, C. Arienta</b> Tecniche invasive nella Neuromodulazione in Neurochirurgia	pag. 15
<b>G. Milano, A. Bianchi</b> Attualità nel trattamento delle maculopatie	pag. 17
<b>F. Mojoli, A. Braschi</b> Nuove tecnologie in ventilazione meccanica	pag. 19
<b>G. Nicoletti</b> Impatto delle nuove tecnologie sulla chirurgia plastica, ricostruttiva ed estetica	pag. 31

## **Donazione a cuore non battente: esperienza iniziata anche in Italia**

A. Abelli

*Centro Trapianti di Rene, Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo, Pavia*

Il trapianto di rene è considerato attualmente la terapia gold-standard per i pazienti affetti da IRC in stadio terminale, offrendo indiscutibili benefici in termini di qualità di vita rispetto alla dialisi. Inoltre, benché non sia considerato un trapianto salva-vita, le curve di sopravvivenza dei pazienti in dialisi mostrano una mortalità nettamente superiore rispetto a quelle della popolazione generale.

L'attività di trapianto rimane, purtroppo, limitata dalla disponibilità di organi. La donazione di organi da pazienti in morte encefalica ha raggiunto, dopo una prima fase di crescita, un plateau, che è rimasto stabile negli ultimi anni a fronte di un costante incremento dei pazienti in attesa di trapianto. La necessità di reperire un maggior numero di reni ha spinto gli Esperti all'elaborazione di nuove strategie per implementare il pool di organi: l'allargamento dei criteri di reclutamento dei donatori, l'accettazione di reni con anomalie anatomiche, il doppio trapianto, la promozione della donazione da vivente anche in modalità cross-over ed infine la rivalutazione dei donatori definiti a cuore non battente.

L'attività di donazione da soggetti a cuore non battente consente di prelevare organi destinati al trapianto da soggetti che muoiono per arresto cardiaco. Il concetto non è certo nuovo, infatti tutti i reni trapiantati prima del 1968, anno in cui vennero stabiliti i criteri di Harvard sulla morte cerebrale, provenivano da donatori di questo tipo e da donatori viventi consanguinei.

Alla luce delle nuove conoscenze mediche, delle innovazioni chirurgiche e tecnologiche gli olandesi di Maastricht, agli inizi degli anni '80, attuarono il primo programma europeo di donazione a cuore non battente, seguiti da Spagna, Inghilterra.

Circa 15 anni più tardi, si svolse a Maastricht un Workshops Internazionale riguardanti questo tema. Da questi incontri scaturirono la classificazioni dei donatori a cuore non battente, un elenco di “consigli” per istituire il programma nei Centri interessati e soprattutto le pubblicazioni dei risultati ottenuti trapiantando questi organi a corollario della validazione unanime, benché non scevra da incertezze, dell’utilizzo di tali organi.

La complessità del programma di donazione a cuore non battente risulta evidente: i tempi d’azione sono rigorosamente limitati e le manovre mediche altamente specializzate. In aggiunta si pongono numerose problematiche di varia natura: etiche, legislative, culturali, religiose, organizzative ed infine logistiche.

Tuttavia i dati pubblicati in letteratura costituiscono una valida ragione per iniziare ad utilizzare reni provenienti da donatori in asistolia anche in Italia.

### *Esperienza di Pavia*

La Direzione Sanitaria Aziendale con il Centro di Coordinamento Donazioni e Trapianti (CCDT) della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia ha avviato nel Settembre 2008 il programma di prelievo di organi da donatori a cuore non battente (NHBD= Non Heart Beating Donor). I cosiddetti NHBD sono soggetti la cui morte è associata ad arresto cardiaco (ACC) irreversibile e sono distinti in diverse categorie (“di Maastricht” e altre) in base alle modalità della morte. Il programma Alba arruola soggetti con ACC refrattario alle manovre di rianimazione (categoria II di Maastricht) e soggetti con ACC in corso di rianimazione avanzata con assistenza ventricolare sinistra e circolazione extracorporea (ECMO). Nel primo caso si deve realizzare una integrazione stretta tra il sistema territoriale di soccorso (SUEm118), il CCDT e il Centro Trapianti di Rene (CTR). Infatti i medici del SUEm118 giungono sul posto e iniziano le manovre di rianimazione avanzata (ACLS) con uso del massaggiatore cardiaco esterno (Autopulse) che devono essere proseguite anche dopo l’evidenza della loro inutilità, qualora il soggetto rianimato

presenti i criteri di arruolamento nel programma e venga trasportato nel Pronto Soccorso (PSA) dell'ospedale di riferimento. L'équipe NHBD viene allertata. Una volta constatata l'inutilità di proseguire l'ACLS si innesca il processo previsto dal Programma NHBD: accertamento della morte con registrazione di ecg (20 minuti), ripresa dell'Autopulse e della Ventilazione artificiale in attesa della verifica della volontà donativa del soggetto. In presenza di consenso esplicito in vita o di non opposizione dei famigliari si inizia la fase avanzata del programma finalizzata alla preservazione degli organi prelevabili: somministrazione di una prima dose di eparina sodica (3 mg/kg) ev; incannulamento dei vasi femorali; posizionamento di catetere di Fogarty nell'arteria femorale controlaterale a livello sottodiaframmatico (per consentire una ECMO distrettuale nel territorio addominale); controllo radiologico della posizione del Fogarty; connessione al circuito ECMO; circolazione extracorporea selettiva in normotermia

Durante queste fasi vengono eseguiti controlli sierologici per verificare l'idoneità al prelievo (HIV, HCV, HBV etc.) ed esami ematochimici seriati (cratinemia, transaminasi, equilibrio acido-base, Emogasanalisi). Mentre l'équipe NHBD svolge il suo lavoro sul donatore, un'altra equipe si prepara in sala operatoria per l'intervento di prelievo. Le procedure di prelievo di reni si svolgono come di consueto e l'ECMO viene interrotta durante l'intervento, appena prima di iniziare la perfusione con le soluzioni fredde.

### *Casistica*

Dal mese di settembre 2008 il protocollo NHBD è stato attivato in 9 casi, con il risultato finale di 10 reni prelevati e 5 trapiantati. I reni prelevati sono studiati istologicamente con biopsia e valutati dopo perfusione esterna con macchina per la perfusione pulsatile renale MR3.

Il giudizio di idoneità al trapianto è condiviso dal chirurgo trapiantatore, dal nefrologo e dall'anatomo-patologo. I riceventi, individuati dal Centro di Riferimento Interregionale di Milano (NITp)

hanno espresso in prececenza il consenso ad essere trapiantati con organi di tale provenienza.

I risultati ottenuti sono da ritenersi incoraggianti.

### **References**

- Kootstra G. Statement on non-heart-beating donor programs. *Transplant. Proc.* 1995; 27: 2965.
- Kootstra G., Daemen J.H.C., Oomen A.P.A. Categories of Non-Heart-Beating Donors. *Transplant Proc.* 1995; vol 7, n° 5 (Oct): 2893-94.
- Sanchez-Fructuoso A.I., Prats D., Torrente J., et al. Renal transplantation from non-heart beating donors: a promising alternative to enlarge the donor pool. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11(2): 350-8.
- Nuñez J.R., Del Rio F., Lopez E. et al. Non-heart-beating donors: an excellent choice to increase the donor pool. *Transplant. Proc.* 2005; 37: 3651-4.
- Heineman E., Daemen J.H.C. and Kootstra G. Non-heart-beating Donors: Methods and Techniques. *Transplant. Proc.* 1995; 27 (5): 2895-97
- Valero R., Cabrer C., Oppenheimer F. et al. Normothermic recirculation reduces primary graft disfunction of kidneys obtained from non-heart-beating donors. *Transpl. Int.* 2000; 13: 303-10.
- Moers C, Smits J.M., Maathuis M-H J. et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (n°1): 7-19.

## **Nuove tecniche in chirurgia laparoscopica: Single Port e Notes**

M. Alessiani

*Chirurgia Epatopancreatica, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia e Università degli Studi di Pavia, Pavia*

L'introduzione e la diffusione della chirurgia laparoscopica, avvenuta alla fine degli anni 80, ha segnato una sorta di rivoluzione in ambito chirurgico. La possibilità di effettuare parecchi interventi addominali con piccole incisioni, evitando quindi grossi tagli con conseguenti cicatrici antiestetiche, ha progressivamente attratto sempre più pazienti determinando il successo della chirurgia laparoscopica su larga scala.

La chirurgia laparoscopica ha avuto un altro grande merito. Ha fatto comprendere ai chirurghi che è possibile operare anche in ambiente "virtuale", quindi senza un contatto diretto fra mani del chirurgo e visceri o organi e con visione bidimensionale. Sfruttando questa possibilità, da circa 5 anni si sta cercando di sviluppare nuove tecniche chirurgiche che, attraverso l'uso dell'endoscopia e della robotica, permettano di evitare incisioni chirurgiche esterne o di limitare ad una di minime dimensioni l'incisione esterna. Tali tecniche sono soprannominate N.O.T.E.S. (Naturale Orifce Transluminal Endoscopic Surgery) e S.I.L.S. (Single Incision Laparoscopic Surgery).

La chirurgia NOTES sfrutta l'idea di accedere alla cavità addominale attraverso un orifizio naturale di un viscere interno. Le vie di accesso possono quindi essere trasvaginale, transgastrica, transvescicale, transrettale e lo strumento di accesso è di solito un endoscopio operatore a doppio canale.

La prima descrizione di una procedura NOTES risale al 2004 da parte di Kaloo e coll. (1). Gli autori hanno effettuato una serie di biopsie epatiche transgastriche su maiali da esperimento, concludendo che l'accesso transgastrico alla cavità peritoneale era fattibile ed offriva una serie di opportunità potenziali per effettuare procedure chirurgiche senza



accessi transaddominali, quindi con potenziali vantaggi per i pazienti in termini di cosmesi, guarigione e minore assunzione di farmaci.

Questo primo studio ha dato il via a una serie di prove sperimentali, che hanno portato ad effettuare per via transgastrica la legatura delle tube, la colecistectomia, la splenectomia ed altre procedure (2-5). Questi e successivi studi sono stati effettuati nei suini e hanno avuto lo scopo di determinare la fattibilità e la sicurezza della tecnica NOTES, tanto da consentire l'applicazione clinica.

Infatti Marescaux e coll. di Strasburgo hanno portato a termine la prima colecistectomia endoscopica transvaginale su una paziente di 30 anni il 2 aprile 2007. Il video di quell'operazione è visibile sul sito <http://www.websurg.com>. Su questo stesso sito sono visibili anche tutte le altre operazioni effettuate successivamente con la tecnica NOTES.

Le applicazioni cliniche hanno confermato i vantaggi di questa tecnica ma anche gli attuali limiti, che ne impediscono per ora una diffusione su larga scala. La mancanza di strumentazione dedicata ha per ora consigliato molti chirurghi a ricorrere a tecniche ibride, con l'impiego di almeno un miniaccesso laparoscopica da 5 mm (6). Lo sviluppo di strumenti robotica e di nuove tecnologie per la chiusura degli accessi intraddominali sono i principali campi di studio.

Anche per quanto riguarda la SILS si sta determinando un progressivo interesse. Questa tecnica si basa sull'utilizzo di un unico accesso alla cavità peritoneale attraverso una miniincisione addominale a livello dell'ombelico. In quest'unico accesso viene inserito uno strumento che ingloba tre trocar, dopodichè utilizzando strumenti articolati si effettua l'intervento con gli stessi principi della chirurgia laparoscopica.

L'applicazione clinica di questa tecnica è stata più rapida così come la sua diffusione rispetto alla NOTES. Si tratta infatti di una metodica molto più simile alla laparoscopia convenzionale e quindi di più facile apprendimento da parte dei chirurghi laparoscopici. Nello stesso sito internet citato precedentemente esistono video anche di questo tipo di operazioni.

## **References**

1. Kalloo AN, Singh VK, Jagannath SB, et al. Flexible transgastric peritoneoscopy: a novel approach to diagnostic and therapeutic interventions in the peritoneal cavity. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 114-117.
2. Jagannath SB, Kantsevov SV, Vaughn CA, et al. Peroral transgastric endoscopic ligation of fallopian tubes with long term survival in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 449-453
3. Park PO, Bergstrom M, Ikeda K, et al. Experimental studies of transgastric gallbladder surgery: cholecistectomy and cholecystogastric anastomosis. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 601-606.
4. Kantsevov SV, Jagannath SB, Niiyama H, et al. Endoscopic gastrojejunostomy with survival in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 287-92.
5. Kantsevov SV, Hu B, Jagannath SB, et al. Transgastric endoscopic splenectomy: is it possible? *Surg Endosc* 2006; 20: 522-525.
6. Alessiani M, Alvisi C, Cobianchi L, Zonta S, Bottazzi A, Perego M, Dionigi P. Transvaginal laparoscopic cholecystectomy: endoscopically assisted. *Surg Endosc* 2008 Dec; 22 (12): 2763-4

## **Nuove tecnologie nello studio dei disturbi della voce**

M. Benazzo, G. Bertino, A. Occhini

*UOC di Otorinolaringoiatria, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia, Pavia*

I disturbi della voce sono determinati da patologie organiche e/o funzionali che richiedono spesso una valutazione polispecialistica, otorinolaringoiatrica e foniatrica, volta sia all'analisi della morfologia e della funzionalità della laringe, sia all'analisi delle strutture anatomiche orofaringee coinvolte nella produzione della voce e dell'articolazione della parola.

La visita di un paziente con disfonia, cioè con un disturbo della voce, deve avvenire tramite esame endoscopico e videolaringostroboscopico.

La videolaringostroboscopia è una metodica diagnostica che, sfruttando la capacità di rallentare artificialmente il movimento ondulatorio della mucosa delle corde vocali con la luce stroboscopica, permette di valutare al meglio le patologie della voce e di porre diagnosi differenziale tra le patologie organiche e funzionali responsabili della disfonia.

L'indagine viene condotta utilizzando dei laringoscopi rigidi, a 90° o 70°, o dei fibroscopi flessibili.

Attualmente esistono in commercio dei sistemi computerizzati che consentono simultaneamente di videoregistrare l'esame mediante una microtelecamera collegata ad uno specifico computer e di visualizzare su un monitor ad alta definizione le immagini della laringe.

Gli stroboscopi computerizzati di ultima generazione, sono dotati inoltre di particolari softwares che consentono l'analisi acustica del segnale vocale ed il range dinamico della voce del paziente.

La videolaringostroboscopia permette quindi di analizzare nei dettagli le caratteristiche fisiologiche e patologiche della vibrazione glottica. In particolare l'apporto di tale indagine alla diagnosi ed al trattamento della patologia cordale risulta particolarmente importante

nella diagnosi differenziale tra lesioni laringee che presentano morfologia simile; nel porre il sospetto dell'esistenza di una lesione cordale; nella corretta indicazione alla fonochirurgia; nell'indicare al chirurgo la zona dove operare; nel follow-up dopo interventi di fonochirurgia; nel guidare la logopedista nella scelta del programma di rieducazione della voce più idoneo per il paziente disfonico.

Nel caso in cui la disfonia sia determinata da una lesione la cui natura benigna o maligna sia difficilmente definibile, attualmente è possibile valutare in maniera più accurata tale patologia grazie allo studio endoscopico con metodica NBI (narrow band imaging). Questa metodica prevede l'utilizzo di una luce filtrata e costituita solo da due lunghezze d'onda di 415 nm (luce blu) e 640 nm (luce verde). Queste due particolari lunghezze d'onda vengono assorbite selettivamente dall'emoglobina e quindi possono rendere visibile il decorso e la morfologia dei vasi e dei capillari. Nel caso delle lesioni neoplastiche la normale architettura vascolare è sovvertita, i vasi hanno spesso un decorso perpendicolare alla superficie della lesione e danno luogo ad un pattern punteggiato. Tale metodica endoscopica permette quindi di valutare con più precisione lesioni che ad un'analisi endoscopica standard potrebbero essere facilmente confuse con lesioni benigne, consentendo una diagnosi più precoce della presenza e dell'estensione di un tumore.

## **Sistema Heart-Port video-assistito per la chirurgia della valvola mitrale**

A.M. D'Armini, M. Morsolini, N. Vistarini, B. Cattadori, C. Monterosso, A. Alloni, M. Viganò

*Struttura Complessa di Cardiocirurgia, Fondazione I.R.C.C.S Policlinico "San Matteo", Università degli Studi di Pavia, Pavia*

I tentativi chirurgici terapeutici per la patologia valvolare sono iniziati nel 1955, ben prima dell'avvento della circolazione extracorporea, attraverso tecniche pionieristiche di commissurotomia a cuore chiuso nella stenosi mitralica. Con l'introduzione nella pratica clinica della circolazione extracorporea, la chirurgia della valvola mitrale ha conosciuto un enorme sviluppo, parallelamente al nascere di una intensa attività di ricerca per la messa a punto di protesi valvolari mitraliche. L'elevata incidenza di complicanze post-operatorie, sostanzialmente di tipo tromboembolico ed emorragico, ha tuttavia spinto Carpentier a mettere a punto diverse tecniche ricostruttive della valvola mitralica basate sull'analisi funzionale dei movimenti valvolari, consentendo la correzione di numerose forme di insufficienza valvolare mitralica mediante chirurgia conservativa anziché sostitutiva.

Più recentemente, l'introduzione dell'approccio mini-invasivo in cardiocirurgia ha consentito di ridurre l'invasività senza compromettere il risultato, ovvero garantendo il ritorno ad una funzione valvolare pressoché normale. La cardiocirurgia mini-invasiva è in continuo sviluppo<sup>1</sup>, con l'obiettivo di ridurre il trauma chirurgico, la sofferenza post-operatoria ed i tempi di degenza, a fronte di risultati sovrapponibili alla chirurgia tradizionale<sup>2-5</sup>. Nel 1996 fu eseguito il primo intervento video-assistito di riparazione valvolare mitralica attraverso una minitoracotomia anterolaterale destra.

Nel gennaio 1997 fu introdotta la tecnica *Heart-Port*, una metodica mini-invasiva per l'esecuzione di interventi cardiocirurgici attraverso incisioni intercostali di circa 5 cm (*port*)<sup>6</sup>. Generalmente si ottiene una buona esposizione chirurgica attraverso il IV spazio

intercostale destro, in associazione alla ventilazione monopolmonare sinistra. Il campo operatorio è delimitato da un divaricatore costituito da un anello metallico flessibile, che viene inserito all'interno della minitoracotomia al di sotto del piano costale, e da quattro lembi di tessuto adesivi sulla cute. La tecnica prevede una circolazione extracorporea con approccio periferico, mediante cannulazione dei vasi femorali, oppure centrale, con cannulazione aortica. Occorrono pertanto tre cannule ed un sistema di clampaggio aortico: una cannula arteriosa (femorale o aortica), una cannula venosa femorale, una cannula venosa giugulare ed un endoclampo endoaortico montato sulla cannula arteriosa (periferico o centrale). L'endoclampo è un catetere a tre lumi che comprende una linea per il gonfiaggio del pallone e per la monitorizzazione della pressione all'interno del pallone stesso, una linea per il monitoraggio della pressione bulbare aortica ed una linea utilizzata alternativamente per la somministrazione della soluzione cardioplegica o per il drenaggio aortico. Il gonfiaggio con soluzione fisiologica del pallone endoaortico, con guida ecocardiografica trans-esofagea, determina il clampaggio dell'aorta ascendente. Una eventuale discrepanza pressoria tra le due arterie radiali è indice di un posizionamento non corretto dell'endoclampo. La cannula arteriosa periferica è configurata a Y, in modo da consentire sia la connessione alla linea arteriosa della CEC che l'inserimento dell'endoclampo. In alternativa, quando indicato, il sistema Endodirect<sup>®</sup> consentiva di cannulare direttamente l'aorta ascendente, attraverso un *port* praticato al I spazio intercostale destro, mediante una cannula a Y. Tale dispositivo è stato tuttavia ritirato dal commercio nel 2006 in seguito alla segnalazione di problemi legati alla rottura della porzione distale della cannula. Attualmente l'approccio centrale viene effettuato mediante una cannula arteriosa posizionata sempre in aorta ascendente attraverso un *port* praticato al I spazio intercostale destro, un clamp esterno (clamp di Chitwood) ed una via di infusione della soluzione cardioplegica.

Somministrata la soluzione cardioplegica, è possibile procedere all'atriotomia parasettale sinistra. L'esposizione della valvola mitrale è ottenuta grazie ad un retrattore posizionato per via percutanea. Attraverso un *port* accessorio creato lateralmente all'incisione viene introdotta nel

torace una telecamera a fibre ottiche con fonte luminosa, per facilitare la procedura in modalità video-assistita. Gli strumenti chirurgici utilizzati sono estremamente particolari, lunghi e sottili, progettati per accedere comodamente attraverso la minitoracotomia senza ingombrare la visuale del campo operatorio. L'assistenza video-toracoscopica consente inoltre di ovviare alla ristrettezza del campo operatorio.

La toracotomia antero-laterale destra è sempre stata considerata un'ottima alternativa alla sternotomia mediana per la chirurgia valvolare mitralica<sup>7</sup>. Tale approccio consente infatti un accesso più diretto all'atrio sinistro ed una migliore visualizzazione di tutte le componenti dell'apparato valvolare mitralico. La valvola mitrale può essere valutata con una visione ideale lungo l'asse perpendicolare al piano dei lembi. Con il progresso dell'esperienza maturata negli anni, considerata la inevitabile curva di apprendimento, la tecnica mini-toracotomica mini-invasiva *Heart-Port* è migliorata a tal punto da costituire un'ottima alternativa alla chirurgia tradizionale, garantendo risultati e tempi chirurgici sovrapponibili seppur con minor invasività e risultati estetici straordinari, con minori complicanze della ferita chirurgica<sup>2,4</sup>. Una brillante indicazione al ricorso alla tecnica *Heart-Port* è il reintervento, soprattutto in seguito ad una precedente rivascolarizzazione miocardica chirurgica con condotti pervi al momento del reintervento mitralico<sup>8-10</sup>. I tassi di conversione in sternotomia mediana longitudinale sono inoltre decisamente accettabili, intorno al 2,5 %, per lo più dovuti a problemi di cannulazione, dissezione aortica, lacerazioni cardiache.

Le principali controindicazioni alla metodica periferica sono sostanzialmente rappresentate dalle condizioni aterosclerotiche a carico delle arterie iliache e dell'aorta toracica, per il rischio di dissezione, embolizzazione o rotture vascolari. La concomitanza di una significativa dilatazione della radice aortica controindica inoltre il ricorso al clampaggio aortico endovascolare, per il rischio di una pericolosa migrazione del pallone fino ad occludere i tronchi sovra-aortici. Riguardo a questo aspetto il sistema Endodirect<sup>®</sup> risulta decisamente più stabile, oltre a rappresentare un'alternativa possibile nei pazienti vasculopatici<sup>11</sup>. La sua diffusione è stata tuttavia fortemente limitata dalla supposta

pericolosità legata all'impossibilità del controllo manuale diretto del sito di cannulazione<sup>12</sup>.

In conclusione, la tecnica mini-invasiva *Heart-Port* è attualmente considerata una metodica decisamente sicura per la chirurgia della valvola mitrale. I ridotti tempi di degenza ospedaliera, il precoce ritorno alla vita normale e l'ottimo risultato estetico depongono per una applicazione sempre più vasta di questa chirurgia<sup>13,14</sup>.

## **References**

1. Greco E, Barriuso C, Castro MA, Fita G, Pomar JL. Port-Access cardiac surgery: from a learning process to the standard. *Heart Surg Forum* 2002;5(2):145-149
2. Viganò M, Minzioni G, Spreafico P, Pasquino S, Ceriana P, Locatelli A, Maurelli M. Minimally invasive surgery with the Port-Access method. Preliminary experience. *G Ital Cardiol* 1998;28(11):1225-1229
3. Mohr F. W., et al. Minimally invasive Port-Access mitral valve surgery *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:567-576
4. Vanermen H, et al. Minimally invasive video assisted mitral valve repair: short and mid term results. *J Heart Valve Dis* 2001;10:579-583
5. Vanermen H, et al. Minimally invasive video assisted mitral valve surgery: our lessons after a 4-years experience *Ann Thorac Surg* 2001;72:S1050-1054
6. Schwartz DS, Ribakove GH, Grossi EA, Buttenheim PM, Schwartz JD, Applebaum RM, Kronzon I, Baumann FG, Colvin SB, Galloway AC. Minimally invasive mitral valve replacement: port-access technique, feasibility, and myocardial functional preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113(6):1022-1030; discussion 1030-1031
7. Donald D. Glower, et al. Mitral valve operation via Port Access versus median sternotomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;14:S143-S147
8. Verrier ED. Editorial (pro) re minimally invasive port-access mitral valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115(3):565-566
9. Onnasch JF, Schneider F, Falk V, Walther T, Gummert J, Mohr FW. Minimally invasive approach for redo mitral valve surgery: a true benefit for the patient. *J Card Surg* 2002 Jan-Feb;17(1):14-19
10. Rinaldi M, Alloni A, D'Armini AM, Spreafico P, Aiello M, Viganò M. Mitral valve operations after previous cardiac surgery: is port-access mini-thoracotomy the approach of choice? *Heart Surg Forum* 2003;6:S1-S11



11. Glower DD, Clements FM, Debruijn NP, Stafford-Smith M, Davis RD, Landolfo KP, Smith PK. Comparison of direct aortic and femoral cannulation for port-access cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1999;68(4):1529-1531
12. Schmitz C, Ashraf O, Bimmel D, Welz A. Direct aortic cannulation in minimally invasive mitral-valve operations. *Heart Surg Forum* 2002;5(4):70-72
13. Ceriana P, Pagnin A, Locatelli A, Maurelli M, Minzioni G, Spreafico P, Degani A, Viganò M. Monitoring aspects during port-access cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg* 2000;41(4):579-583
14. Chaney MA, Durazo-Arvizu RA, Fluder EM, Sawicki KJ, Nikolov MP, Blakeman BP, Bakhos M. Port-access minimally invasive cardiac surgery increases surgical complexity, increases operating room time, and facilitates early postoperative hospital discharge. *Anesthesiology* 2000;92(6):1637-1645

## **Tecniche invasive nella Neuromodulazione in Neurochirurgia**

L. Magrassi, I. Chiaranda, D. Bongetta, H. F. Pesantez Orellana,  
S. Bianchini, G. Spanu, C. Arienta

*Sezione di Neurochirurgia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche,  
Rianimatorie-Riabilitative, e dei Trapianti d'Organo, Università di Pavia,  
IRCCS Fondazione Policlinico S. Matteo, Pavia*

I progressi tecnici negli elettrodi e neurostimolatori impiantabili hanno permesso a partire dalla metà degli anni 90 la rinascita della neurochirurgia funzionale che una volta era intesa esclusivamente come neurochirurgia lesionale. Attualmente è possibile modulare in modo completamente reversibile la funzione di un nucleo o di un'area corticale utilizzando impulsi elettrici somministrati cronicamente tramite elettrodi impiantati all'interno del sistema nervoso centrale. In questa comunicazione mostreremo con esempi presi dalla nostra esperienza nel campo del trattamento del dolore neuropatico di tipo centrale e del trattamento degli stati di coscienza diminuita (coma e minima responsività) le potenzialità ed i limiti della stimolazione cerebrale superficiale e profonda.

Nel caso del dolore neuropatico centrale la tecnica prevede l'impianto di multielettrodi extradurali perpendicolarmente all'asse maggiore della corteccia motoria controlaterale a quella del lato cui il dolore è riferito. Gli elettrodi collegati ad un neurostimolatore impiantabile alloggiato nel sottocute a livello addominale o toracico, permettono di generare un campo elettrico di corrente alternata che influenza in modo subliminale (senza indurre atti motori) l'attività corticale in modo da indurre secondariamente una modulazione dell'attività talamica con soppressione parziale o completa della sensazione dolorosa paradossa. La tecnica è stata da noi applicata con successo al dolore da lesione completa ed incompleta del plesso brachiale, al dolore da lesione trigeminale e a quello conseguente le lesioni neuropatiche successive a radiazioni ionizzanti.

Nel caso degli stati di vegetativi e di minima coscienza, gli elettrodi vengono impiantati profondamente nell'encefalo a livello dei nuclei intralaminari talamici e gli stimoli elettrici rilasciati attraverso gli elettrodi permettono di attivare le proiezioni talamiche diffuse con induzione d'attività elettrica corticale desincronizzata tipica dello stato di veglia. I risultati del tutto preliminari di questo tipo di stimolazioni sembrano conformi alle aspettative almeno dal punto di vista elettrofisiologico anche se per un definitivo giudizio su indicazioni e risultati in Clinica dovremo attendere l'analisi a lungo termine di casistiche più ampie.

## **Attualità nel trattamento delle maculopatie**

G. Milano, A. Bianchi

*Sezione di Clinica Oculistica, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia, Pavia*

La macula costituisce la parte centrale della retina e nonostante la sua limitata estensione anatomica riveste enorme importanza funzionale. Le patologie a carico della macula (maculopatie) hanno una considerevole ripercussione sulla qualità della visione e quindi sulla qualità della vita del soggetto affetto.

L'aumento della vita media della popolazione rende le maculopatie che si estrinsecano in età avanzata una malattia con un impatto sociale sempre più rilevante.

In particolare la Degenerazione Maculare Senile (DMS) è la principale causa di perdita visiva nella popolazione dopo i 50 anni di età nei paesi industrializzati. L'*International Age Related Macular Degeneration Epidemiological Study Group* suddivide tale patologia in due forme: la forma secca o atrofia a carta geografica caratterizzata dalla progressiva perdita della coriocalpillare, dell'EPR e dei fotorecettori retinici maculari e la forma umida o neovascolare caratterizzata dalla crescita di neovasi corioretinici (neoangiogenesi) in sede maculare spesso associati a distacchi sierosi o siero-emorragici con successiva evoluzione in cicatrice fibrovascolare sottoretinica (cicatrice disciforme).

La patogenesi di questa patologia risulta non ancora completamente conosciuta.

I trattamenti terapeutici a disposizione permettono di rallentarne la storia naturale senza portare alla completa guarigione. Il trattamento laser fotocoagulativo, la terapia fotodinamica e la recente terapia antiangiogenica rappresentano le possibili scelte terapeutiche a disposizione.

Il trattamento laser fotocoagulativo determina l'obliterazione delle neovascolarizzazione attraverso la conversione dell'energia radiante in

calore con dispersione nei tessuti circostanti. I risultati supportati da studi randomizzati (*Macular Photocoagulation Study*) hanno dimostrato come il trattamento fotocoagulativo determini una prognosi funzionale migliore rispetto alla storia naturale della malattia. Esso risulta ancora il trattamento di prima scelta per le CNV extrafoveali.

La terapia fotodinamica determina, invece, l'obliterazione della CNV mediante l'attivazione di una sostanza fotosensibile, la verteporfina, iniettata per via endovenosa attraverso una luce laser. L'attivazione di tale molecola porta alla formazione di ossigeno singoletto e di altre molecole reattive dell'ossigeno che interagendo con le pareti vascolari della CNV producono la trombosi dei neovasi. I risultati ottenuti dagli studi randomizzati hanno dimostrato una perdita visiva minore rispetto al placebo nel trattamento delle membrane neovascolari subfoveali e iuxtafoveali di tipo prevalentemente classiche.

Numerosi sono i fattori che sostengono l'angiogenesi, tra questi uno dei principali è il *Vascular Endothelium Growth Factor* (VEGF). Dal 2009 la terapia di elezione della DMS umida, principalmente delle forme subfoveali, risulta la terapia antiangiogenetica. Essa si basa sulla somministrazione di anticorpi monoclonali o aptameri di sintesi con funzione anti-VEGF attraverso iniezione intravitreale. Grazie all'impiego di queste nuove terapie è stato possibile non solo rallentare l'evoluzione della malattia ma, nelle forme precoci, ottenere un miglioramento della funzione visiva (studi randomizzati MARINA e ANCHOR).

## **Nuove tecnologie in ventilazione meccanica**

F. Mojoli, A. Braschi

*Dipartimento di scienze chirurgiche, Sezione di Anestesia, Rianimazione e Terapia Antalgica*

### **Abstract**

Le modalità di ventilazione assistita, tra le quali la Pressure Support Ventilation (PSV) è certamente la più utilizzata, offrono molti vantaggi rispetto alle modalità controllate per quanto riguarda il trofismo del diaframma, gli scambi gassosi, la richiesta di sedazione e lo svezzamento dalla ventilazione. Tuttavia, i benefici sopra esposti possono venir meno nel caso in cui esista significativa asincronia tra paziente e ventilatore; inoltre, la condizione di opposizione tra paziente e macchina può danneggiare direttamente la muscolatura respiratoria del paziente.

Il riscontro di problemi nell'interazione tra paziente e ventilatore è tutt'altro che raro durante PSV.

Il ventilatore può trovarsi significativamente in ritardo nel fornire il supporto ai muscoli inspiratori (delay inspiratorio) o può non assistere del tutto il paziente (sforzo inefficace). In altri casi, la macchina può fornire un supporto non richiesto dal paziente (autotriggering). Infine, il ventilatore può aprire la valvola espiratoria prima che il paziente abbia terminato lo sforzo inspiratorio (ciclaggio anticipato) oppure in ritardo, dopo l'avvenuto rilasciamento dei muscoli inspiratori (ciclaggio ritardato). Migliorare l'interazione paziente-ventilatore in PSV richiede accorgimenti piuttosto semplici, ma necessita del riconoscimento delle asincronie da parte del clinico. Nella grande maggioranza dei casi, fortunatamente, non si rivelano necessarie a questo scopo misurazioni invasive quali la pressione esofagea o l'attività elettrica del diaframma, ma è sufficiente una attenta osservazione delle curve di flusso e di pressione.

## **Introduzione**

Le modalità di ventilazione assistite vengono utilizzate in un numero sempre crescente di pazienti e, nel singolo paziente, per la maggior parte del tempo in cui viene ventilato. Il razionale di questa scelta sta nei molti vantaggi che le modalità assistite offrono rispetto a quelle controllate (1). Assistere l'attività inspiratoria spontanea, invece di sostituirla, limita l'insorgenza di atrofia dei muscoli respiratori; inoltre, gli scambi gassosi spesso migliorano, la sedazione richiesta diminuisce e lo svezzamento del paziente dalla ventilazione meccanica può essere più rapido. Va inoltre sottolineato che, in tutti i pazienti con drive respiratorio conservato, il controllo fisiologico della ventilazione è più preciso, costante ed affidabile di quello gestito dal ventilatore, per quanto accurato possa essere il monitoraggio dei gas. La Pressure Support Ventilation (PSV) è di fatto la modalità di ventilazione assistita maggiormente utilizzata nella pratica clinica.

Durante PSV, il ventilatore fornisce un supporto inspiratorio regolabile al di sopra il livello di PEEP impostato. I sistemi di sincronizzazione quali i triggers inspiratori ed espiratori hanno il compito di rilevare prontamente l'attivazione e il successivo rilasciamento dei muscoli inspiratori, comandando di conseguenza l'attività del ventilatore. Pertanto, il supporto pressorio in inspirazione dovrebbe idealmente iniziare e terminare in corrispondenza dei tempi inspiratori ed espiratori neurali del paziente. Nella pratica, tuttavia, una interazione non ottimale tra paziente e ventilatore e la conseguente comparsa di asincronie significative sono tutt'altro che rare. Queste condizioni limitano e talvolta eliminano completamente i vantaggi associati all'utilizzo di modalità di ventilazione assistite (2) e possono inoltre causare danni diretti ai muscoli respiratori. Durante uno sforzo inspiratorio parzialmente assistito (causato ad esempio dall'apertura anticipata della valvola espiratoria) e ancor più durante uno sforzo inefficace, la contrazione dei muscoli inspiratori avviene nel corso di un loro stiramento passivo, dato dalla riduzione di volume del sistema respiratorio che il ventilatore impone nel corso dell'espirazione. Queste contrazioni "pliometriche" rappresentano un noto

meccanismo di danno alle fibre muscolari (3) e possono amplificare i problemi associati alla presenza di asincronie significative.

Seguirà una analisi delle principali asincronie riscontrabili durante PSV, con attenzione particolare alle cause più comuni, alla loro identificazione nella pratica clinica tramite osservazione delle curve di flusso e pressione e alle possibilità di trattamento.

### **Asincronie inspiratorie**

Durante PSV, i sistemi di trigger a pressione e a flusso possono attivarsi in modo alternativo o competitivo. In pratica, per ricevere un supporto inspiratorio, il paziente deve riuscire a sviluppare un piccolo decremento pressorio all'interno del circuito o, in alternativa, un piccolo flusso inspiratorio. Le asincronie inspiratorie sono dovute ad una mancata ottimizzazione della sensibilità di questi sistemi: possono essere troppo sensibili, come si verifica nell'autotriggering, o non abbastanza sensibili, come negli sforzi inefficaci.

**Autotriggering.** Si verifica quando il ventilatore eroga al paziente un supporto pressorio non richiesto. Questo può avvenire saltuariamente o costantemente, spesso in modo molto regolare. Il ventilatore interpreta erroneamente le variazioni di flusso o di pressione all'interno del circuito come generate dal paziente. Di questo bisogna tener conto ogni volta che il paziente mostra un'attività respiratoria frequente e regolare che non trova spiegazione in una difficoltà respiratoria, in variazioni delle richieste metaboliche o in uno stress psicologico (considerando però che un autotrigger costante e frequente può essere causa di stress). Gli atti generati dal ventilatore possono essere spesso differenziati da quelli richiesti dal paziente. Negli atti "autogenerati" l'apertura della valvola inspiratoria non è preceduta da segni di attività del paziente come deviazioni verso il basso della curva di pressione e/o deviazioni verso l'alto della curva di flusso. Quest'ultima ha spesso una forma differente e un picco più basso rispetto a quella generata dalla compartecipazione del paziente e del ventilatore, che si osserva negli atti veramente assistiti perché richiesti dal paziente stesso. Connettere il ventilatore e il circuito



che si sospettano essere causa di autotriggering ad un pallone elastico può essere utile nel dirimere eventuali dubbi in proposito.

Osservare le curve di flusso e di pressione può suggerire il meccanismo con cui si genera l'autotriggering: le curve possono essere disturbate da rumori evidenti, come quelli dati dalla trasmissione delle oscillazioni cardiache o dei movimenti di liquido all'interno del circuito o di secrezioni nelle vie aeree prossimali. Una pressurizzazione inspiratoria incompleta o una significativa differenza tra i volumi inspiratori ed espiratori può essere indice di perdite nel circuito o a livello della cuffia endotracheale (fig1B). Infine un'instabilità pressoria durante l'espirazione può essere un segno di difetti della valvola espiratoria (fig 1A).

Per arginare il problema si può abbassare la sensibilità del trigger inspiratorio solo dopo aver escluso le cause meccaniche e tecniche sopra descritte.

**Delay inspiratorio e sforzi inefficaci.** Il ventilatore può avere un significativo ritardo (più di 100-150ms) nell'erogare il supporto richiesto dal paziente (ritardo inspiratorio) o può non assisterlo del tutto (sforzo inefficace). Anche senza l'aiuto della pressione esofagea o del monitoraggio dell'attività elettrica del diaframma, nella pratica clinica è possibile identificare con una certa precisione l'inizio dell'attività inspiratoria del paziente (4). Durante la fase espiratoria questo momento è segnato da una improvvisa e significativa deviazione verso l'alto della curva di flusso accompagnata da una deviazione in basso della curva di pressione (fig2).

Quando il ventilatore riconosce l'attività del paziente apre la valvola inspiratoria e la pressione nelle vie aeree sale raggiungendo rapidamente i valori impostati. Il lasso di tempo tra l'inizio dell'inspirazione neurale del paziente e l'apertura della valvola inspiratoria costituisce il ritardo inspiratorio. Quando il ventilatore non riconosce del tutto lo sforzo inspiratorio del paziente, il successivo rilasciamento dei muscoli inspiratori produce modificazioni sulle curve di flusso e pressione opposte a quelle osservate durante attivazione. Subito dopo, le curve di flusso e pressione riacquistano la normale morfologia (fig2). I ventilatori di vecchia generazione (5) o l'utilizzo di trigger poco sensibili possono

determinare ritardo inspiratorio e sforzi inefficaci ma in molti casi la causa è l'iperinflazione dinamica. In questa condizione, la pressione alveolare è significativamente più alta della pressione all'apertura delle vie aeree alla fine dell'espiazione. Di conseguenza, lo sforzo inspiratorio del paziente deve superare questo "gap" pressorio prima di poter attivare il trigger inspiratorio, sia esso a flusso o a pressione.

L'iperinflazione dinamica può essere causata da un eccessivo volume inspiratorio, da un tempo espiratorio inadeguato e/o da una fase inspiratoria prolungata data da un'apertura ritardata della valvola espiratoria. Questa asincronia espiratoria, unita ad un'alta frequenza respiratoria può abbassare in modo critico il tempo disponibile per l'espiazione. Infine, il flusso espiratorio può essere rallentato da un aumento delle resistenze nel circuito o nelle vie aeree (dato da secrezioni, broncostrizione, ostacoli al flusso). Di conseguenza, per correggere il ritardo inspiratorio e gli sforzi inefficaci è necessario limitare l'iperinflazione dinamica.

La riduzione del volume inspiratorio può essere ottenuta diminuendo il livello di supporto e migliorando la sincronia espiratoria, allo scopo di evitare la prosecuzione dell'inspirazione meccanica all'interno della fase espiratoria neurale. Trattare correttamente il dolore e lo stress psicologico può correggere la tachipnea, aumentando il tempo disponibile per l'espiazione. Le alte resistenze nel circuito o nelle vie aeree possono essere migliorate con l'aspirazione delle secrezioni tracheo-bronchiali, con l'applicazione di una PEEP nei casi di limitazioni al flusso, con la sostituzione dei tubi endotracheali parzialmente ostruiti e con l'utilizzo di umidificazione attiva per evitare l'effetto resistivo dei filtri HME.

### **Asincronie espiratorie**

In PSV, il ciclaggio all'espiazione avviene solitamente per attivazione di un trigger a flusso: la valvola espiratoria si apre quando il flusso scende ad un valore stabilito o raggiunge una percentuale del picco di flusso inspiratorio. Il ventilatore interpreta la riduzione del flusso inspiratorio come una diretta conseguenza del rilasciamento della muscolatura del

paziente. Questo metodo indiretto non funziona quando il flusso inspiratorio è generato per la maggior parte dalla pressione positiva erogata dal ventilatore e solo in piccola parte dalla pressione negativa prodotta dal paziente. Questa condizione può essere favorita da alti livelli di supporto, da un'attività muscolare debole e in presenza di significativo ritardo inspiratorio, quando la valvola inspiratoria si apre solo appena prima dell'inizio del rilasciamento neurale della muscolatura del paziente. Quando il paziente perde il controllo del tempo inspiratorio, la durata reale dell'inspirazione dipende soprattutto dalla meccanica respiratoria (6). Nei pazienti con COPD, la lunga costante di tempo del sistema respiratorio impone una discesa lenta del flusso inspiratorio; questi pazienti sono molto soggetti a ciclaggi ritardati all'espiazione e ad inspirazione prolungata (fig3A). Nei pazienti con patologia restrittiva la costante di tempo è invece breve e il decremento del flusso è più veloce esponendo al rischio di ciclaggio anticipato e precoce fine dell'assistenza inspiratoria (fig3B). Un ciclaggio ritardato può essere riconosciuto facilmente se il flusso scende in modo bifasico, dopo il picco inspiratorio. Inizialmente il rilasciamento dei muscoli inspiratori impone un decremento rapido del flusso; se questo non attiva il trigger espiratorio, il flusso inspiratorio, da ora in poi generato soltanto dal ventilatore, discende più lentamente (fig3A). Quando si verifica un ciclaggio anticipato all'espiazione, quest'ultima è inizialmente rallentata dalla presenza di una persistente pressione negativa prodotta dai muscoli inspiratori ancora attivi. Una caratteristica tipica è uno spostamento in alto della curva di flusso, subito dopo il picco espiratorio (fig3B). In alcuni casi l'attività inspiratoria residua può produrre un abbassamento della curva di pressione o un flusso positivo in grado di attivare il trigger inspiratorio una seconda volta (double triggering). Il controllo del tempo inspiratorio da parte del paziente può essere migliorato minimizzando gli ostacoli all'attività spontanea del paziente (ad esempio riducendo la sedazione), diminuendo quando possibile il livello di supporto, e favorendo la sincronizzazione tra ventilatore e paziente stesso. Una volta che il paziente ha perso il controllo del tempo inspiratorio le conseguenze possono essere limitate adattando la sensibilità del trigger espiratorio in

funzione delle caratteristiche meccaniche del sistema (alta sensibilità nei pazienti ostruttivi e bassa in quelli restrittivi) (7). In alternativa si può aggiungere un sistema di ciclaggio a tempo.

### **Conclusioni**

Le asincronie tra paziente e ventilatore sono tutt'altro che rare durante PSV e sono associate a svezzamento difficile, ad utilizzo maggiore della tracheostomia e degenza prolungata in Terapia Intensiva (2). Modalità alternative di ventilazione quali PAV (Proportional Assist Ventilation) e NAVA (Neurally Adjusted Ventilatory Assist) sono potenzialmente in grado di apportare miglioramenti (8,9); tuttavia sono modalità non sempre disponibili sui ventilatori e devono ancora confermare le proprie potenzialità nella pratica clinica. Migliorare l'interazione paziente-ventilatore in PSV richiede invece semplici accorgimenti, ma necessita del riconoscimento delle asincronie da parte del clinico. Nella grande maggioranza dei casi, fortunatamente, non si rivelano necessarie a questo scopo misurazioni quali la pressione esofagea o l'attività elettrica del diaframma, ma è sufficiente un'attenta osservazione delle curve di flusso e di pressione (4). La variabilità dell'interazione paziente-ventilatore richiede la maggiore continuità possibile nel monitoraggio, compito che in futuro sarà verosimilmente delegato al ventilatore stesso (10).

### **Bibliografia**

- 1- Brochard L, Lellouche F. Pressure-Support Ventilation. In: Tobin MJ, editor. Principles and practice of mechanical ventilation. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 221-250.
- 2- Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, Lellouche F, Brochard L. Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. Intensive Care Med. 2006 Oct;32(10):1515-22.
- 3- McCully KK, Faulkner JA. Characteristics of lengthening contractions associated with injury to skeletal muscle fibers. J Appl Physiol. 1986 Jul;61(1):293-9.
- 4- Georgopoulos D, Prinianakis G, Kondili E. Bedside waveforms interpretation as a tool to identify patient-ventilator asynchronies. Intensive Care Med. 2006 Jan;32(1):34-47.

- 5- Richard JC, Carlucci A, Breton L, Langlais N, Jaber S, Maggiore S, et al. Bench testing of pressure support ventilation with three different generations of ventilators. *Intensive Care Med.* 2002 Aug;28(8):1049-57.
- 6- Mojoli F, Braschi A. Effectiveness of cycling-off during pressure support ventilation. *Intensive Care Med.* 2004 May;30(5):1000.
- 7- Yamada Y, Du HL. Analysis of the mechanisms of expiratory asynchrony in pressure support ventilation: a mathematical approach. *J Appl Physiol.* 2000 Jun;88(6):2143-50.
- 8- Xirouchaki N, Kondili E, Vaporidi K, Xirouchakis G, Klimathianaki M, Gavriilidis G, et al. Proportional assist ventilation with load-adjustable gain factors in critically ill patients: comparison with pressure support. *Intensive Care Med.* 2008 Nov;34(11):2026-34.
- 9- Brander L, Leong-Poi H, Beck J, Brunet F, Hutchison SJ, Slutsky AS, Sinderby C. Titration and implementation of neurally adjusted ventilatory assist in critically ill patients. *Chest.* 2009 Mar;135(3):695-703.
- 10- Chen CW, Lin WC, Hsu CH, Cheng KS, Lo CS. Detecting ineffective triggering in the expiratory phase in mechanically ventilated patients based on airway flow and pressure deflection: feasibility of using a computer algorithm. *Crit Care Med.* 2008 Feb;36(2):455-61.

**Legende:**

Figura 1: *Auttriggering durante Pressure Support Ventilation.*

I grafici rappresentano le curve di pressione (Paw), flusso (V'aw) e volume (Vol). A: le frecce indicano un'instabilità pressoria in espirazione, che suggerisce un difetto della valvola espiratoria. B: le frecce segnano una sistematica e importante differenza tra I volumi inspiratori e quelli espiratori, data probabilmente da perdite nel circuito.

Figura 2: *Ritardo inspiratorio e sforzi inefficaci durante Pressure Support Ventilation.*

Curve di pressione nelle vie aeree (Paw), flusso (V'aw) e volume (Vol). Le frecce segnano deflessioni negative della pressione e positive del flusso date dagli sforzi inspiratori del paziente. Il primo e l'ultimo sforzo sono inefficaci nel triggerare il ventilatore. Nei rimanenti quattro atti si può osservare un allungamento progressivo del ritardo inspiratorio, dato dall'insorgenza di iperinflazione dinamica.

Figura 3: *Asincronie espiratorie durante Pressure Support Ventilation.*

Curve di pressione nelle vie aeree ( $P_{aw}$ ), flusso ( $V'_{aw}$ ) e volume (Vol).  
A: Ciclaggio ritardato e inspirazione meccanica prolungata, che invade la fase espiratoria neurale. Le frecce segnano il passaggio dalla discesa rapida a quella lenta del flusso inspiratorio. B: Ciclaggio anticipato con fine precoce dell'assistenza inspiratoria. Le frecce segnano la tipica deviazione verso l'alto della curva di flusso, subito dopo il picco espiratorio.

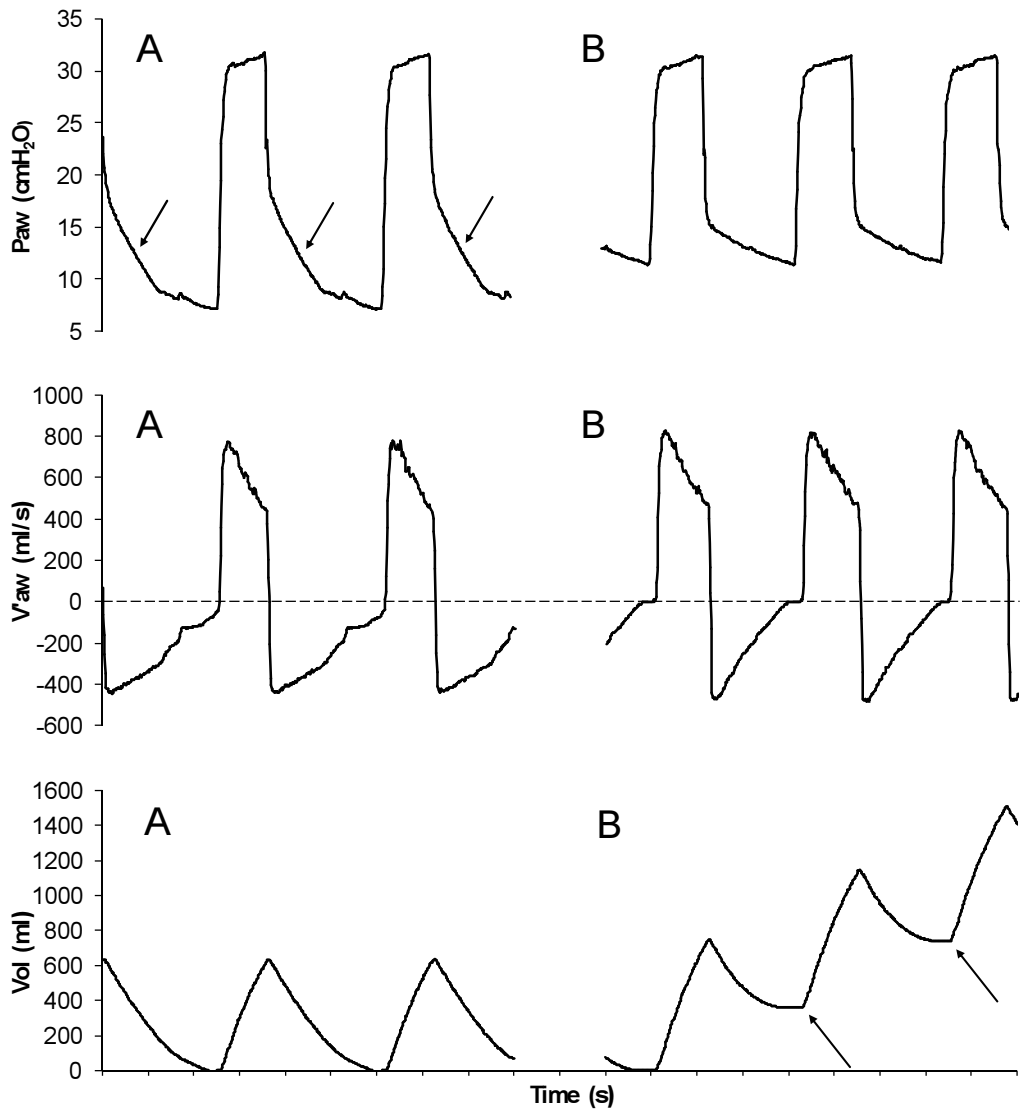


Figura 1

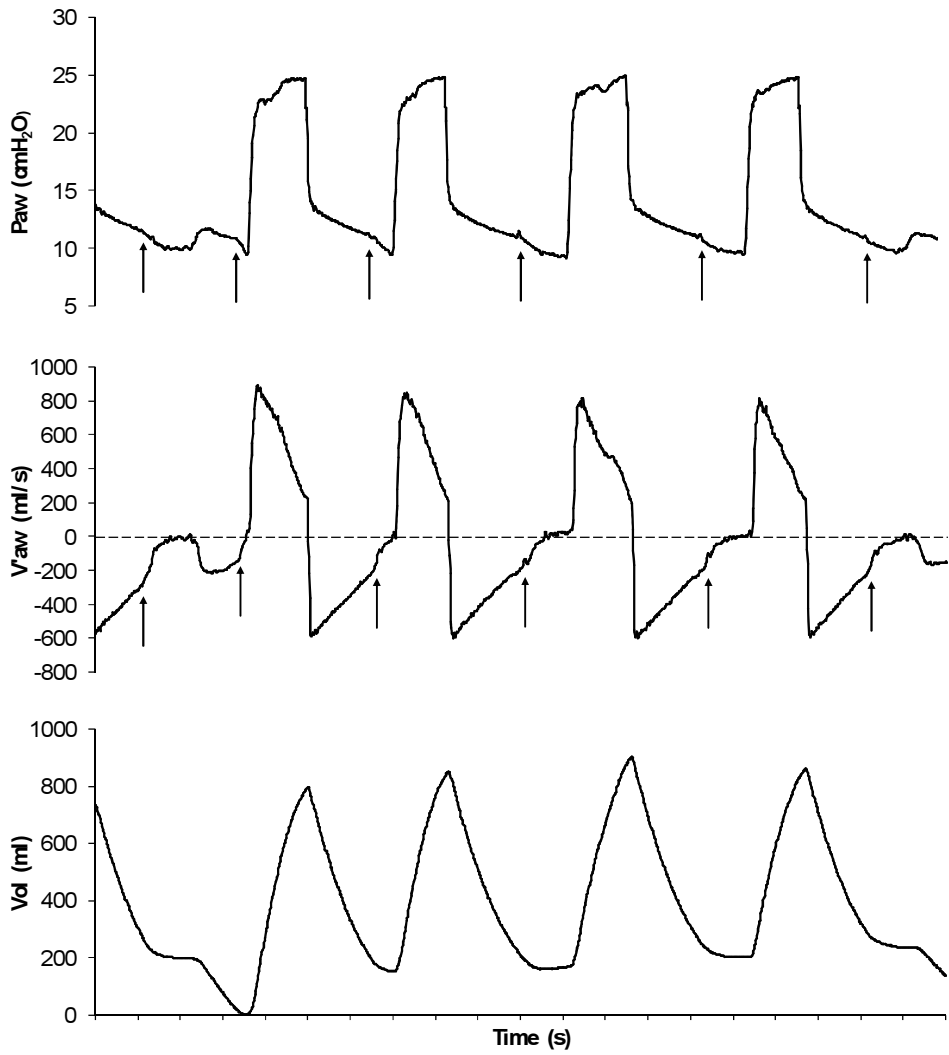


Figura 2



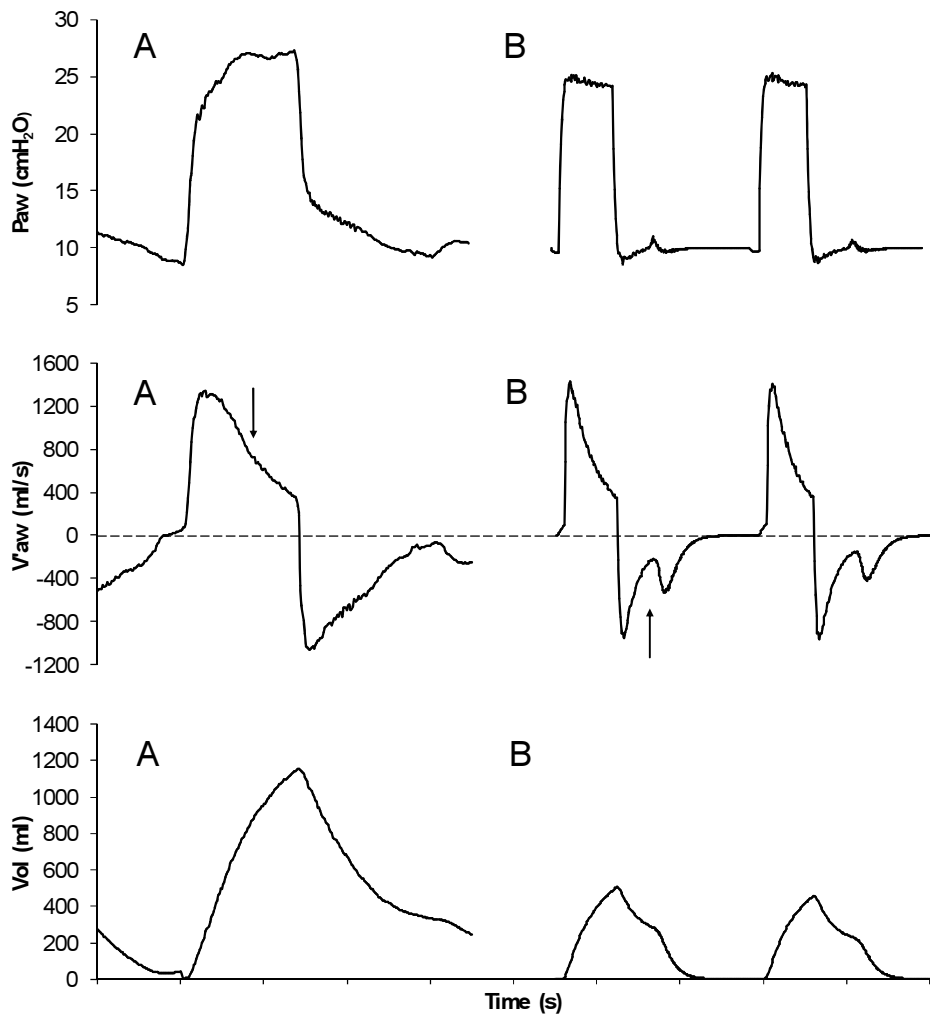


Figura 3

## **Impatto delle nuove tecnologie sulla chirurgia plastica, ricostruttiva ed estetica**

G. Nicoletti

*Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Rianimatorie-Riabilitative e dei Trapianti d'Organo, Università degli Studi di Pavia, Pavia*

Il tumultuoso recente sviluppo tecnologico ha avuto sensibili ricadute innovative sulla chirurgia plastica, ricostruttiva ed estetica. Innumerevoli nuovi scenari di ricerca e di applicazione terapeutica si sono affermati su approcci consolidati nell'ambito di una disciplina che già aveva conosciuto nelle ultime tre decadi del Novecento una autentica rivoluzione strutturale.

Il tema della **rigenerazione tissutale** è il primo tra questi ambiti di ricerca e sviluppo di avanguardia il cui obiettivo è il superamento delle barriere biologiche, caratteristiche della specie umana, che si oppongono alla rigenerazione dei tessuti danneggiati o persi: barriere ritenute fino a ieri inviolabili. Con tale prospettiva, è possibile convogliare in una sola audace visione unitaria problemi clinici tra di loro apparentemente lontanissimi, accomunati da un'unica possibilità di soluzione: il potenziamento dei meccanismi rigenerativi. La conoscenza sempre più intima dei processi cellulari e le tecnologie avanzate si fondono così in una visione unitaria le cui ricadute pratiche spaziano dalla riparazione dei traumi in urgenza alla chirurgia estetica, dalle ferite difficili all'invecchiamento.

Possiamo approssimativamente classificare le **metodiche biotecnologiche** di impiego in chirurgia plastica in 3 gruppi:

1. un gruppo rivolto a **ottimizzare l'ambiente rigenerativo**, affinché i naturali processi cellulari vi si possano svolgere con la più grande facilità;

2. un secondo gruppo destinato a **potenziare i processi rigenerativi** mediante un extra-apporto di sostanze, elaborate spontaneamente ma in quantità insufficiente;
3. il terzo gruppo è infine rappresentato dalle cosiddette “**terapie cellulari**” e rientra appieno nel vasto capitolo degli innesti.

### *Ottimizzare l'ambiente rigenerativo*

Per il primo gruppo l'obiettivo è mettere i processi biologici nelle condizioni di attuarsi in modo ottimale. Le **medicazioni avanzate**, impiegate per il trattamento delle ulcere croniche, permettono di mantenere un ambiente costantemente umido, in condizioni di sterilità. che favorisce la proliferazione cellulare, attenua il dolore, mantiene deterso il fondo dell'ulcera, diminuisce il numero di medicazioni necessarie, con evidenti ricadute positive anche sull'organizzazione dell'assistenza.

Altri ricercatori hanno messo a punto geniali dispositivi meccanici in grado di richiamare, in sede di applicazione, un extra-afflusso di sangue e nel contempo di allontanare detriti cellulari ed essudati, sempre in condizioni di sterilità (**VAC therapy**<sup>®</sup>), ottenendo un'intensa **stimolazione alla crescita del tessuto di granulazione** anche in condizioni cliniche un tempo proibitive: quest'ultima tecnologia ha molto ridotto le indicazioni a interventi ricostruttivi maggiori di trapianto per la riparazione di vaste perdite di sostanza postraumatiche, piaghe da decubito, ulcere croniche. Sul medesimo principio si basa un audace presidio messo a punto negli Stati Uniti, in grado di migliorare il tono della cute del volto e addirittura di stimolare la crescita della ghiandola mammaria (**Brava system**<sup>®</sup>).

### *Potenziare i processi rigenerativi*

Più sofisticato il meccanismo d'azione delle sostanze capaci di imprimere alle cellule un extra- impulso rigenerativo. Queste molecole interferiscono attivamente con i processi cellulari, creando situazioni ambientali quantitativamente o qualitativamente diverse da quelle ordinarie. Appartengono a questo gruppo i **fattori di crescita** (GF,

*Growth Factors*) che fungono da modulatori della proliferazione, della differenziazione, della maturazione e della comunicazione intercellulare. Uno in particolare viene utilizzato in Chirurgia plastica riparativa per stimolare le ulcere torpide, il PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*). Tale fattore, presente normalmente nelle piastrine, è attivo sia sulle cellule epiteliali sia sulle cellule connettivali e trova quindi indicazione in tutte le fasi del processo di guarigione: viene utilizzato già da qualche anno in ortopedia e in odontoiatria per favorire la guarigione ossea, mentre è più recente l'impiego per la stimolazione della crescita dei tessuti molli. La fonte più comune di PDGF è il **sangue umano omologo**, da cui i Centri trasfusionali ricavano un **concentrato di piastrine**, che si presenta in forma di gel, impiegabile come una medicazione.

In considerazione della non costante disponibilità di sangue umano a disposizione nei Centri trasfusionali, l'industria biotecnologia ha elaborato kits monouso per ricavare il prezioso gel da sangue autologo. L'industria farmaceutica si è inoltre cimentata nella produzione di **PDGF ricombinante umano**, ottenuto inserendo nella cellula di *Saccharomyces cerevisiae* il gene codificante la sintesi della molecola, destinato a essere utilizzato in preparati topici (creme). Anche l'apporto di substrati dermici si è dimostrato in grado di modificare positivamente il meccanismo di guarigione. Il loro impiego è attualmente molto diffuso, verosimilmente per due motivi: una relativa facilità di produzione e la possibilità di impiego su larga scala anche nell'ambito delle procedure a carattere estetico: parliamo del collagene e dell'acido ialuronico.

Il **collagene** con la sua struttura macromolecolare elicoidale a fibre compatte costituisce l'impalcatura del derma. In forma di feltro viene impiegato da anni per la medicazione delle ulcere con ottimi risultati. Con ancora maggior successo è stato utilizzato per circa un quarto di secolo in medicina estetica come filler riassorbibile per il trattamento di rughe e depressioni. La diffusione in Europa della BSE (encefalite spongiforme bovina) ha però drammaticamente abbattuto l'impiego del collagene, che era prevalentemente di origine estrattiva, derivato dal bovino. Al momento attuale però il substrato su cui si concentrano le maggiori aspettative in ambito rigenerativo è l'**acido ialuronico**. Si tratta

di un polisaccaride ubiquitario, non specie-specifico, che rappresenta il cuore dei GAG (GlucosAminoGlicani), macromolecole altamente idrofile che costituiscono la matrice extracellulare (la cosiddetta “sostanza fondamentale amorfa”) dei connettivi, in particolare del derma. La maggior parte delle cellule del corpo ha la capacità di sintetizzare acido ialuronico durante qualche fase del proprio ciclo vitale. Gli impieghi attuali dell’acido ialuronico sono molteplici. In forma fluida, adatta per iniezioni, è utilizzato prevalentemente in medicina estetica per correggere rughe e depressioni cutanee ma viene utilizzato con successo anche per prevenire le aderenze cicatriziali, specie nella chirurgia della mano; viene incorporato in garze per medicazioni di ulcere, ustioni e abrasioni e in creme e cosmetici antiaging; strutturato a formare un’impalcatura tridimensionale con funzioni di sostituto dermico, va a costituire la porzione più profonda di un tipo di pelle artificiale. L’acido ialuronico non funge da semplice substrato: la sua presenza crea un ambiente rigenerativo che riproduce le condizioni dello stato intrauterino, quando la guarigione di una ferita può avvenire senza cicatrice; stimola la formazione di tessuto di granulazione, la migrazione e la proliferazione dei fibroblasti, attiva la deposizione ordinata di fibre collagene, favorisce la neoangiogenesi, influenza positivamente la proliferazione dei cheratinociti; inoltre funge da inibitore dei radicali liberi e, come un setaccio molecolare, controlla il corretto fluire degli scambi d’informazioni tra le diverse popolazioni cellulari.

### *Terapie cellulari*

Le metodiche rigenerative più efficaci e affascinanti, anche per il grosso pubblico, sono certamente le terapie cellulari. In questo grande capitolo troviamo le più audaci innovazioni biotecnologiche, che non si limitano al potenziamento dei processi rigenerativi naturali ma si propongono l’autentica creazione di nuovo tessuto. I primi luoghi dove la cute umana è stata processata e coltivata, per dare una speranza ai grandi ustionati, sono le Banche della pelle, con gli annessi primi laboratori di **culture cellulari di epidermide umana**. L’esigenza di superare i limiti immunologici del trapianto non autologo, di disporre anche in urgenza di

quantità rilevanti di tessuto cutaneo, di poter utilizzare le terapie cellulari anche con finalità estetica e antiaging nel pieno rispetto delle regole dell'etica medica, ha stimolato l'industria biotecnologica ad elaborare proposte sempre più stimolanti: tra le più recenti, un ingegnoso kit monouso che consente di ottenere da una piccola biopsia cutanea, in meno di un'ora e in una struttura attrezzata anche solo per la piccola chirurgia, uno spray cellulare utilizzabile non solo per ustioni e abrasioni, ma anche per migliorare la qualità del colorito e la tessitura della pelle (**Recell**<sup>®</sup>). Un altro elegante sistema consente di elaborare, sempre partendo da una piccola biopsia cutanea, un filler personalizzato per il ringiovanimento cutaneo, costituito dagli stessi fibroblasti del paziente, espansi in cultura e in parte conservati in apposita "banca", per eventuali ulteriori trattamenti; la procedura necessita ovviamente non solo di una esecuzione scrupolosa ma anche di una rete di collegamenti perfetti tra il medico, cui è in carico il paziente e il laboratorio (**Isolagen**<sup>®</sup>). Il sogno di una "pelle artificiale" si sta molto avvicinando alla sua realizzazione grazie alla produzione dei **tessuti bioingegnerizzati**, straordinarie creazioni biotecnologiche nate dall'assemblaggio di cellule coltivate e substrati sintetizzati in laboratorio, a costituire un unicum sinergico, in cui si esaltano i pregi e si minimizzano i difetti delle due componenti. Siamo ancora molto lontani dalle aspettative dei molti pazienti che immaginano il chirurgo plastico in grado di sostituire una pelle malata o imperfetta con una splendida pelle creata su misura in laboratorio. Tuttavia le nuove proposte di sostituti cutanei elaborati dalla bioingegneria stanno trovando un impiego corrente nella riparazione delle grandi ustioni e delle ferite difficili e si profilano timidamente proposte più innovative, anche per la correzione di condizioni inestetiche.

Sempre nel campo delle terapie cellulari, è ormai prassi consolidata in chirurgia plastica l'impiego delle **cellule staminali adulte**, derivate dal tessuto adiposo sottocutaneo, per il trattamento di tutte le condizioni che necessitano di una sferzata proliferativa: dalle radiodermiti, alle cicatrici, al crono e fotoaging. Il tentativo di utilizzare le cellule adipose come autoinnesto è storia antica, costellata di insuccessi: è però solo grazie alle recenti osservazioni dei laboratori morfologici e al

perfezionamento delle tecniche di prelievo e di processazione del grasso, che si è giunti, del tutto recentemente, alla messa a punto di una tecnica efficace (*lipofilling*). Oggi l'impiego delle cellule autologhe staminali derivate dal tessuto adiposo consente di gestire con un minimo impegno operatorio condizioni cliniche un tempo affrontabili solo con grandi procedure chirurgiche.

Altro grande ambito delle applicazioni delle moderne tecnologie è la correzione delle stigmate dell'invecchiamento con la **minore invasività** e la **maggiore sicurezza** possibili. Tale finalità viene perseguita sostanzialmente con 3 diverse metodiche:

1. ablazione dell'epidermide, con l'obiettivo di ottenerne la rigenerazione a partire dalle creste interpapillari e dai fondi degli annessi;
2. denaturazione delle proteine del collagene, con l'obiettivo di ottenere in prima istanza l'accorciamento delle fibre (*shrinkage*) e in seconda istanza una neogenesi connettivale;
3. stimolazione aspecifica delle attività cellulari.

Le proposte della ricerca industriale sono numerose e svariate e non è facile orientarsi con sicurezza in un ambito, in cui alle conoscenze mediche caratteristiche della propria branca specialistica si devono affiancare robuste conoscenze di fisica medica applicata.

Segue una approfondita rassegna delle più recenti e significative applicazioni tecnologiche in Chirurgia Plastica, Ricostruttiva ed Estetica.

### ***LASER***

LASER è un acronimo per Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation e indica un fascio di fotoni, che corrono su linee parallele, in fase nel tempo e nello spazio, generati mediante stimolazione elettronica di una sostanza eccitabile (mezzo attivo); il risultato è un raggio di luce dotato di intensità elevatissima, propagazione retta e monocromaticità.

Un LASER è caratterizzato essenzialmente da 3 elementi:

- la fonte energetica
- il mezzo eccitabile (o “mezzo attivo”)
- la camera in cui ha luogo il processo di produzione fotonica.

Il raggio LASER, come qualsiasi altro raggio di luce, a contatto con un bersaglio può subire diversi destini: la riflessione, la trasmissione, la rifrazione, la dispersione, l’assorbimento.

In ambito medico, la ricerca si è concentrata sull’elaborazione di raggi LASER, che possano essere **assorbiti** selettivamente da alcune componenti bersaglio dei tessuti denominate **cromofori**.

L’effetto del LASER maggiormente sfruttato in Medicina è l’effetto termico: infatti, qualunque sia il LASER impiegato, il risultato è in ogni caso l’aumento della temperatura del cromoforo bersaglio.

L’emissione del raggio fotonico può essere *continua* o *intermittente*. A seconda della durata delle emissioni a intermittenza, i LASER intermittenti vengono definiti **pulsati** (tempo di emissione dell’ordine di minuti secondi), **ultrapulsati** (tempo di emissione dell’ordine dei microsecondi) e **Q-switched** (tempo di emissione dell’ordine dei nanosecondi).

A seconda del livello a cui il raggio fotonico emana la propria energia e della sua potenza si distinguono LASER **ablativi** e LASER **non ablativi**.

I LASER **ablativi** hanno come cromoforo l’acqua e il loro meccanismo d’azione è basato sull’eliminazione dell’epidermide (procedura di “resurfacing”). Con tale metodica è possibile eliminare le rughe facciali, aumentare il turgore cutaneo, eliminare le macchie senili. I LASER **non ablativi** sono finalizzati a cedere la propria energia al collagene dermico e sottocutaneo e possono agire con due diversi meccanismi a seconda della lunghezza d’onda (e quindi del cromoforo):

- Se il cromoforo è l’acqua si ottiene la denaturazione del collagene lasciando intatto lo strato corneo.
- Se il cromoforo è l’emoglobina si stimola la neocollagenogenesi attraverso il reclutamento delle piastrine, che liberano Fattori di



Crescita e innescano la cascata della risposta infiammatoria, in fondo alla quale si assiste alla sintesi di collagene

Negli ultimi anni sono stati elaborati LASER definiti “**frazionati**”, che in un certo senso colmano la lacuna esistente tra i laser ablativi e i non ablativi. In queste apparecchiature il fascio principale, ablativo, viene scomposto determinando un’emissione con modalità sequenziale o random, favorendo in questo modo minore accumulo di calore residuo. In tale modo è possibile ottenere la formazione di microcolonne di danno termico circondate da zone di tessuto sano, da cui inizia il processo di guarigione, consistente nell’eliminazione dei materiali denaturati e nell’innescare della cicatrizzazione. La procedura, definita “fototermolisi frazionata” (FP), sta riscuotendo un sempre maggiore successo, grazie sia al rapido tempo di guarigione (7-10 giorni), sia all’efficacia sulla neocollagenogenesi.

I LASER possono produrre altri effetti diversi da quelli termici. I LASER pulsati possono provocare effetti meccanici, attraverso un meccanismo definito di breakdown ottico, consistente nella generazione, all’interno di un liquido, di bolle di vapore in grado di produrre onde d’urto (effetto fotoacustico). Tale effetto può indurre una fotobiostimolazione e si ottiene per lo più con LASER a bassa potenza. Inoltre i LASER possono essere utilizzati per la loro azione fotochimica nella terapia fotodinamica (vedi oltre).

Elenchiamo di seguito i LASER di più comune impiego per il ringiovanimento:

### ***LASER CO<sub>2</sub>***

Lunghezza d’onda 10600 nm

Il resurfacing ablativo con CO<sub>2</sub> è il gold standard per l’invecchiamento cutaneo da esposizione solare e il più diffuso in modalità frazionata per il ringiovanimento del connettivo.

***LASER Erbium Yag*** (*Erbium: elemento metallico, YAG: sigla del cristallo di Yttrio Alluminio e Garnet*)

Lunghezza d'onda 2940 nm

LASER ablativo indicato in particolare per il resurfacing. L'affinità per l'acqua del laser Er:Yag è superiore a quella del laser CO<sub>2</sub>, per cui l'azione ablativa si esercita maggiormente negli strati più superficiali.

### ***LASER Erbium glass***

Lunghezza d'onda 1540-1550 nm, cromoforo l'acqua. Si utilizza in modalità frazionata per stimolare la formazione di neocollagene.

### ***Dye LASER***

Si tratta di una famiglia di LASER che utilizzano come mezzo attivo un liquido (dye) organico. Per motivi tecnici (evitare effetti di saturazione), il mezzo attivo liquido deve essere continuamente pompato da una flash lamp (da cui il termine Flash Pumped Dye LASER (FPDL) o da un Argon LASER. Le molecole dei liquidi che costituiscono il mezzo attivo possiedono un ampio numero di linee spettrali, ciascuna delle quali ha una gamma di frequenze molto più ampia di quella degli elementi gassosi. Di conseguenza, rispetto ai LASER che utilizzano come mezzo attivo un cristallo o un gas, i Dye LASER possono essere modulati ossia possono emettere lunghezze d'onda in una banda molto ampia.

Il Flash Pumped Dye LASER con lunghezza d'onda 585 nm, avente come cromoforo l'emoglobina e utilizzato quindi di regola per il trattamento delle malformazioni vascolari capillari a basso flusso (c.d. "voglia di vino Porto"), si è dimostrato capace di stimolare la produzione di collagene.

Oltre che il Dye LASER, anche altri LASER utilizzati elettivamente per il trattamento di altre condizioni si sono dimostrati efficaci nella stimolazione della neocollagenogenesi:

***LASER Potassio Titanil Fosfato (KTP)***, lunghezza d'onda 532 nm (indicato elettivamente per il trattamento dei capillari)

***LASER Alessandrite*** (gemma preziosa, del gruppo del crisoberillio), lunghezza d'onda 755 nm (indicato elettivamente per l'epilazione)

**LASER Nd:Yag** (sigla del cristallo di Yttrio Alluminio e Garnet (Nd:Y3Al5O12) “drogato” con Neodimio) Utilizzato elettivamente con lunghezza d’onda principale 1064 nm per il trattamento dei microvasi blu. Cromofori: melanina ed emoglobina, specie se collocate in profondità. La versione con lunghezza d’onda 1320 nm è stata la prima utilizzata con finalità non ablativa. Studi istologici dimostrerebbero che la neocollagenogenesi è indotta dai mediatori della cascata infiammatoria. Attualmente è poco utilizzato per la necessità di numerose sedute.

**LASER a diodi** (diodo=componente a due morsetti al cui interno vi è una giunzione positivo-negativo): a lunghezza d’onda 810 nm è indicato elettivamente per l’epilazione; a lunghezza d’onda 1450 nm ha effetti paragonabili a quelli del LASER Nd:Yag con lunghezza d’onda 1320 nm

**LASER FEL** (Free Electron Laser): sono LASER di nuova generazione, in cui gli elettroni che stimolano il mezzo attivo non sono legati né a molecole né ad atomi ma si muovono liberamente. Questi LASER sono in grado di emettere un’enorme gamma di lunghezze d’onda, sono modulabili ed estremamente selettivi. Grazie a queste caratteristiche sono stati impiegati con successo in ambito medico in Neurochirurgia e in Chirurgia Oculare. In ambito estetico vengono attualmente proposti soprattutto per effettuare la lipolisi del tessuto sottocutaneo senza danneggiare la cute soprastante e per il trattamento dell’acne. Per il ringiovanimento cutaneo vengono proposti con una lunghezza d’onda avente come target le proteine, in quanto in grado di denaturare i legami C-CH, O=C-CH, C-C-C, C-N-H.

### **LUCE PULSATA (*Intense Pulsed Light IPL*)**

I sistemi a luce pulsata sono sistemi di luce policromatica, ad alta energia non selettiva, non coerente, non collimata, con modalità di emissione in un ampio spettro che può variare da circa 300 a 1800 nm, ad impulsi singoli, doppi o tripli, di durata da 5 a 500 ms, con pause molto variabili (da 2 a 100 msec) tra gli impulsi. La sorgente luminosa di luce

pulsata utilizza una particolare lampada allo Xenon (elemento gassoso). Tramite un sistema di filtri al quarzo è possibile restringere la banda della radiazione in modo da colpire con discreta selettività diversi bersagli situati a diverse profondità nella cute. I sistemi a luce pulsata, pertanto, si basano sul principio della fototermodisi selettiva, pur se con una selettività di gran lunga inferiore a quella dei LASER.

Cromofori dell'IPL possono essere la melanina, l'emoglobina e l'acqua, pertanto viene utilizzata nel ringiovanimento del viso per il trattamento delle ipercromie e delle lesioni vascolari superficiali e per indurre un subsurfacing. Per le piccole rughe non è possibile individuare con certezza il target per la luce pulsata presente nella struttura dermo-epidermica: si provoca un generico riscaldamento del derma con successive modificazioni istologiche e biochimiche non sempre prevedibili e quindi non sempre standardizzabili, verosimilmente indotte dalla cascata dei mediatori dell'infiammazione. Oggettivamente il trattamento con IPL determina un miglioramento della tessitura della cute, con maggiore luminosità e levigatezza della pelle.

L'IPL viene frequentemente utilizzata in associazione con altri trattamenti.

### ***LED***

Il termine "LED" è un acronimo che sta per "Light Emitting Diode", ovvero "diodo che emette luce". I LED sono costituiti da una giunzione Positivo-Negativo realizzata con materiali in grado di emettere radiazioni luminose quando siano attraversati da una corrente elettrica (fenomeno di "elettroluminescenza"); il valore di tale corrente è compreso fra 10 e 30 mA. Tale conversione del potenziale elettrico in energia elettromagnetica, emessa sotto forma di fotoni, ha luogo senza un'apprezzabile produzione di calore.

I LED emettono luce monocromatica; però il fascio di luce, a differenza che nei LASER, non è collimato (assenza di monodirezionalità e tendenza alla divergenza).

I LED sono stati utilizzati dalla metà degli anni 70 come "biostimolatori" per la cura delle ulcere croniche e delle ferite difficili ma anche per il trattamento della cosiddetta "cellulite". E' verosimile che

l'effetto biologico dei LED sia da collegare ad una loro specifica azione sui citocromi e altri fotorecettori delle membrane cellulari.

Un sistema LED 590nm in modalità intermittente ha dimostrato una riduzione dell'attività delle collagenasi e un incremento della deposizione di collagene a livello del derma papillare; con le medesime modalità è in grado di ridurre le rughe periorculari e migliorare la tessitura cutanea; alla stessa lunghezza d'onda in modalità continua agisce elettivamente sul microcircolo, contribuendo a migliorare il trofismo cutaneo.

Lunghezze d'onda superiori ai 580-590 nm vengono assorbite intensamente da parte dell'emoglobina ossidata e possono quindi essere impiegate per correggere le iperpigmentazioni dovute ad eventuali depositi di Emoglobina.

La luce rossa a 633 nm stimolerebbe i fibroblasti a produrre collagene ed elastina. Il LED 670 nm pare in grado di condizionare l'espressione genica di alcune componenti della membrana basale quali integrine e laminine.

La luce blu a 880 nm indurrebbe la produzione di collagene tipo I, riorganizzazione della matrice extracellulare aumento del turnover e del contenuto in VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) dei cheratinociti.

L'applicazione di LED viene proposta sia prima che dopo un trattamento con LASER ablativo per favorire la guarigione.

Le diverse lunghezze d'onda vengono frequentemente impiegate in associazione ad altri trattamenti.

Il trattamento a 633 nm viene proposto associato all'applicazione di peeling, per diminuire la barriera cutanea e di aminoacidi, acido ialuronico e antiossidanti.

Il trattamento a 880 nm viene proposto in associazione all'applicazione di TGFbeta che amplifica l'assorbimento dei fotoni e agisce di per sé come stimolante cellulare..

Nonostante le interessanti premesse scientifiche, al momento i risultati dei trattamenti con i LED sono però di modesta entità e si ottengono ripetendo numerose sedute.

## ***TERAPIA FOTODINAMICA***

La Terapia Fotodinamica (PDT) consiste nell'applicazione sulla cute di una sostanza fotosensibilizzante e nella successiva irradiazione con un fascio di fotoni. Gli elementi che entrano in gioco nel suo meccanismo d'azione sono 3: la sostanza fotosensibilizzante, la luce e l'Ossigeno presente nei tessuti. Ogni sostanza fotosensibilizzante riconosce una particolare lunghezza d'onda, in grado di modificarne la struttura elettronica, così da passare da uno stato di quiescenza ad uno stato di eccitazione; in prossimità di una molecola di Ossigeno, il fotosensibilizzante eccitato trasferisce la propria energia all'Ossigeno, che passa così a sua volta allo stato eccitato. Si innesca pertanto una sorta di reazione a catena che porta alla distruzione delle cellule bersaglio. L'identità delle cellule bersaglio è determinata dalle caratteristiche del fotosensibilizzante e della luce impiegata.

La PDT, utilizzata per la prima volta nel 1913 è in uso dal 1980 come "terapia di 3° livello" dei tumori epiteliali.

Recentemente la PDT si è affiancata alle altre procedure per il ringiovanimento cutaneo. Le proposte dei vari Autori non sono univoche e pertanto esistono diversi protocolli. Per quanto riguarda la sorgente luminosa, si utilizzano sia i LED che la Luce Pulsata e il LASER Pulsato 595 nm. Per quanto riguarda il fotosensibilizzante, si usa in genere l'acido amino levulinico (5-ALA cloruro) o metil-amino-levulinico (MAL cloruro), in forma di crema applicata alcune ore prima del trattamento.

È verosimile che il meccanismo d'azione della PDT nel ringiovanimento del viso sia da correlare in parte ad una risposta immunitaria aspecifica, in parte all'effetto peeling, in parte ad una neocollagenogenesi; è stato altresì dimostrato l'aumento del contenuto di acido ialuronico e di fibre elastiche.

L'assorbimento della sostanza fotosensibilizzante può essere favorito da un pretrattamento consistente in un lieve peeling, chimico o meccanico.

Uno dei vantaggi della PDT è un suo benefico effetto anche nell'eliminazione selettiva di eventuali focolai iniziali di neoplasie epiteliali.

### **RADIOFREQUENZE**

Le radiofrequenze (RF) sono onde elettromagnetiche non ionizzanti con frequenza da 100.000 Hz a centinaia di milioni di Hz. Le lunghezze d'onda variano da 100 km (a 3 kHz) a 1 mm (a 300 GHz). Come tutte le correnti elettriche, consistono in flussi di elettroni di un atomo verso gli orbitali di un atomo adiacente. Se gli elettroni nel loro flusso incontrano una resistenza generano calore secondo la legge di Ohm, ossia in quantità direttamente proporzionale all'intensità della corrente, all'impedenza del mezzo attraversato e al tempo: la cute è dotata di maggiore impedenza rispetto a vasi e nervi e offre quindi una maggiore resistenza al passaggio della corrente.

Numerosi sono gli impieghi in ambito sanitario di queste radiazioni. La diatermia cioè il riscaldamento di tessuti superficiali sfruttando l'effetto termico delle radiofrequenze (marconiterapia) o delle microonde (radarterapia) è sicuramente l'impiego più comune. La **marconiterapia** è utilizzata soprattutto in fisioterapia per il trattamento di forme morbose a carico delle ossa e dei muscoli, del tipo artropatie, miositi, nevralgie, ecc.

La **radarterapia** è anch'essa utilizzata in fisioterapia per riscaldare i tessuti biologici esposti a un campo elettromagnetico con frequenze del tipo microonde (cioè fino a 300 MHz). Ulteriori usi sanitari delle radiofrequenze sono l'**ipertermia**, impiegata come coadiuvante in alcuni protocolli terapeutici dei tumori e nel riscaldamento rapido di sangue e tessuti in occasione di trapianti d'organo. Infine le radiofrequenze vengono impiegate nella diagnostica per immagini (la risonanza magnetica nucleare impiega radiofrequenze di particolare frequenza in campi magnetici statici). Le RF impiegate in medicina estetica variano tra i 550 kHz e gli 880 kHz.

La generazione di calore nel derma ha luogo a circa 4 mm di profondità nel caso di 6MHz. A questa frequenza viene modificata la

conformazione delle proteine di membrana ossia i *gap junctional intercellular communication* (GJIC) che regolano i flussi intra ed extracellulari: le cellule diventano pertanto “porose” (fenomeno di “**elettroporazione**”, che viene sfruttato per stimolare il metabolismo cellulare e favorire l’assorbimento di eventuali sostanze chimiche che vengano somministrate) Il riscaldamento del collagene a 60-65°C provoca la rottura dei legami intramolecolari sensibili all’effetto della temperatura e determina una **modificazione della struttura delle fibrille**, che diventano glomerulari, con collasso della molecola e quindi contrazione stereoscopica a 360°C (a causa del diverso orientamento delle fibrille collagene). Al risultato immediato dovuto a tale retrazione tridimensionale consegue una fase di **neogenesi connettivale** che si prolunga per numerosi mesi fino a giungere ad un risultato stabile.

Il calore generato dalle RF può essere utilizzato con tecnologia frazionata anche per effettuare lievi ablazioni epidermiche e resurfacing cutaneo; l’energia, che diffonde in forma conica dalla superficie verso la profondità, determina un’ablazione più ristretta sulla superficie cutanea allargandosi invece verso la profondità, fino a 450 micron nel derma. Pare essere la soluzione ottimale per soggetti con pelle scura, in quanto il riscaldamento non dipende da una fonte di luce e quindi la melanina non è il target del raggio.

I circuiti utilizzati (ossia la via di flusso degli elettroni) si dividono in bipolari e monopolari.

Nei **bipolari** i due elettrodi, quello attivo e quello di ritorno, sono collocati sui due lati di una pinza che viene posizionata sulla cute. Nei **monopolari** il paziente è parte integrante del circuito ed è necessario quindi il posizionamento di una piastra di ritorno. All’inevitabile reazione infiammatoria postrattamento segue un recupero molto rapido (48-72 ore), anche se può residuare qualche minima crosticina se si utilizza anche la modalità resurfacing. Alcune Aziende associano nella medesima piattaforma RF mono e bipolari, nonché altre sorgenti di energia, allo scopo di offrire all’operatore uno spettro molto ampio di possibilità con un solo strumento (IPL, LASER a varia lunghezza d’onda, luce a InfraRossi, pompe aspiranti per stimolare la circolazione cutanea). Del



tutto recentemente è stato introdotto sul mercato un sistema ad emissione di RF definito “**tripolare**”, in cui gli elettrodi attivi variano da 3 a 6 e lavorano ad una potenza molto bassa. Questa nuova tecnologia si propone come un miglioramento delle versioni monopolari e bipolari in quanto sarebbe in grado di focalizzare l’energia elettrica a diverse profondità, a seconda delle esigenze. Sarebbe pertanto in grado di agire anche sul tessuto sottocutaneo, provocando la lisi selettiva degli adipociti, a causa della maggiore resistenza elettrica di questi ultimi rispetto ad altri tessuti.

### **TECAR®**

Si tratta di un’apparecchiatura elettromedicale impiegata abitualmente in fisioterapia per il trattamento di condizioni infiammatorie dei tessuti profondi quali contratture muscolari, tendiniti, postumi di interventi ortopedici; del tutto recentemente ne viene proposto l’impiego anche per il ringiovanimento del volto. La TECAR, acronimo di “Trasferimento Energetico CAPacitivo e Resistivo”, è basata sul principio fisico del condensatore. Consiste in una radiofrequenza a 0,485 MHz applicata in modo alternato mediante un circuito monopolare. L’oscillazione della polarità elettrica tra l’elettrodo attivo e l’elettrodo di ritorno (piastra neutra) provoca uno spostamento alternato delle particelle ioniche presenti nei tessuti inducendo le cosiddette correnti di spostamento; queste particelle interagiscono per attrito con i tessuti a maggior impedenza: non vi è cessione diretta di energia o calore dalla macchina al paziente, ma solo lo sviluppo di energia termica nei tessuti per l’attrito tra ioni e tessuti. Maggiore è la tensione (ossia la differenza di potenziale ossia il voltaggio) applicata all’elettrodo, maggiore è il movimento elettrolitico, maggiore è l’incremento della temperatura nel tessuto trattato; tuttavia l’intensità delle correnti di spostamento è indipendente dall’aspetto resistivo del tessuto, perché è connessa alla forza di attrazione esercitata dall’elettrodo attivo, che viene impostata dal generatore: nell’area di richiamo sottostante l’elettrodo l’intensità della corrente risulta dunque costante e, di conseguenza, costante è anche la temperatura generata. Il trattamento con TECAR è controindicato nei portatori di pace-maker e in gravidanza. Particolari cautele

nell'applicazione devono essere prese nei confronti di soggetti con alterazioni delle sensibilità termica e dolorifica. Non è necessario raffreddare la parte trattata.

### **GLI ULTRASUONI**

Il denominatore comune di queste macchine è la capacità di somministrare **energia per via transcutanea**. L'energia maggiormente utilizzata attualmente a questo proposito, per la sua selettività nei confronti del tessuto adiposo, è l'ultrasonica. Gli **ultrasuoni (US)** sono onde elastiche, la cui frequenza è superiore a 20 kHz.

Nell'attraversare un mezzo l'onda sonora incontra una resistenza, che viene misurata all'**impedenza acustica**, grandezza direttamente proporzionale alla velocità dell'onda e alla densità del mezzo; all'aumentare dell'impedenza aumenta il rilascio locale di energia. In realtà nei tessuti biologici la temperatura non aumenta proporzionalmente all'energia ultrasonica assorbita, ma si stabilizza per effetto dei fenomeni di convezione e diffusione assicurati dalla circolazione del sangue.

Gli effetti non termici sono tre:

1. **cavitazione**: consiste nella formazione di microbolle gassose che collassando (implodono) liberando una notevole energia sotto forma di onde d'urto;
2. **azione micromeccanica**: consiste nella formazione di flussi all'interno dei fluidi biologici, corrispondenti a microspostamenti e fenomeni di torsione prodotti su molecole e cellule quando queste vengono investite dal fronte d'onda;
3. **effetto chimico**: gli effetti termici, di cavitazione e meccanici concorrono alla rottura delle pareti cellulari, liberandone il contenuto.

In effetti gli **ultrasuoni ad alta frequenza** (1-3 MHz) agiscono stimolando il linfodrenaggio e migliorando la permeabilità delle cellule, facilitando il ricambio intercellulare e favorendo la circolazione del sangue a seguito della pressione meccanica esercitata sui tessuti. Viceversa gli **ultrasuoni a bassa frequenza** (30-40 kHz) determinano

soprattutto fenomeni di cavitazione e vengono pertanto utilizzati per distruggere le cellule adipose.

L'utilizzo degli ultrasuoni (US) per la lisi controllata e selettiva degli adipociti può avvenire in maniera invasiva/chirurgica o non invasiva/esterna. Il metodo esterno, (o **lipolisi esterna**), utilizzato nella pratica della medicina estetica, consiste nell'applicazione sulla cute di sonde di emissione di US, che, attraverso un gel di conduzione, arrivano e agiscono selettivamente nel tessuto adiposo.

A seconda del tipo di emissione degli ultrasuoni si distingue un **metodo focalizzato** e uno **non-focalizzato**.

La **focalizzazione** aumenta con la frequenza mentre al diminuire della frequenza aumenta la divergenza. L'apparecchiatura attualmente in commercio funzionante con metodo focalizzato agirebbe solo per effetto cavitazione e non per effetto termico, grazie all'emissione degli US con modalità pulsata e non continua, distruggendo selettivamente gli adipociti senza distruggere altre strutture. Tale tipo di macchina emette onde ultrasonore a una frequenza di  $200 \pm 30$  kHz e una potenza di  $17,5$  W/cm<sup>2</sup> ed è destinata all'esclusivo uso medico. La capacità di **concentrare l'effetto lipolitico del fascio di US in profondità** consentirebbe di agire sui depositi adiposi profondi localizzati del tessuto sottocutaneo, ottenendo quindi un autentico rimodellamento della silhouette.

Sul **metodo non-focalizzato** si basano invece i dispositivi destinati al mercato estetico non medico; emetterebbero tutti ultrasuoni di frequenza fino a 40 kHz e potenza da 1 a 3 W/cm<sup>2</sup> e agirebbero sia per cavitazione sia per effetto termico: sono pertanto in grado di provocare sia necrosi cellulare sia incremento dell'attività metabolica determinando quindi sia una lipolisi superficiale sia un miglioramento della cosiddetta "cellulite".

Esistono non poche controindicazioni all'uso sicuro degli ultrasuoni: in particolare devono essere esclusi tutti i soggetti portatori di malattie croniche, specie se metaboliche, positivi ad HIV e ogni tipo di malattia epatica, in trattamento con farmaci, specie se liposolubili. Altrettanto cauta deve essere l'applicazione degli US sulle aree soprastanti gli organi parenchimatosi: pertanto l'impiego di questa tecnologia sull'addome e

sulla regione lombare è da considerare a rischio, a meno che il pannicolo adiposo sia di spessore nettamente superiore alla profondità d'azione del fascio ultrasonoro; del tutto vietata ne è l'applicazione sul torace e sul distretto testa-collo. L'applicazione esterna di ultrasuoni a basse (36-41 KHz) o alte (3 MHz) frequenze può essere implementata dalla preventiva infiltrazione del tessuto sottocutaneo con soluzioni acquose (**ILCUS, idrolipoclasia ultrasonica**) e/o con farmaci utilizzati in mesoterapia o con fosfatidilcolina, potenziando così l'azione degli US con un'azione farmacologica.

### ***ALTRE TECNOLOGIE***

Per contrastare gli effetti dell'invecchiamento del viso è stata proposta una serie di metodiche complementari, che vengono raggruppate sotto il termine di “**fisioterapia estetica**”. In questo ambito si utilizzano varie attrezzature, mediate dai trattamenti per il corpo, il cui fine è quello di ridurre la contrazione della muscolatura mimica, stimolare la vascolarizzazione, aumentare la temperatura locale, aumentare l'ossigenazione, stimolare meccanicamente l'attività dei fibroblasti.

Anche l'**elettroporazione** può contribuire a migliorare il trofismo dei tessuti cutanei. Questa metodica consiste nell'applicazione di impulsi elettrici, in grado di determinare sulle pareti cellulari la formazione transitoria di pori (“canali acquosi” o “elettropori”), attraverso cui è possibile veicolare sostanze chimiche, in grado di influenzare le attività della cellula, ma che in condizioni ordinarie non sarebbero in grado di superare la barriera della membrana cellulare. La formazione di questi elettropori avviene in un tempo successivo alla induzione dell'impulso elettrico consentendo così il passaggio di molecole anche di grandi dimensioni. Tali canali si manterranno per un periodo direttamente proporzionale alla lunghezza d'onda dell'impulso stesso, da pochi secondi a qualche minuto.

La **microdermoabrasione**, versione “soft” della tradizionale dermoabrasione meccanica, consente di effettuare in modo molto delicato,

non invasivo, un peeling meccanico, con cui si eliminano le piccole imperfezioni superficiali e si stimolano le funzioni del derma. Consiste in un getto di cristalli di corindone implementato da un sistema di aspirazione.

Il **needling** consiste nella stimolazione del derma mediante numerosi microaghi, lunghi da 0,15 a 1,5 mm a seconda della sede anatomica e delle indicazioni, di diametro 0,25 mm, disposti su un cilindro rotante, azionato a mano e passato più volte sulla cute. Il principio della procedura consiste nella stimolazione dei fibroblasti, che migrano nelle microferite indotte dall'inserimento degli aghi, producendo nuovo collagene. Si innesca anche una neoangiogenesi. Contribuisce allo stimolo proliferativi, oltre che la microlesione dermica, anche la stimolazione dei recettori nervosi cutanei. Il trattamento viene completato con l'applicazione di prodotti ad azione rivitalizzante (in genere vitamina C ed acido retinoico). Residua un arrossamento della cute che permane per circa 4-6 giorni e gradatamente svanisce senza formazione di crosticine.

### **References**

1. Mordon S, Begu S, Buys B, Tourne-Peteilh C, Devoisselle JM Study of platelet behaviour in vivo after endothelial stimulation with laser irradiation using fluorescence intravital videomicroscopy and PEGylated liposome staining. *Microvasc Res* 2002; 64 (2): 316-325.
2. Fitzpatrick RE Rostan EF Marchell N Collagen tightening induced by carbon dioxide laser versus erbium: YAG laser. *Laser Surg Med* 2000; 27(5): 395-403
3. Hantash BM, Cedi VP, Sudireddy V, Struck SK, Herron GS, Chan KF Laser-induced transepidermal elimination of dermal content by fractional photohermolysis. *J Biomed Opt* 2006; 11(4): 041115.
4. Zelickson BD, Kilmer SI, Bernstein E, et al. Pulsed dye laser therapy for sun damaged skin. *Lasers Surg Med* 1999; 25: 229-226.
5. Taylor MB Prokopenko I Slit-face comparison of radiofrequency versus long-pulse Nd:Yag treatment of facial laxity. *J Cosmet Laser Ther* 2006; 8: 17-22.

6. F.J.Duarte (Ed.) Tunable LASER Applications, 2nd edition, CRC Press New York 2009
7. Liu M, Li YH, Wu Y et al. Efficiency of intense pulsed light on freckles, café-au-lait spots and seborrheic keratosis. *Chi J Dermatol* 2007; 40: 337-339.
8. Hedelund L, Due E, Bjerring P, Wulf HC, Haedersdal M Skin rejuvenation using intense pulsed light: a randomized controlled split-face trial with blinded response evaluation. *Arch Dermatol* 2006; 142(8): 985-990.
9. Svelto O. L'opinione del fisico sulla fotobiomodulazione. *Hi tech Dermo* 2007; 4: 49-50.
10. Whelan HT et al. The nASA light emitting diode medical program progress in space flight and terrestrial application. *Space Tech &Appl Int'l forum* 2000; 504: 37-43.
11. Karu TI, Pyatibrat LV, Kalendo GS. Photobiological modulation of cell attachment via cytochrome c oxidase. *Photochem Photobiol Sci* 2004; 3(2): 211-216.
12. ELLs JT et al. Mitochondrial signal transduction in a accelerated wound and retinal healing by near-infrared light. *Therapy Mitochondrion* 2004; 4: 559-564.
13. Weiss RA et al. Clinical trial of a novel non thermal Led array for reversal of photoaging: clinical, histologic and surface profilometric results. *Laser Surg med* 2005; 36: 85-91.
14. Whelan HT Effect of NASA light emitting diode irradiation on molecular changes for wound healing. *J Clin Laser med Surg* 2003; 21(2): 67-74.
15. Trelles M et al Combined visible light and infrared light emitting diode (Led) therapy enhances wound healing after laser ablative resurfacing of photodamaged skin. *Laser Applic* 2006; 21: 165-175.
16. Belmontesi M, Massirone A Fotobiomodulazione. Un approccio innovativo con Led a luce rossa e idrogel reticolati. *Agorà* 2008; 1: 35-37.
17. Ratto MC, Polimeni A, Metalla M. Trattare e prevenire l'invecchiamento cutaneo. Trattamento sinergico con luce invisibile a LED 880nm, pregnenolone e TGFβ. *Hi tech Dermo* 2009; 1: 43-49.
18. Meyer-Betz F. Untersuchungen über die biologische (photodynamische) Wirkung des Hämatoporphyrins und andere Derivate des Blut- und Gallenfarbstoffs. *Dtsch Arch Klin Med* 1913; 112: 476-503.
19. Dougherty TJ. Hematoporphyrin derivative for detection and treatment of cancer. *J Surg Oncol* 1980; 15(3): 209-210.

20. Ruiz-Rodriguez R, Lopez-Rodriguez L: Nonablative skin resurfacing: the role of PDT. *J Drugs Dermatol* 2006;5(8): 756- 762.
21. Dover JS, Bhatia AC, Stewart B, Arndt KA. Topical 5- aminole-vulinic acid combined with intense pulsed light in the treatment of photoaging. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1247-1252.
22. Alexiades-Armenakas MR, Geronimus RG. Laser-mediated photodynamic therapy of actinic keratosis. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1313-1320.
23. Fink-Puches R, Soyer HP, Hofer A, et al. Long-term followup and histological changes of superficial nonmelanoma skin cancers treated with topical ALA-PDT. *Arch Dermatol* 1998; 134: 821-826.
24. Ruiz-Rodriguez R, Sanz-Sanchez T, Cordoba S. Photodynamic Photorejuvenation. *Dermatol Surg* 2002; 28:742-744.
25. Zelickson B, Kist D, Bernstein E, Brown D, Ksenzenko S, Burns J, Kilmer S, Mehregan D, Pope K Histologic and ultrastructural evaluation of the effects of a radiofrequency based non-ablative dermal remodelling device. *Lasers Surg Med* 2003; (suppl 15):116.
26. Hruza G, Taub AF, Collier SL, Mulholland SR. Skin rejuvenation and wrinkle reduction using a fractional radiofrequency system. *J Drugs Dermatol* 2009; 8(3): 259-265.
27. Sadick NS, Alexiades-Armenakas M, Bitter P Jr, Hruza G, Mulholland RS. Enhanced full-face skin rejuvenation using synchronous intense pulsed optical and conducted bipolar radiofrequency energy (ELOS): introducing selective radiophotothermolysis. *J Drugs Dermatol* 2005; 4(2): 181-186.
28. Hansen B Skin Tightening and Cellulite Reduction Obtainable with TriPollar RF Technology. *European Aesthetic Buyers Guide Autumn 2007; 2, [www.euroabg.com](http://www.euroabg.com)*
29. Faga A. Body silhouette and body fat distribution. In: Cachexia and wasting: a modern approach. Springer-Verlag Italia, 2006, pp.23-30.
30. Curri SB, Merlen JF. Microvascular disorders of adipose tissue. *J Mal Vasc* 1986; 11(3): 303-309.
31. Merlen JF, Curri SB. Anatomicopathological causes of cellulite. *J Mal Vasc.* 1984; 9, Suppl A: 53-54.
32. Teitelbaum SA, Burns JL, Kubota J, Matsuda H, Otto MJ, Shirakabe Y, Suzuki Y, Brown SA. Noninvasive body contouring by focused ultrasound: safety and efficacy of the contour i device in a multicenter, controlled, clinical study. *Plast Reconstr Surg.* 2007; 120(3): 779- 790.

33. Sadick N, Sorhaindo L. The radiofrequency frontier: a review of radiofrequency and combined radiofrequency pulsed-light technology in aesthetic medicine. *Laser Surg Med* 2004; 34(2) :91-97.
34. Kinney BM. External fatty tissue massage (the “endermologie” and “silhouette” procedures). Plastic surgery educational foundation data committee. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100(7): 1903-1904.
35. Sadick NS, Makino Y. Selective electro-thermolysis in aesthetic medicine: a review. *Facial Plast Surg*. 2005; 21(2): 131-138.
36. Legge 4 gennaio 1990, n. 1. Disciplina dell’attività di estetista.5 gennaio 1990, n. 4.