

Progress in Neuroscience

For specialists in:

NEUROLOGY

NEUROSURGERY

NEURORADIOLOGY

NEUROONCOLOGY

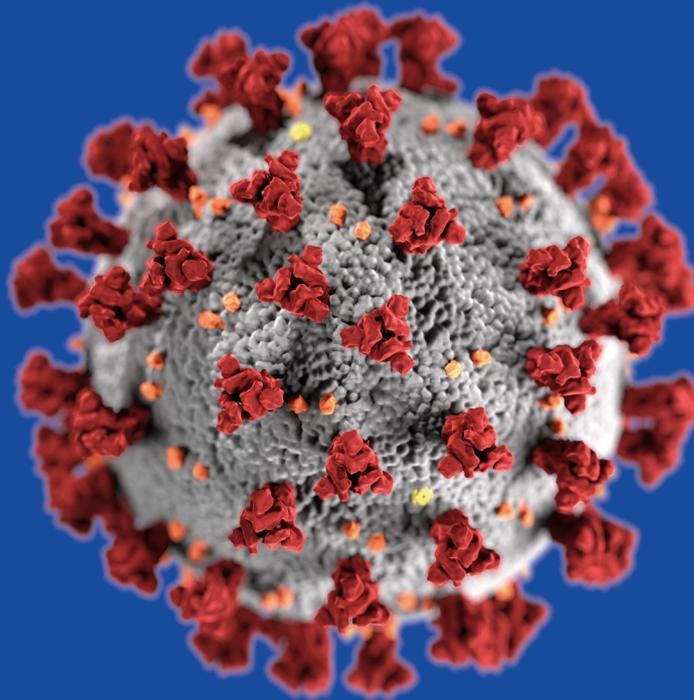
NEUROPATHOLOGY

NEUROANAESTHESIA

NEUROREHABILITATION

and related disciplines

An interdisciplinary journal



Topics
Suppl. 1

2020


Official Journal

COVID-19:
il valore della prospettiva asimmetrica

ISSN 2240-5127 (print), 2240-5135 (online)

Authorized by the Tribunale in Trento, 11 maggio 2011 - Registration: Registro della Stampa n. 18 and Registro degli Operatori di Comunicazione (ROC) n. 3810 - *Quarterly* -

www.progressneuroscience.com

€ 20,00

Progress in Neuroscience



An interdisciplinary journal

ISSN 2240-5127 (*print*) ISSN 2240-5135 (*online*)
TOPICS Suppl. 1, 2020
ISBN 978-88-8041-128-4

INDICE

☐ NEUROTOPICS

■ COVID-19: IL VALORE DELLA PROSPETTIVA ASIMMETRICA

☐ Editoriale

- 5 COVID-19: il valore della prospettiva
asimmetrica
B. Zanotti, A. Vecchio, D. Consoli

☐ Articoli originali

- 9 Linee guida inerenti il problema della diluizione
del COVID-19 nell'aria
e il controllo del contagio

Dalla pratica al modello predittivo
P.B. Pascolo, C. Berzuini

- 23 La chiamarono "Spagnola": ma venne dal mare
Un promemoria che non andava dimenticato
A. Nataloni, B. Zanotti

☐ Addendum

- 31 Confinamento (lockdown) della ragione?

COVID-19: il valore della prospettiva asimmetrica

A cura di
BRUNO ZANOTTI
DOMENICO CONSOLI



“Barbieri all’aperto”. Attività pubbliche venivano tenute all’aperto per ostacolare la diffusione della malattia durante l’epidemia di influenza “Spagnola” (1918-1920) (*Università della California, Berkeley, 1919*).

Editoriale**□ COVID-19: il valore della prospettiva asimmetrica**

B. ZANOTTI, A. VECCHIO*, D. CONSOLI**

*Unità di Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale "C. Poma", Azienda Socio-Sanitaria Territoriale (ASST), Mantova*** Neurologia, Presidio Ospedaliero "G. Jazzolino", Vibo Valentia**** Presidente SNO Service*

Una battuta che circola in questo periodo di pandemia 2020 è che “esistono più virologi che infettati”. Sep-pure susciti un sorriso amaro è però vero che, quoti-dianamente, a tutti i livelli (istituzionali e professio-nali) e su tutti i mass-media, “stiamo subendo anche un pesante contagio informativo, una *infodemia*”^(3,13). A fronte però di questo dilagante riverbero di infor-mazioni, è stato rilevato che l’indice di leggibilità^a, “cioè capire quanto esso possa essere compreso dai destinatari”⁽³⁾ su quanto ci viene propinato è decisa-mente basso. I documenti ufficiali inerenti il COVID-19 diffusi dal Governo, dall’Istituto Superiore di Sa-nità e dalla Protezione Civile hanno un indice di leg-gibilità del 40%, ritenuto dagli esperti del settore as-sai basso⁽³⁾. Ma anche le maggiori testate giornalisti-che pare non riescano a fare di meglio: si attestano al 50%⁽³⁾. Probabilmente troppi tecnicismi che sovente nascondono poca conoscenza della materia.

D’altra parte ci deve essere la convinzione che lascia-re il campo a chi dà il balletto macabro delle cifre e usa solo slogan ad effetto, esasperando l’informazio-ne (“guerra”, “pandemia” “killer invisibile”, ecc.), si-gnifica concedere, in modo neanche troppo striscian-te, che in questa situazione “emergenziale” “tutto è ammesso e ogni misura adottata è digeribile, o ad-dirittura univoca, indipendentemente da quanto dra-stica sia. Oggi tolleriamo limitazioni alla nostra liber-

tà e alla nostra privacy che, in condizioni di “pace”, non avremmo certamente accettato”⁽³⁾.

Da questo ne discende quindi che si ha bisogno anco-ra, e forse sempre più, di una nuova angolazione per analizzare quanto è sotto gli occhi di tutti e, spesso, si vuole far passare come il sentore comune. Il rigore scientifico ed il metodo deduttivo-induttivo, da Ari-stotele a Galileo, passando per Archimede, non deve essere sacrificato in nome della “*Communis opinio*” (non sempre sinonimo di verità e giustizia).

Il Prof. Marco Leonardi, insigne cattedratico di Neu-roradiologia, prematuramente scomparso, anche già Presidente della SNO (Società Neuroscienze Ospeda-

^a Un indice di leggibilità è una formula matematica che attra-verso un calcolo statistico è in grado di predire la reale diffi-coltà di un testo in base a una scala predefinita di valori. Un indice di leggibilità tarato sulla lingua italiana è quello di Gulpease. Prodotto nel 1988 nell’ambito delle ricerche del GULP (Gruppo Universitario Linguistico Pedagogico, Seminario di Scienze dell’Educazione dell’Università degli Studi di Roma “La Sapienza”), si basa su rilevazioni raccolte in un decennio, dal 1986 al 1987 dalle cattedre di Filosofia del linguaggio e di Pedagogia dell’Istituto di Filosofia. Nell’in-dice di Gulpease si considerano due variabili linguistiche: la lunghezza della parola e la lunghezza della frase rispetto al numero delle lettere. L’indice è completato dalla valutazione del vocabolario comune utilizzato nel testo, ovvero la ‘noto-rietà’ dei singoli termini utilizzati.

liere, 1991-1993) era solito insegnare ai suoi allievi che quando una visione alla lastra di un esame radiologico sembra porre delle difficoltà interpretative rispetto alla clinica, bisogna “cambiare visuale”, allontanarsi dalla lastra stessa o addirittura capovolgere la. Un approccio diverso, vedere l’immagine da lontano, andando in modo controintuitivo, per meglio focalizzare l’insieme o il porsi in un percorso logico asimmetrico può essere fonte di una migliore interpretazione della realtà.

È quindi anche compito nostro rammentarci e far rammentare ciò che sembra essere del tutto dimenticato in questa schizofrenia esistenziale.

Il portale dell’epidemiologia per la sanità pubblica, a cura dell’Istituto Superiore di Sanità riporta, per la stagione influenzale 2019-2020, “che si arriva ad attribuire mediamente 8.000 decessi per influenza e le sue complicanze ogni anno in Italia”⁽⁴⁾.

D’altra parte, studi che hanno analizzato le oltre 30 ultime stagioni influenzali hanno rilevato che le morti in eccesso sono state in media 3 per 100.000 abitanti (range: 0-38) per polmonite e influenza e 18 per 100.000 per altre cause (range: 0-107). L’influenza stagionale ha causato circa 57.243 morti per polmonite ed influenza (media 1.789 per stagione) e 318.806 per altre cause (media 9.963 per stagione)⁽⁷⁾.

Il maggior numero di morti in eccesso è stato riscontrato per la stagione pandemica del 1969-1970. Durante le stagioni epidemiche, la maggior parte dei decessi correlati all’influenza a livello nazionale (84%) si è verificata in persone con 65 anni di età, per polmonite ed influenza ed altre cause; al contrario, durante la stagione pandemica dell’influenza A (sottotipo H3N2) del 1969-1970, i decessi colpiscono notevolmente tutte le fasce d’età, in particolare il gruppo 45-64 anni. Il numero di morti in eccesso per altre cause durante la stagione pandemica influenzale A (H3N2) è stato da 1 a 9 volte superiore in Italia rispetto ad altri Paesi europei (Francia, Inghilterra e Galles), nei Paesi del Nord America (Stati Uniti, Canada) e nei Paesi asiatici (Giappone, Australia)⁽⁷⁾.

Dati sostanzialmente confermati da altri studi. Rossano et al. riportano, per il periodo 2013-2017, un eccesso di decessi di 7.027, 20.259, 15.801 e 24.981 attribuibili alle epidemie di influenza nel 2013/14, 2014/15, 2015/16 e 2016/17, rispettivamente. Il tasso medio annuo di eccesso di mortalità per 100.000 variava da 11,6 a 41,2, con la maggior parte dei decessi associati all’influenza all’anno registrati tra gli anziani. Tuttavia, anche i bambini di età inferiore ai 5 anni hanno riportato un tasso di mortalità in eccesso, attri-

buibile all’influenza rilevante nelle stagioni 2014/15 e 2016/17 (rispettivamente 1,05/100.000 e 1,54/100.000)⁽⁸⁾.

Circa 100 anni fa, nel 1918 e negli anni seguenti, l’umanità è stata interessata dalla cosiddetta “influenza Spagnola” (ma avrebbe dovuto chiamarsi “Statunitense”). È stato stimato che, fra il 1918 ed il 1919, la Spagnola causò almeno 50 milioni di morti in tutto il mondo (25 milioni in più rispetto quelli causati dall’HIV: Human Immunodeficiency Virus fino ad ora). Nel 2005 nei laboratori dei *Centers for Disease Control and Protection* di Atlanta (USA) i ricercatori hanno ricreato il virus dell’influenza del 1918⁽¹¹⁾. I ricercatori hanno trovato che questo virus, già nelle prime 24 ore, decuplicava la carica virale ed uccideva il 100% dei topo usati per l’esperimento e nei loro polmoni vi erano 40.000 volte più virus di quelli che ci si attendeva (mentre la cosiddetta influenza “normale” non uccide i topi)⁽¹¹⁾.

Il fatto che si possa ricreare in laboratorio anche virus pericolosi ha alimentato, e non poco, un atteggiamento complottista sulla potenziale fuga di virus, manipolati (*gain-on-function*). Che fughe di materiale infettante dai laboratori, in varie epoche, ci sia stato pare documentato, ma il virologo Daniel R. Perez (Direttore del Gruppo di lavoro che ha studiato il virus H7N1, il virus dell’influenza aviaria) ha sostenuto che: “*Un medico, un’infermiera o una persona che faccia acquisti in un mercato di animali vivi sono molto più a rischio di infettarsi di uno scienziato in un laboratorio*”⁽⁹⁾.

Timothy P. Sheahan e Ralph S. Baric, nel 2018, sostenevano che “Nonostante le migliori intenzioni, uno dei maggiori rischi della politica di biosicurezza è il superamento involontario che limita la nostra comprensione della biologia delle malattie infettive emergenti (*Emerging Infectious Diseases*: EIDs) e impedisce lo sviluppo di contromisure che potrebbero limitare o prevenire future pandemie”⁽¹⁰⁾.

Va da sé che in quest’ottica bisogna avere fiducia nella scienza. Ma noi, in Italia, siamo in grado di accogliere questa sfida?

Secondo Silvio Garattini, nel nostro Paese abbiamo per ogni 1.000 lavoratori circa 2-3 ricercatori rispetto ai 4-5 della media dei paesi europei⁽²⁾. Se ci spostiamo dal versante accademico a quello industriale, i dati non appaiono più confortanti: per ogni 1.000 lavoratori abbiamo in Italia 2,6 ricercatori, mentre se ne rilevano 3,3 in Spagna, 4,8 nel Regno Unito, 7,4 in Germania e 8,8 in Francia⁽²⁾. Calcolata sul prodotto interno lordo in Italia, la ricerca pubblica e privata

<h1 style="margin: 0;">L'INFLUENZA</h1> <p style="margin: 0;">Comincia con mal di capo, brividi di freddo e febbre.</p> <p style="margin: 0;">Quando non vi siano altre complicazioni, non e' malattia grave e la febbre cessa in due o tre giorni.</p> <p style="margin: 0;">Se la febbre seguita o ritorna, forse significa che e' grave POLMONITE.</p> <p style="margin: 0;">Appena il paziente si sente male deve essere messo a letto in una camera separata, e non deve assolutamente alzarsi per qualsiasi motivo.</p> <p style="margin: 0;">Si chiami subito un Dottore.</p> <p style="margin: 0;">Noi urgentemente suggeriamo ai MALATI di andare all'ospedale appena si sentono male.</p> <p style="margin: 0;">ROCHESTER HEALTH BUREAU JOSEPH ROBY, M. D., Acting Health Officer</p>	<h1 style="margin: 0;">INFLUENZA</h1> <p style="margin: 0;">Begins with Headache Chilly Sensations and Fever</p> <p style="margin: 0;">When uncomplicated it is not a serious disease and fever goes down in two or three days.</p> <p style="margin: 0;">If fever persists or returns it probably means a most serious PNEUMONIA.</p> <p style="margin: 0;">When first taken sick, patients must be put to bed in a room by themselves and must not get up for anything. Send for a doctor right away.</p> <p style="margin: 0;">We urgently advise patients to go to a hospital in the early stage.</p> <p style="margin: 0;">ROCHESTER HEALTH BUREAU JOSEPH ROBY, M. D., Acting Health Officer</p>
--	--

Figura 1. Pandemia "Spagnola". Locandine informano i cittadini sui comportamenti da adottare in caso di malattia durante la pandemia nel 1918-20 (US National Library of Medicine, National Institutes of Health).

rappresenta, complessivamente, circa l'1,2%, contro circa il doppio della Francia e oltre il triplo della Germania⁽²⁾. La sintesi è che "la scienza non è in grado di risolvere tutti i problemi dell'umanità, certo. Ma una delle questioni più gravi che la pandemia da COVID-19 ha evidenziato è la drammatica carenza di cultura scientifica sia nella popolazione in generale sia nelle élite politiche che stanno gestendo l'emergenza. Questo dovrebbe farci decisamente cambiare rotta, a partire dalla scuola, dove le basi del pensiero razionale e scientifico andrebbero valorizzate e insegnate sin da bambini"⁽²⁾.

D'altra parte la pandemia "Spagnola" ha impiegato anni per diffondersi, mentre COVID-19, pure essendo meno virulento, qualche mese. Questo, è innegabile, è anche prodotto della globalizzazione. "La nostra specie ha colonizzato la Terra grazie allo sviluppo culturale e tecnologico, che ci consente di dare risposte molto rapide agli imput socio-ambientali. Questa velocità di reazione ci ha resi una specie particolarmente invasiva e, soprattutto, ci ha dato una chiara sensazione di onnipotenza. Ma la stessa tecnologia che ci consente di arrivare da una parte all'altra

del globo in poche ore, oggi rivela tutta la sua debolezza. Perché spostandoci così tanto e così in fretta, portiamo con noi anche un bagaglio impercettibile: virus e agenti patogeni. La velocità che abbiamo inseguito e che ci rende così fieri oggi rivela tutta la nostra fragilità"⁽³⁾.

Da questo ne deriva che non si è dato sufficiente ruolo all'influenza della globalizzazione dei cambiamenti ambientali sulle conseguenze dirette sulla nostra salute, come la comparsa di malattie infettive, e questo legame non è affatto presente nei programmi per lo sviluppo sostenibile⁽¹⁾. A livello scientifico vi è maggiore attenzione a rilevare interazioni fra cambiamento dell'ambiente e salute umana. La mortalità e la morbilità derivano, sempre più, da eventi meteorologici estremi, le malattie respiratorie spesso sono legate agli inquinanti atmosferici e la diffusione di malattie avviene attraverso vettori⁽¹²⁾.

Ma già oltre dieci anni fa c'era chi ha messo in guardia la possibilità che i cambiamenti ambientali (multifattoriali) possano influenzare l'insorgenza di malattie infettive con l'evidenza scientifica di causa effetto fra biodiversità e malattie infettive⁽⁵⁾.

L'importanza di questa interazioni fra stato di salute del pianeta e riverbero sull'uomo è stata focalizzata anche da Papa Francesco nella sua Enciclica *Laudato Si'* del 2015⁽⁶⁾.

L'*infodemia* è particolarmente recettiva in chi fa fatica, per limiti culturali, ad accedere a canali istituzionali e scientifici e capirne il linguaggio e verificarne la veridicità⁽³⁾.

Questa ignoranza culturale può portare, come ha portato, ad eccessi rigoristi che arrivano alla delazione del presunto untore, all'uso dei droni ed elicotteri contro runner solitari su spiagge deserte ed a incongruenze logiche rimarchevoli (non puoi passeggiare in montagna o nei parchi, da solo), alla prescrizione di divieti e privazioni delle libertà che, oltre che essere illogiche, contrastano contro il rigore scientifico ed il buonsenso. Appare quindi logico che l'unica possibilità di rendere tutti immuni dal virus della disinformazione è quello di "investire massicciamente sulla scuola". In questi giorni si è spesso imputato, anche legittimamente, che i tagli alla sanità in questi ultimi decenni hanno prodotto una seria difficoltà gestionale nella pandemia, ma poco si è detto "che anche i tagli alla scuola e all'università hanno giocato, purtroppo, un ruolo cruciale nel creare la situazione di emergenza più grave del dopoguerra"⁽³⁾.

La percezione però che si ha nella disamina dei comunicati e delle attività di chi questa urgenza la gestisce è che l'unica risposta che si è data è stata la chiusura delle scuole almeno fino a settembre, dando generici consigli per il remote learning, basato sul volontariato degli insegnanti e creando una ulteriore disparità sociale fra chi ha i device ed un collegamento internet full e chi invece ne è sprovvisto. Par tacere, non essendo il nostro settore di ricerca, su alcune scelte, che stanno producendo tali e tanti danni in campo economico, che rischiano di diventare molto più deflagranti rispetto allo stesso COVID-19.

La Dichiarazione d'Indipendenza degli Stati Uniti d'America enuncia, fra i diritti fondamentali degli uomini, "*la ricerca della Felicità*", e questa, poco dopo, associa "*Felicità*" a "*Sicurezza*".

Molti, troppi, ci stanno dando saggi consigli paternalistici, ma forse non serve scomodare Shakespeare per ritenere che, spesso, lo stolto si crede saggio.

□ BIBLIOGRAFIA

1. Di Marco M et al. Sviluppo sostenibile e rischio pandemie. *MicroMega* 2020; 3: 28-38.
2. Garattini S. Solo la scienza ci può salvare. *MicroMega* 2020; 3: 19-27.
3. Grandi N, Piovan A. Coronavirs un contagio (anche) informativo. *MicroMega* 2020;3: 39-48.
4. Istituto Superiore di Sanità. Mortalità per influenza. Disponibile su: www.epicentro.iss.it/influenza/sorveglianza-mortalita-influenza [visualizzato il 15 marzo 2020].
5. Keesing F, Belden LK, Daszak P, Dobson A, Harvell CD, Holt RD et al. Impacts of biodiversity on the emergence and transmission of infectious diseases. *Nature* 2010; 468 (7324): 647-652.
6. Papa Francesco. Lettera Enciclica *Laudato Si'*. Sulla cura della casa comune. Libreria Editrice Vaticana, Roma, 2015.
7. Rizzo C, Bella A, Viboud C, Simonsen L, Miller MA, Rota MC et al. Trends for influenza-related deaths during pandemic and epidemic seasons, Italy, 1969-2001. *Emerg Infect Dis* 2007; 13 (5): 694-699.
8. Rosano A, Bella A, Gesualdo F, Acampora A, Pezzotti P, Marchetti S et al. Investigating the impact of influenza on excess mortality in all ages in Italy during recent seasons (2013/14-2016/17 seasons). *Int J Infect Dis* 2019; 88: 127-134.
9. Sandal M. Virus in laboratorio tra rischi e benefici. *Le Scienze* 2020; 5: 35-39.
10. Sheahan TP, Baric RS. Is regulation preventing the development of therapeutics that may prevent future coronavirus pandemics? *Future Virol* 2018; 13 (3): 143-146.
11. Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, Zeng H, Solorzano A, Swaine DE et al. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science* 2005; 310 (5745): 77-80.
12. Watts N, Amann M, Ayeb-Karlsson S, Belesova K, Bouley T, Boykoff M et al. The Lancet Countdown on health and climate change: from 25 years of inaction to a global transformation for public health. *Lancet* 2018; 391 (10120): 581-630.
13. World Health Organization. Novel Coronavirus(2019-nCoV). Situation Report 13, data as reported by 2 February 2020 [cited 2020, March 31]. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200202-sitrep-13-ncov-v3.pdf>

Articolo originale

□ **Linee guida inerenti il problema della diluizione del COVID-19 nell'aria e il controllo del contagio** *Dalla pratica al modello predittivo*

P.B. PASCOLO, C. BERZUINI*

Professore Onorario, già Ordinario di Bioingegneria Industriale, Università degli Studi di Udine, Direttore del Dipartimento di Bioingegneria, CISM, Udine, Italia

** Research Professor in Biostatistics, Centre for Biostatistics, Institute of Population Health, Manchester University, United Kingdom*

RIASSUNTO: *Il presente lavoro, frutto di una collaborazione fra le Università di Udine e di Manchester (United Kingdom), ha come obiettivi: fornire strumenti utili agli enti pubblici per favorire la riduzione della trasmissione dell'attuale COVID-19 e di eventuali e non auspicabili pandemie future; proporre linee di ricerca e modalità di raccolta coordinata di dati che portino a progressi nella diagnosi, prognosi, terapia e gestione delle sindromi causate da virus, nonché all'individuazione di determinanti territoriali della malattia.*

PAROLE CHIAVE: *Analisi dati, COVID-19, Linee guida, Raccolta dati.*

SUMMARY: *The present paper, the result of a collaboration between the Universities of Udine (Italy) and Manchester (United Kingdom), indicates strategies of intervention to reduce the spread and mortality of the current COVID-19 (and other possibly future) pandemics. It also proposes guidelines for a concerted collection and analysis of pandemic and hospital data, towards development of better prognostic and treatment strategies for COVID-19, and identification of determinants of disease, both at individual and environmental level.*

KEY WORDS: *Data analysis, COVID-19, Guidelines, Data collection.*

□ **INTRODUZIONE**

Il Corona Virus 2019 (COVID-19) è ovunque: pandemia. È riduttivo pensarne la diffusione solo in termini di contagio tra soggetto e soggetto.

La malattia da COVID-19 si è rivelata nel dicembre 2019 (o forse prima), nella città cinese di Wuhan. Il virus è stato trasportato da un Paese a un altro attra-

versando i continenti, presumibilmente lungo rotte turistico-commerciali.

Per la maggior parte delle persone le conseguenze dell'infezione sono alcuni giorni di disagio. Per una minoranza della popolazione il virus si trasforma in una grande minaccia. Nel caso di individui più sfortunati, COVID-19 conduce rapidamente allo shock settico, all'acidosi metabolica e alla coagulazione intravasco-

Corrispondenza: Prof. Paolo B. Pascolo, Centro Internazionale di Scienze Meccaniche (CISM), piazza Garibaldi 18, 33100 Udine (UD), e-mail: paolo.pascolo@gmail.com

Progress in Neuroscience 2020; Suppl. 1: 9-21.

ISSN: 2240-5127 (print) 2240-5135 (online)

Articolo ricevuto in Redazione in data: 30 aprile 2020.

“COVID-19: Il valore della prospettiva asimmetrica”, a cura di Bruno Zanotti e Domenico Consoli. ISBN: 978-88-8041-128-4
Copyright © 2020 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italy. All rights reserved. www.progressneuroscience.com

lare disseminata o alla sindrome da ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome), quindi alla morte.

L'individuo vulnerabile ha ben pochi mezzi per proteggersi. Il distanziamento sociale è un mezzo. Indossare qualche forma di barriera al virus è un'altra. La consapevolezza della minaccia e un accordo sulle misure di protezione sarebbero dunque in grado di bloccare il virus, il COVID-19 oggi o altri nel futuro. Tuttavia vi sono ulteriori condizionamenti che determinano la trasmissione del virus.

Consideriamo ora il diverso comportamento dei diversi stati e delle diverse misure da essi adottate.

In alcune regioni l'epidemia è dilagata. In altre è stata, in una certa misura, contenuta. Potremmo considerare il COVID-19 come un "grande esperimento della natura" in grado di insegnarci qualche cosa del nostro organismo, del nostro ambiente, della direzione in cui si muovono le società, delle criticità di determinate strutture politico-economiche e dei relativi apparati burocratici per riorganizzare la ricerca verso nuovi traguardi farmacologici e un nuovo accordo tra le società e l'ambiente.

Mentre scriviamo si assiste a un'attività frenetica della pubblicistica scientifica mondiale (PubMed: 24 aprile 2020, 6.421 articoli; 26 aprile 2020, 7.044 articoli; migliaia di Autori presenti nella COVID-19 research community su ResearchGate⁽⁶⁾), ma, come si può facilmente osservare dagli articoli, il focus è poco concentrato sul problema del contenimento della diffusione e sulle cure, o sulla "ricerca di base" che, per sua natura, prevedere tempi lunghi, bensì verso orizzonti in buona parte accademici.

Le informazioni essenziali erano note da tempo. Il primo caso accertato d'infezione da Coronavirus in Cina risale al 17 novembre 2019, ma già l'8 dicembre il governo di Pechino aveva informato l'Organizzazione Mondiale della Sanità, mentre le caratteristiche anomale di questa infezione, rispetto ai già noti coronavirus, sono state annunciate il 27 dicembre 2019 e definite tra gennaio e i primi di febbraio 2020.

I cinesi hanno sequenziato il virus, ma anche gli europei. Il 2 febbraio 2020 l'Istituto Pasteur francese annuncia di aver sequenziato il genoma intero del coronavirus "2019-nCoV", conosciuto anche come "Coronavirus cinese" o "virus di Wuhan". Anzitempo l'epidemia era stata dichiarata un'emergenza sanitaria pubblica di interesse internazionale dall'Organizzazione Mondiale della Sanità il 30 gennaio 2020: COVID-19 Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) Global research and innovation forum⁽¹³⁾.

Di fronte a questo allarme, una quota non trascurabi-

le della letteratura scientifica si è mossa in modo scoordinato.

Sul fronte dell'informazione pubblica esperti e non esperti hanno affollato la carta stampata e i media televisivi con una varietà di messaggi che presto sono diventati formule stereotipate. Sperimentazione, vaccino, distanziamento sociale, restiamo a casa, sono diventate quasi un intercalare a corredo di diatribe sull'uso e sull'efficacia delle mascherine mescolata a previsioni di disastri economici.

Verso la fine di febbraio 2020, in tutto il mondo, scienziati e politici avrebbero dovuto fare tesoro dell'esperienza cinese. Avrebbero dovuto essere valutate le strategie di contenimento dei virus, non adottare solo il mero dispositivo del "distanziamento sociale". Non ci si è sforzati di indagare con metodi di analisi statistica appropriati⁽¹⁻³⁾ sulle cause e concause dello svolgersi della pandemia e del suo impatto sui singoli individui e sulla società. Si è abbastanza trascurata la ricerca delle determinanti ambientali dell'epidemia, con particolare attenzione al ruolo delle fonti di inquinamento e della qualità dell'aria^(5,7,8,12). Infine, non si è fatto un uso adeguato dei dati osservazionali generati dalla gestione dei pazienti per uno studio 'precoce' inerente le varie ipotesi terapeutiche relative al COVID-19.

□ CONTENIMENTO DELLA PANDEMIA

Per molti Paesi le prime cose che saltano agli occhi quando si leggono le direttive dei governi sono le frettolose decisioni per il contenimento dell'epidemia.

Osserviamo l'esempio italiano primo paese occidentale ad essere coinvolto nella pandemia. L'Italia all'inizio della pandemia si è trovata impreparata, anche a causa dei tagli operati negli anni precedenti al comparto sanitario nel quale, per altro, si sono privilegiate politiche di carattere immobiliare piuttosto che aumento del personale sanitario e delle attrezzature.

All'inizio della pandemia il numero di posti letto per terapia intensiva era pari a 3 per 1.000 abitanti, mentre la Svizzera ne contava 6,5 per 1.000 abitanti e la Germania 8.

L'indebolita struttura sanitaria italiana, nonostante le indubbie eccellenze dovute a singoli operatori, è stata aggravata da decisioni a dir poco sorprendenti per il contenimento dell'epidemia.

Ne elenchiamo alcune.

Il *distanziamento sociale* previsto nello spazio di 1 m è una di queste. Negli Stati Uniti tale distanziamento

è fissato a 1,8 m. Se la pandemia è la stessa perché ci sono due numeri diversi? Vedremo in seguito che questi due numeri sono stati stabiliti senza un meditato criterio.

Riguardo ai *dispositivi di protezione* all'inizio della pandemia non si insisteva sulla mascherina se non in casi specifici. La ragione sembra essere stata l'incapacità di garantirsi una scorta adeguata.

Confinamento: tutti a casa con l'opzione di poter uscire nelle vicinanze della propria abitazione con cani, per fare la spesa, per prendere il quotidiano. In questo caso è sorprendente che gli orari dei supermercati, ove la gente si rivolge per il cibo, siano stati contratti, il che ovviamente ha prodotto assembramenti.

Il confinamento ha coinvolto anche la libertà di culto, nonostante le chiese per le loro dimensioni possano agevolmente organizzarsi nel rispetto della sicurezza (vedi anche parte successiva: "Diluizione").

Questo sommariamente il caso italiano. Ma se allarghiamo lo sguardo alla sola Europa constatiamo diversità sostanziali nelle decisioni politiche. Per esempio, in Austria e in Slovenia non c'è stata la proibizione di passeggiare nei boschi purché si attui l'attività motoria in solitaria. In Italia prima, nessuna attività motoria, poi non ci si doveva distanziare più di 500 m dalla propria abitazione, indipendentemente dal livello di urbanizzazione, chissà se a breve uscirà una nuova direttiva.

Il quadro è più complesso e investe la qualità dell'aria respirata nel suo insieme, dalle polveri sottili agli impianti di climatizzazione/riscaldamento centralizzati.

□ DILUIZIONE

Pare che l'aspetto della diluizione nell'aria sia stato poco o per niente trattato, in ogni caso sottovalutato e affrontato con le norme di contenimento elencate più sopra. Il principio: l'adagio "io resto a casa" non è stata una soluzione razionale perché "io resto a casa" rischia di trasformarsi in depressione economica, inducendo una ben peggiore pandemia, la miseria.

La maggior parte dei virus studiati ha un diametro tra 20 e 300 nanometri (nm). Alcuni filovirus arrivano fino ad una lunghezza totale a 1.400 nm, con diametro di circa 80 nm. Nel caso del COVID-19, sappiamo che ha un diametro di circa 100 nm (come dire un millesimo del diametro di un capello). Esprimendo il diametro in micron (0,1 micron, o micrometri) appare immediatamente evidente che il virus rimane so-

speso in aria e viene trasportato per convezione naturale, poiché ha una dimensione ben inferiore anche delle polveri sottili classificate PM_{2,5}. Sotto si confronta un corona virus ad una polvere sottile tipo PM₁₀. Per polvere sottile si intende un insieme eterogeneo di particelle solide e liquide che, a causa delle ridotte dimensioni, tende a rimanere sospesa in aria (le PM₁₀ hanno diametro aerologico inferiore ai 10 micron) e dove le singole particelle sono molto diverse tra loro per dimensione, forma, composizione chimica e processo di formazione. Il virus è 100 volte più piccolo. Lo starnuto, al centro di specifici consigli di comportamento, anche se eseguito nel cavo del braccio, è fonte di diffusione. Uno starnuto può influenzare i moti convettivi fino a 7-8 m di distanza (direzione principale). Per inciso è stata notata una correlazione tra la quantità di polveri sottili presenti in un'areale, che diventano veicolo di trasporto del virus, e i soggetti positivi al Coronavirus. In vari testi^(5,7,8,12) è descritto il ruolo del particolato atmosferico quale vettore di trasporto per molti contaminanti chimici e biologici, inclusi i virus. Il particolato atmosferico può permettere al virus di rimanere nell'aria in condizioni di nuocere per lunghi periodi, dell'ordine di ore o giorni.

Ad aggravare la diffusione, o per meglio dire mantenere in aria il virus, c'è l'andirivieni di veicoli sulle strade, con pochi o, nel caso degli autobus, durante il lockdown, senza passeggeri. Quelle quantità di virus che si depositano a terra e che con gran dispendio di mezzi dovrebbero essere eliminati - in proposito si ricordano le imponenti disinfezioni operate a Wuhan e in Sud-Corea - sono invece rimessi sistematicamente in circolo aereo per effetto volvente dalle ruote, in specie da quelle posteriori ove in prossimità delle stesse si ha la formazione di particolato a causa degli scarichi. Le citate disinfezioni, in via indiretta, contribuiscono invece alla sanificazione dell'aria circostante grazie al processo di nebulizzazione dei disinfettanti, che in parte si disperdono per via convettiva.

□ DISTANZIAMENTO

La nostra analisi inizia dal "distanziamento" proposto dai governi, uno o due metri che siano. Chi ha indicato questi numeri è evidentemente qualcuno - o più - che trascura i fenomeni convettivi nei fluidi gassosi o non si è mai occupato di moti browniani - mobilità incessante e disordinata dei costituenti il fluido -, non si è mai occupato di polveri sottili e del loro ordine di

grandezza, ma subisce il fascino delle facili formule matematiche, dell'apparente autorità del numero. È bastata una formuletta di fisica delle scuole secondarie per ripararsi dietro all'asserzione 1 m ovvero al semplice calcolo balistico di un proietto, nel vuoto, in condizioni di emissione orizzontale, sottoposto al campo gravitazionale terrestre. Il modello sopra citato, come è noto, produce un moto parabolico del proietto stesso. L'applicazione al caso dello starnuto non è del tutto congrua⁽¹¹⁾. Può valere nel caso di uno starnuto solo per le macro goccioline emesse; le dimensioni - diametri medi - delle goccioline sono le più svariate, anche inferiori alle polveri sottili classiche PM10. Quella del calcolo balistico, dunque, è una formula che non ha senso se applicata al respiro o allo starnuto, ove l'emissione può contare su particelle disaggregate confrontabili con PM2,5. Con queste dimensioni i moti convettivi, e la velocità media del flusso d'aria giocano il ruolo determinante nella diffusione. È perciò necessario un cambio di modello. Si possono invocare personaggi noti come Gauss, Coulomb, ma anche Newton o Archimede o un po' di termodinamica.

I moti convettivi sono presenti sempre a causa delle differenze locali di temperatura dei fluidi. Anche il corpo umano origina moti convettivi: il respiro e l'aria circostante il volto hanno una temperatura di 36,5 °C e quindi hanno una densità minore rispetto all'aria circostante. Si ha perciò la "spinta di Archimede", il fluido sale e non scende come la balistica lascerebbe intendere. Poiché è meno "denso" del fluido che lo circonda, che è più freddo, esso alimenta ulteriormente i moti convettivi e può avvolgere chi è a distanza di 1 o 2 m. Ne deriva che la distanza di sicurezza non è 1 o 2 m ma molto di più. Abbiamo ricordato Gauss, Coulomb o Newton perché anche le loro formule sono sugli stessi testi scolastici da cui è tratto il modello balistico. Le loro formule che si basano sul volume e sulla superficie della sfera, ci dicono indirettamente che la diluizione nell'aria è proporzionale al cubo, mentre il fronte di contatto, ovvero la superficie, dipende dal quadrato della distanza. Il flusso d'aria emesso ha una direzione preferenziale, perciò, definendo come fattore di carica virale il fronte di propagazione del virus e la sua diluizione invece in termini volumetrici, riteniamo adeguata una distanza dell'ordine di 4 m. Per un "distanziamento" inferiore si ritiene necessario adottare idonee mascherine (vedi anche parte successiva: "Mascherine e occhiali").

□ TEMPO DI DILUIZIONE E QUALITÀ DELL'ARIA

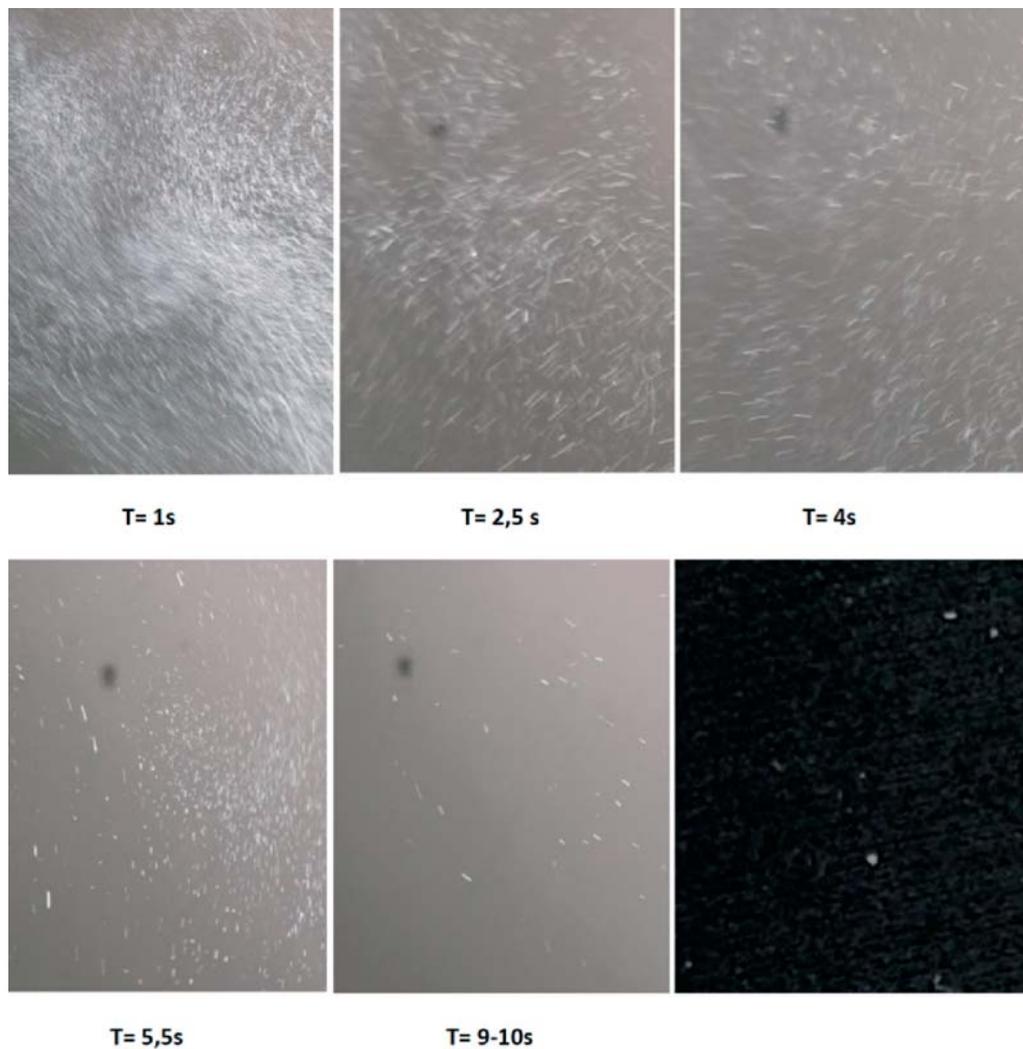
Nel presente lavoro si è anche analizzato con estrema facilità, senza ricorrere a modelli sofisticati né a sperimentazioni con i laser, quanto tempo occorra ad un pulviscolo per disperdersi in aria libera, in assenza di vento.

L'esperimento: parallelamente ad uno sfondo, a 0,25 m dallo stesso, è stata posta una fonte luminosa che proietta un fascio di 0,1 m di raggio. È stato disperso, lungo un fascio luminoso, un nuvolo di particelle di circa 0,1 mm di diametro e sono state scattate fotografie ad intervalli regolari. Il tempo di esposizione utilizzato dall'apparecchiatura fotografica è stato 1/125 s. La prova è stata ripetuta 10 volte. Il tempo medio di diluizione è risultato essere di 9 s.

La Figura 1, non in scala, mostra una sequenza fotografica tipo di dispersione - o diluizione - del pulviscolo nell'ambiente. L'ultima immagine della figura rappresenta il deposito avvenuto, per effetto elettrostatico, su di un panno nero (particolare) posto verticalmente. Ne consegue che il trasporto del pulviscolo, e conseguentemente del virus, può avvenire attraverso gli indumenti o la superficie esterna della mascherina. Inoltre, è anche stata osservata una forte associazione tra gravità delle epidemie e la qualità dell'aria^(5,7,8,12). Il numero di ricoveri per COVID-19 è fortemente correlato al livello di inquinamento atmosferico, e in particolare con il livello di particolato PM10. Per rendersene conto è sufficiente sovrapporre le relative rappresentazioni cartografiche. Il particolato, come abbiamo sottolineato agisce come *carrier* (favorendo il trasporto del virus) e come *boost* (potenziando la cascata infiammatoria). Non è un caso che l'Organizzazione Mondiale della Sanità abbia stimato che il numero dei morti con patologie polmonari, cardiovascolari e cerebrali dovute all'inquinamento è dell'ordine di alcuni milioni per anno. Un soggetto già debilitato da uno stato patologico cronico indotto dalle polveri ambientali trova meno difese se sottoposto ad una aggressione di tipo infettivo^(5,8). La duplice azione delle polveri sottili - *carrier* e *boost* - sicuramente è condizionata dalla tipologia di polvere sottile prevalente in un determinato aerale, che può essere più o meno "confortevole" per i virus.

Le considerazioni precedenti fanno ritenere che al distanziamento sociale di 4 m, andrebbero aggiunti altri comportamenti: non si condividano nell'immediatezza spazi precedentemente occupati da altri soggetti, ci si assicuri che siano trascorsi almeno 10 s. Ciò vale non solo nei luoghi chiusi come supermercati o

Figura 1. Sequenza temporale: dispersione di pulviscolo in aria e deposito elettrostatico su tessuti.



altro, ma anche all'aperto. Un ruolo decisivo su un'adeguata distanza di sicurezza è giocato dalla qualità dei dispositivi di protezione.

Altri aspetti che influiscono sulla qualità dell'aria respirata sono gli impianti di condizionamento e climatizzazione nelle Residenze Sanitarie Assistite (RSA), negli ospedali, nei condomini, grandi magazzini, ecc. Per non parlare delle condizioni atmosferiche, quali temperatura ed umidità (nebbia).

□ MASCHERINA E OCCHIALI

La mascherina limita la formazione di moti convettivi e limita la strada alle possibili emissioni, in funzione delle caratteristiche del materiale di cui è composta. Quindi non è completamente sicura, solo può ridurre il distanziamento qui proposto. Esistono vari

tipi di mascherine, ed è necessario prevedere quelle a effetto "bidirezionale". La mascherina deve proteggere chi non ha il virus, ma anche evitare la formazione di "nuvole" cariche di virus da parte dell'individuo positivo, sintomatico o asintomatico che sia. A questo proposito varrebbe la pena di suggerire anche l'uso degli occhiali poiché l'occhio rappresenta una porta di ingresso del virus.

A proposito di mascherine vale la pena visitare il sito del Ministero della Salute^a che rimanda al sito dell'UNI (Ente nazionale di unificazione, un'associazione privata che elabora e pubblica norme tecniche per tutti i settori industriali, commerciali e del terziario)

^a Ministero della Salute. Mascherine, le norme tecniche per la produzione. In: http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?menu=notizie&id=4361 (visionato il 27 aprile 2020).

ove si legge: “Mascherine filtranti: al via una nuova prassi sui metodi di prova e valutazione di conformità. La Giunta Esecutiva UNI ha approvato lo scorso 22 aprile l'avvio dei lavori di elaborazione di un progetto nuovo di prassi di riferimento (UNI/PdR) che fornisce le linee guida su requisiti, metodi di prova e valutazione di conformità delle mascherine filtranti - art. 16 del Decreto ‘Cura Italia’ - e che nel mese di maggio, a Milano, si terrà la riunione insediativa del Tavolo costituito da esperti del Politecnico di Torino e del sistema UNI”^b. Le date indicate, rispetto all'avvio della pandemia (vedi *Introduzione*) si commentano da sé.

□ “RESTARE A CASA”

E PERTINENZE COMUNI NEGLI EDIFICI

Casa, quale casa? Se si hanno come riferimento ville mono-bifamigliari il distanziamento sociale ha una sua efficacia: stando a casa non si trasporta il virus. Ma è vera la stessa cosa negli agglomerati urbani, nelle palazzine o nei palazzi a più piani? La risposta è no! In genere le pertinenze comuni: vani scale, garage, cantine, ascensori, sono i luoghi ove c'è poco ricambio d'aria, ovvero poco se non nulla diluizione dell'aria; è sufficiente un soggetto positivo per garantire la presenza del virus e aumentare il rischio di contagio per tutti gli inquilini. Stare in casa 24 ore su 24 produce accumulo nell'abitazione, che si riversa nei vani scale ogni qualvolta si apre la porta. Per non parlare dell'ascensore che per sua natura è praticamente sempre chiuso o degli impianti di climatizzazione centralizzati dove il ricambio d'aria è risibile, per effetto del ricircolo forzato.

Un provvedimento ragionato dovrebbe avere sempre come focus la diluizione: arieggiare i locali verso l'esterno, porte degli stabili aperte, poco uso degli ascensori, lasciandoli a disposizione solo per chi ne ha estrema necessità. Sul restare a casa gli Autori hanno altre perplessità. Se un inconsapevole positivo asintomatico sta a casa produce accumulo, se va a farsi una passeggiata, purché munito di mascherina, e mantiene distanze adeguate da altri che incrocia, attiva un processo di diluizione anziché di accumulo, e con ciò riduce i rischi complessivi di contagio.

^b UNI. Mascherine filtranti “generiche”: in arrivo i requisiti di sicurezza e qualità. Giovedì, 23 Aprile 2020. In: https://www.uni.com/index.php?option=com_content&view=article&id=9338:mascherine-filtranti-al-via-una-nuova-prassi-sui-metodi-di-prova-e-valutazione-di-conformita&catid=171:istituzionale&Itemid=2612 (visionato il 27 aprile 2020).

Non ci sono perciò controindicazioni nel muoversi da soli in aria aperta, ma, casomai, si deve mantenere una distanza non inferiore a 4 m dagli altri individui ed evitare di possibilmente di incrociarli. Questo vuol dire che la mano pubblica dovrebbe porre della segnaletica provvisoria sui marciapiedi in modo che funzionino possibilmente a senso unico.

Tenere le persone in condominio, senza adottare misure drastiche il favore della diluizione, non risolve il problema, semmai lo amplifica. Troviamo dunque inadeguato e, come si è visto, dannoso il confinamento coatto degli anziani nei luoghi caratterizzati da ricircolo d'aria come le RSA, proprio perché nella trasmissione del virus sono complici gli impianti.

□ SOGGETTI A RISCHIO

La casistica ormai è solida. Le persone a rischio non sono genericamente anziani, ma coloro che hanno patologie pregresse o in atto, come pazienti oncologici, pazienti immunosoppressi, pazienti reumatici o diabetici, pazienti con malattie pre-esistenti come asma e malattie cardiache. I servizi sanitari nazionali, nei loro data-base, hanno già queste informazioni perciò potrebbero provvedere con estrema facilità ad eseguire tamponi mirati. In caso di negatività potrebbero benissimo essere distanziati in località ove non è presente il virus e l'aria è salubre, utilizzando, ad esempio, località balneari o turistiche che, per effetto della attuale stagione, non sono operative. Questo confinamento avrebbe lo scopo non secondario di attivare anzitempo, rispetto al periodo feriale, tutte quelle strutture che si rendessero disponibili permettendo loro una sopravvivenza economica. Il personale dovrebbe a sua volta, e preventivamente, essere valutato in termini di negatività al contagio. Queste “vacanze” obbligate potrebbero essere facilmente presidiate dalle forze dell'ordine. D'altronde questo tipo di ricollocazione per i soggetti a rischio e le relative procedure operative sono note, almeno in Italia, poiché applicate in varie occasioni durante recenti eventi sismici.

Non va dimenticato come uno studio comparato del profilo genetico dei positivi asintomatici e di quelli sintomatici può agevolare la scelta di opportune misure di contenimento, così come è importante imporre uno studio multidisciplinare al fine di ottenere informazioni utili per stabilire la carica virale minima che innesca gli eventi sopra descritti in funzione della tipologia del soggetto.

❑ SUPERMERCATI, FARMACIE, OSPEDALI, FABBRICHE E LOCALI PUBBLICI IN GENERE

Da quanto sopra delineato deriva che la concentrazione del virus e la conseguente trasmissione avviene nei luoghi pubblici ivi compresi i supermercati, farmacie, in genere nei locali chiusi, ove un singolo individuo positivo può disseminare nell'aria virus che permane in sospensione. Se la battaglia contro il Coronavirus si chiama diluizione occorre che i locali debbano essere costantemente arieggiati. Le distanze interpersonali devono essere portate a 4 m per trarre giovamento dall'effetto di diluizione nell'aria nell'intorno del soggetto potenzialmente positivo, anche se asintomatico, e nell'interno degli esercizi pubblici debbono essere definiti dei percorsi obbligatori per gli acquirenti al fine di evitare l'incrociarsi di soggetti. A queste precauzioni se ne deve aggiungere un'altra: gli orari di apertura devono essere dilatati in modo da favorire una presenza "scaglionata" nel tempo, degli acquirenti. Solo così è possibile ridurre drasticamente la probabilità di entrare in contatto con il virus.

Gli organi di governo territoriali devono stabilire orari a maglia larga e verificare quali farmacie, supermercati, ecc., abbiano un sistema di ventilazione adeguato. In difetto dovrebbero obbligare ad un'areazione continua con finestre e porte d'accesso sempre aperte (per favorire la diluizione). Va da sé che i posti di ritrovo quali pub, birrerie, bar, piste da ballo, palazzetti dello sport, stadi via discorrendo, ove non sia possibile garantire il distanziamento e una ventilazione forzata, dovrebbero restare inoperose. A proposito di impianti di ricircolo dell'aria e/o impianti di climatizzazione varrebbe la pena aprire un capitolo a parte, ricordiamoci delle residenze assistite per anziani o alle navi; ci limitiamo ad osservare che il virus può circolare in ogni pertinenza grazie all'impianto. A monte andrebbe predisposto un sistema di sanificazione dell'aria associato ai consueti sistemi di filtraggio, come l'ozono o altri dispositivi biomedicali.

❑ VENDITE ON-LINE

Le vendite on-line sono un veicolo di potenziale trasmissione del virus molto superiore delle vendite che possono avvenire negli esercizi commerciali. Vediamo perché. Gli organi di governo possono imporre agli esercizi commerciali un contatto uno a uno con mascherina, un numero massimo di persone al giorno, ad esempio obbligando a prenotazioni (on-line) pro-

grammate e registrate, obbligare il rapporto commerciale in orari prestabiliti e registrati, possono imporre che i locali siano adeguatamente arieggiati (porte e finestre sempre aperte). In Italia è stata imposta, invece, la chiusura coatta di troppi esercizi. Di conseguenza le vendite on-line proliferano, invece dovrebbero essere le vendite on-line in "quarantena" poiché le persone confinate in casa stanno adottando ampiamente questa forma di approvvigionamento. Fin qui nulla di apparentemente negativo; fatto sta che chi fa le consegne, frequenta inevitabilmente e quotidianamente i più disparati acquirenti, entra negli edifici, varca la soglia di casa ove ci sono più persone, maneggia denaro. Ogni addetto alle consegne è quindi un ottimo, inconsapevole, veicolo di contagio. Teoricamente ogni addetto può infettare 10-20-30 famiglie al dì. Il secondo effetto negativo delle vendite on-line è che i soggetti confinati nelle proprie abitazioni si abituano a praticare l'acquisto on-line, spendono soldi che domani potrebbero non avere più, e i negozi, oggi obbligatoriamente chiusi, ma con carichi di merce in magazzino, saranno destinati a gravi complicazioni gestionali, al fallimento o ad un drastico ridimensionamento.

❑ FUNZIONAMENTO DELLA MACCHINA PRODUTTIVA

La diffusione del COVID-19 non si è verificata in quelle aziende che hanno continuato ad operare in deroga al lockdown, se in esse sono state adottate le precauzioni 'sanitarie' (vedi anche parte "La strategia COVID-19 in Veneto"). Ne consegue che la scelta di un lockdown generalizzato, e ingiustificato, ha come risultato una depressione economica. Per quanto sopra illustrato le polveri sottili giocano un ruolo attivo nella trasmissione del virus. Ne consegue che per il mantenimento della mobilità complessiva a fini lavorativi, vanno introdotte differenziazioni degli orari (evitare concentrazioni per chi utilizza mezzi pubblici) e va minimizzato il trasporto privato per il raggiungimento del posto di lavoro (minimizzazione delle polveri sottili).

❑ MODELLI PREVISIONALI (CASISTICA PARZIALE) ED EVIDENZE CLINICHE

❑ QUADRO CLINICO

Non sorprende che in Cina siano state condotte le prime ricerche sui determinanti prognostici per il pa-

ziente COVID-19. Le analisi descrittive delle serie di casi cinesi COVID-19 si sono rapidamente diffuse su riviste scientifiche. I primi tra questi sono rapporti basati sull'esperienza di Hubei (Cina), come l'articolo di Zhou e colleghi, pubblicato open source on-line da Lancet il 9 marzo di quest'anno⁽¹⁴⁾. Zhou et al. descrivono una serie di 190 casi della forma più grave di malattia COVID-19. Gli Autori trovano un'associazione statistica tra la morte in ospedale per questi pazienti e alcune variabili misurate al momento del ricovero, tra cui l'età avanzata, i problemi di coagulazione del sangue, il punteggio di valutazione da sindrome da disfunzione multiorgano (o Multiple Organ Dysfunction Syndrome: MODS) e il D-dimero^c del sangue.

La conoscenza dei determinanti dell'esito della malattia di un individuo⁽⁴⁾ avrebbe dovuto indirizzare gli "esperti" e guidare gli operatori sanitari a identificare in anticipo i pazienti COVID-19 con una prognosi sfavorevole, come input essenziale per la gestione dei pazienti e la definizione delle priorità delle risorse sanitarie.

La rapidità nella raccolta dei dati e la diffusione degli stessi dovrebbe essere prioritaria per aumentare la conoscenza dei determinanti prognostici nella malattia di COVID-19.

Non è questo il momento di innalzare le barriere alla diffusione dei dati epidemiologici e dei singoli quadri clinici in nome della privacy e speriamo legittimamente che gli investigatori più qualificati (alcuni dei quali al di fuori del campo clinico, come i bio-ingegneri e i bio-statistici) abbiano accesso ai dati fino al più alto livello di dettaglio pertinente. Le statistiche aggregate che sono rese disponibili online dall'Istituto Superiore della Sanità italiano (ISS), sono palesemente inadeguate.

Esse evidenziano un brusco aumento della mortalità COVID-19 nei pazienti di età superiore ai 70 anni, ma questo era noto ai più fin da subito.

A partire dal 2 aprile 2020, l'ISS ha comunicato le statistiche sulla comorbilità da un campione costituito da 1.290 pazienti positivi COVID-19 deceduti in ospedale, per i quali è stato possibile analizzare le

cartelle cliniche. Secondo questi, una percentuale molto elevata (70%) del campione di defunti aveva sofferto di ipertensione. Le comorbilità altamente rappresentate sono anche diabete di tipo 2 (31%), cardiopatia ischemica (28%), insufficienza renale cronica (23%), fibrillazione atriale (22%), Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (18%), insufficienza cardiaca (16%) e ictus (11%). Il numero medio di comorbilità per i pazienti deceduti era 3,3 (mediana 3; deviazione standard 1,9). Solo il 3,3% del campione presentava l'assenza di comorbilità, il 14,4% presentava una singola comorbilità, il 20,5% presentava 2 comorbilità e il 61,9% presentava tre o più. Il COVID-19 colpisce più gli uomini che le donne.

Si noti che queste statistiche si prestano a interpretazioni errate, in quanto non coinvolgono un gruppo di controllo (ovvero si basano esclusivamente su pazienti con esiti peggiori). Ad esempio, un'alta percentuale di ipertensione nei deceduti può (in base a determinate ipotesi) e non fanno che riflettere le persistenti incidenze di malattia e generare inutili trepidazioni.

□ EVIDENZE CLINICHE

E SUGGERIMENTI SUL METODO

Facciamo un passo indietro e trattiamo il problema come si presentava in Italia a fine febbraio 2020. La condizione cardiovascolare (piuttosto che respiratoria) sembrava svolgere un ruolo non trascurabile nella mortalità da COVID-19. Essi sono allineati ai più recenti riscontri autoptici: tromboembolia. Pare infatti che l'exitus sia determinato da una coagulazione intravascolare disseminata (Disseminated Intravascular Coagulation: DIC) innescata dal virus. Ne consegue che la polmonite interstiziale, sarebbe stato soltanto l'epifenomeno emergente, di più immediata evidenza. Di fatto si verifica l'attivazione della coagulazione e/o della fibrinolisi come parte della risposta infiammatoria acuta al virus. Questa ipotesi è coerente con i risultati sopra menzionati di Zhou et al.⁽¹⁴⁾ in particolare con la sorprendente associazione riportata tra esito della malattia e il livello di un biomarcatore della coagulazione: D-dimero. La coagulopatia è definita come un'estensione di 3 secondi del tempo di Pro-Trombina (PT) o un'estensione di 5 secondi del tempo di tromboplastina parziale attivata (activated Partial Thromboplastin Time: aPTT). Nel campione di Zhou, questa condizione era presente nel 50% dei non sopravvissuti, ma solo nel 7% dei sopravvissuti

^c D-dimero è il prodotto specifico della degradazione del coagulo di fibrina e deriva dall'azione combinata di tre enzimi: a) la trombina, che si genera dall'attivazione della coagulazione e che converte il fibrinogeno in fibrina, b) il fattore XIII attivato che stabilizza il coagulo di fibrina mediante dei legami covalenti fra i monomeri di fibrina, e c) la plasmina, l'enzima finale della fibrinolisi, che degrada la fibrina stabilizzata.

($p < 0,0001$). Le piastrine sono anche i principali attori della coagulazione del sangue. Nel campione di Zhou, conteggi piastrinici inferiori a 1009/l sono stati annotati nel 20% dei non sopravvissuti rispetto all'1% dei sopravvissuti ($< 0,0001$). Per riassumere, diversi elementi di prova si uniscono per formare una storia convincente che implica anomalie cardiovascolari nella morte per COVID-19. Presto saremo in grado di sottoporre questa storia a un serio esame. Gli statistici dicano la loro. La regressione logistica multivariabile o il modello dei rischi proporzionali di COX^d per i dati "censurati" relativi al tempo dell'evento possono ora essere utilizzati per stimare l'effetto di qualsiasi biomarcatore rilevante sul rischio di morte, condizionato (cioè adattato per) gli effetti dei restanti, concomitanti fattori. Con ipotesi appropriate, queste stime condizionali ci aiuterebbero a chiarire l'importanza relativa di ciascun biomarcatore per prevedere i risultati peggiori. L'analisi consente possibili interazioni tra gli effetti di diversi biomarcatori. Se tutte queste stime possano essere legittimamente interpretate come relazioni stabili, causali, tra biomarcatore e malattia è un'altra questione, una difficoltà qui è che le stime sono potenzialmente distorte dalle decisioni del singolo medico relativamente al programma terapeutico e la diagnostica è condizionata dalla "conoscenza".

A posteriori si può affermare, grazie anche alle citate autopsie, che le radiografie al torace interpretate inizialmente come polmoniti interstiziali in realtà sono del tutto coerenti con una DIC.

Il COVID-19 è un mostro bifronte. Per molti significa alcuni giorni di disagio, per una minoranza si trasforma in una minaccia mortale.

Ovvero: rapido passaggio allo shock settico, all'acidosi metabolica e alla coagulazione intravascolare disseminata, poi alla sindrome da ARDS e infine alla

famigerata "tempesta di citochine". Una parte significativa degli infetti muore nonostante la massima assistenza medica.

Dobbiamo capire perché attraverso un'analisi del decorso della malattia nei pazienti passati nei nostri ospedali. Occorre distinguere le seguenti domande scientifiche:

1. Quali variabili (anamnestiche e cliniche) differenziano una quota di soggetti che, nonostante la massima assistenza clinica, muore?
2. Quali pazienti devono costituire il "target" dei futuri esperimenti farmacologici nella COVID-19?
3. In che modo stabiliamo le priorità tra i pazienti in attesa di una risorsa terapeutica a limitata disponibilità?
4. Quale potrebbe essere uno score prognostico di prima linea e cioè capace di identificare all'interno della popolazione generale, e quindi sul territorio, gli individui "fragili" su cui concentrare la strategia di prevenzione?

Sono queste, domande interdipendenti. I pazienti target del punto 2, ad esempio, saranno verosimilmente quelli del punto 1. Inoltre, l'indicatore prognostico del punto 4 conterrà, verosimilmente, variabili di cui al punto 1.

Attenzione! Lo studio che stiamo delineando richiede che i dati frutto dell'esperienza ospedaliera vengano raccolti e codificati velocemente e rapidamente messi a disposizione di esperti, al di là di egoistiche e ingiustificate pretese di esclusiva da parte della classe medica.

Che dire in relazione al punto 1? Chi sono i pazienti COVID-19 che rischiano di morire anche con il miglior trattamento medico al momento disponibile? Qualcosa sappiamo. Sappiamo che c'entra l'età avanzata. Sappiamo che c'entra la presenza di comorbidità quali l'ipertensione, le patologie cardiovascolari e il diabete avanzato (cioè quello che ha già provocato sostanziali danni vascolari). È opportuno a questo punto aprire una parentesi sul fattore "età avanzata". Nonostante i ripetuti dinieghi da parte della classe politica (non solo in Italia), è in atto una drammatica scelta fra economia e sopravvivenza di una generazione: quella anziana. Ed è, questa generazione, l'unica che conserva l'idea e la memoria di una società non ancora totalmente intaccata dal libero mercato e dalla sistematica distruzione della natura.

Ritorniamo allo studio delle "cause" di morte a livello individuale. Gli ultimi risultati scientifici in materia sono interessanti. Le analisi in corso da parte di uno degli Autori di questo documento, volte all'iden-

^d A proposito di antinfiammatori va segnalato che la produzione di CicloOssigenasi 2 (COX-2) è aumentata nei tessuti bersaglio virali su pazienti con infezione virale attiva e si è visto che la delezione della COX-2 riduce la mortalità, mentre la delezione della COX-1 è associata al peggioramento dell'infezione. A differenza delle COX-2 le COX-1 sono enzimi costitutivi, ovvero costantemente presenti nel nostro organismo, mentre le COX-2 esplicano la propria azione solo durante i processi infiammatori. Ne consegue che non andrebbero utilizzati farmaci antinfiammatori non inibiscono selettivamente la COX-2. Un farmaco candidato dovrebbe essere di tipo antiinfiammatorio appartenente al gruppo degli inibitori selettivi della COX-2). Ad esempio Celecoxib, sembra dare buoni risultati, bisogna comunque aspettare esito a medio termine.

tificazione dei pazienti che muoiono anche sotto trattamento intensivo, puntano con sicurezza il dito su indicatori di infiammazione sistemica, nonché indicatori di saturazione dell'ossigeno, di consumo di tabacco e su condizioni di immunodepressione innata (distinta da quella indotta da farmaci).

Risultato rilevante di tale analisi, di prossima pubblicazione, non è stata solo l'identificazione delle variabili importanti, ma anche il rendersi conto che l'informazione contenuta nei valori delle stesse, all'ingresso del paziente in ospedale, permette già con un anticipo di giorni, di prevedere accuratamente l'evoluzione clinica del paziente in relazione ai possibili cammini terapeutici.

□ TERAPIE CANDIDATE E PROVE CLINICHE PER CONTRASTARE IL COVID-19

Gli scienziati stanno mettendo a punto varie ipotesi per un trattamento farmacologico che contrasti il COVID-19.

Delineeremo questo tema, ma prima è opportuno aprire con alcuni dettagli sulla fisiopatologia COVID-19.

Il virus COVID-19 entra tipicamente nel nostro organismo attraverso il naso e la gola. La malattia è, infatti, spesso preannunciata da un naso gocciolante e un mal di gola e deficit nell'interpretazione degli odori e dei sapori.

In molti casi il COVID-19 non rimarrà confinato nelle vie aeree superiori; si sposterà lungo il tratto respiratorio e trovare una casa accogliente nei polmoni, le cui superfici cellulari sono ricche di un recettore, chiamato enzima di conversione dell'angiotensina-2 (Angiotensin Converting Enzyme-2: ACE-2), che normalmente aiuta a regolare la pressione del sangue. Il COVID-19 può operare sui recettori ACE-2 delle cellule polmonari e distruggere queste cellule.

Questo è il fenomeno dell'infezione polmonare. I frammenti di cellule possono soffocare i polmoni, impedendo loro di ossigenare correttamente il sangue. Un paziente in questa condizione avrà rapidamente bisogno di un letto per terapia intensiva (Intensive Care Unit: ICU) dotato di ventilazione forzata. Ancora peggiore è la reazione catastrofica osservata in alcuni pazienti; il sistema immunitario instaura una esagerata risposta all'infezione; un esercito di cellule killer e citochine invade i polmoni per attaccare il virus. Questa si chiama infiammazione. L'infiammazione può diventare incontrollata causando una co-

siddetta tempesta di citochine in particolare parliamo dell'interleuchina 6 (IL-6).

I ricercatori associano questo processo alla formazione di fenomeni trombotici che possono portare a disturbi cardiovascolari gravi e infine alla morte.

I biologi molecolari hanno analizzato il meccanismo di cui sopra che è ben lontano dai bla bla dei media. Inibendo farmacologicamente il processo potremmo essere in grado di prevenire la morte per COVID-19. Una grande difficoltà in questa impresa è la seguente. Non conosciamo il dosaggio adeguato e la farmacocinetica del farmaco candidato. Un dosaggio elevato potrebbe compromettere la capacità del sistema immunitario di combattere il virus e si rivelerebbe deleterio per il paziente.

Gli studi statistici sulle storie dei pazienti di COVID-19 ci offrirebbero l'opportunità di identificare i biomarcatori che caratterizzano la sfortunata minoranza di pazienti che vivono quell'evento catastrofico che sviluppa la malattia.

Alcuni scienziati ed anche alcuni clinici, ad esempio quelli del S. Matteo di Pavia, sembrano convinti che uno dei principali attori della gravità della malattia e della mortalità per COVID-19 siano i coaguli di sangue e trombogenesi, ciò è in linea con quanto osservato da Zhou et al.⁽¹⁴⁾.

Questa conoscenza ci aiuterà a identificare attraverso selezionati biomarcatori, e possibilmente attraverso specifiche firme genomiche, quei pazienti che hanno bisogno di farmaci per sopravvivere, distinti da quelli che non ne hanno bisogno.

Un breve elenco dei presidi medici adottati da alcune strutture italiane:

- all'Ospedale "San Matteo" di Pavia è stato constatato che i pazienti andavano in rianimazione per tromboembolia venosa generalizzata, soprattutto polmonare. Ne consegue che le rianimazioni e le intubazioni sono servite a poco perché innanzitutto i medici hanno dovuto risolvere, anzi prevenire, le tromboembolie, poiché, nella loro casistica sono le microtrombosi venose, non la polmonite a determinare la fatalità!

Ciò pare confermato dalla comunicazione personale di un anatomo-patologo che conosce la risposta delle autopsie dell'Ospedale "Papa Giovanni XXIII" di Bergamo, ove è stato eseguito con sufficiente celerità un elevato numero delle stesse, che si coniugano con quelle dell'Ospedale "Luigi Sacco" di Milano.

I clinici di Pavia hanno notato che buona parte della letteratura scientifica (anche peer-review), dava

indicazione di non usare antinfiammatori, questo fatto fa il paio con quanto chi scrive ha sottolineato nell'introduzione a proposito dei primi passi di certa letteratura scientifica, forse più interessata al Citation Index e all'Impact-factor.

Ora che in Italia si usano antinfiammatori e antibiotici (come nelle influenze), il numero dei ricoverati continua a diminuire. Molti morti, anche piuttosto giovani, avevano avuto una storia di febbre alta per 10-15 giorni non curata adeguatamente per una probabile distorsione del sistema delle pubblicazioni peer review. Sempre i clinici pavese hanno notato che *“l'infiammazione ha distrutto tutto e preparato il terreno alla formazione dei trombi”* e che *“il problema principale non è il virus, ma la reazione immunitaria che distrugge le cellule dove il virus entra”*. Hanno infine notato che nei *“nostri reparti COVID non sono mai entrati malati di artrite reumatoide! Perché sono in terapia cortisonica”*;

- all'Ospedale “Luigi Sacco” di Milano somministrano Clexane (eparina a basso peso molecolare) a tutti, con valutazione del D-dimero predittivo (la risposta del paziente è inversamente proporzionale al valore rilevato);
- all'Ospedale “San Gerardo” di Monza: Clexane e cortisone;
- all'Ospedale “Sant’Orsola” di Bologna: Clexane a tutti e domiciliariamente Plaquenil (indicato per il trattamento dell’artrite reumatoide in fase attiva e cronica), anche per i pazienti monosintomatici non ospedalizzati;
- presso l’Azienda Sanitaria Universitaria “Friuli centrale”, nei primi di aprile, è stata annunciata e utilizzata l’ozonoterapia, per altro indicata da uno dei presenti Autori nel mese precedente come possibile trattamento⁽¹¹⁾;
- all'Ospedale “San Matteo” di Pavia (condiviso anche con l’Ospedale “C. Poma” di Mantova), nello stesso periodo, è stato utilizzato il plasma derivato da soggetti che avevano contratto il COVID-19, anche questa metodica era stata proposta da uno degli Autori ai vertici della Regione Friuli-Venezia Giulia nel mese di marzo^(10,11);
- all’Istituto “Pascale” di Napoli, nella seconda decade del mese di marzo 2020, è stata autorizzata la sperimentazione con Tocilizumab, un anticorpo monoclonale che agisce su un mediatore dell’infiammazione, l’interleuchina 6. Ciò è frutto di una collaborazione tra l’Azienda Ospedaliera dei Colli, l’Istituto dei Tumori di Napoli e alcuni medici ci-

nesi che, tra fine febbraio e i primi di marzo, avevano individuato proprio il Tocilizumab come risposta al COVID 19. Questa sperimentazione è stata recentemente rafforzata da un centinaio di casi trattati presso l’ASST Spedali Civili di Brescia, le cui indagini di laboratorio (*proteina C reattiva: PCR, ferritina, D-Dimero, trigliceridi*) effettuate prima del trattamento, presentavano livelli altissimi, talora fuori scala.

Più in generale si evidenzia la necessità di usare negli stadi più avanzati della malattia eparina a basso peso molecolare ad alte dosi (Clexane 8.000 UI/die). In una situazione di emergenza, come questa, c’è il rischio che i vari “disegni” terapeutici siano poco efficienti. Più in particolare il metodo dei clinici dovrebbe essere quello di somministrare il farmaco studiato a quella tipologia di pazienti che ne trarranno beneficio, al fine di evitare una “diluizione” dei risultati dell’esperimento stesso. I punti metodologici sopra menzionati dovrebbero essere d’aiuto nella progettazione del disegno evitando la “diluizione” sulla base delle variabili che caratterizzano il paziente.

□ TRIAGE DEL PAZIENTE COVID-19

Alcuni paesi soffrono della mancanza di strutture sanitarie ed è certo che una struttura sanitaria con tutte le attrezzature occorrenti per fronteggiare il COVID-19 non si improvvisa. Un’esatta conoscenza dei singoli pazienti gravi può tuttavia essere utilizzata per minimizzare i decessi.

In base a quali criteri dobbiamo selezionare i pazienti che, a sfavore di altri, riceveranno piena sussistenza clinica?

La scelta andrebbe fatta sulla base dei dati del paziente, sia anamnestici che derivati da esami del sangue. Sulla base di tali dati si calcolano due probabilità. La prima misura le chance di sopravvivenza del paziente nell’ipotesi che la risorsa gli venga messa a disposizione. La seconda è la probabilità di sopravvivenza in assenza di risorsa.

L’idea è rendere prioritario il paziente ove la differenza tra la prima e la seconda probabilità sia massima. La determinazione di queste due probabilità può venire ostacolata dalle particolari condizioni di raccolta dei dati e dalla presenza di ciò che gli statistici chiamano *bias* di selezione, e cioè il fatto che la precedente assegnazione delle risorse non è stata eseguita in modo casuale (come negli esperimenti clinici) ma bensì in base a criteri di selezione basati su una

esplicita opinione del medico curante. Un diverso tipo di difficoltà si presenta quando il modello statistico (con cui vengono calcolate le probabilità in gioco) è stato “allenato” sulla base di un complesso di informazioni non adeguato. Ci riferiamo a situazioni in cui il modello è “povero”, e cioè, esclude (in quanto non misurate) variabili ‘importanti’ a livello del singolo paziente. Nei casi di estrema povertà del modello, il triage diventa simile a una scelta dei pazienti del tutto casuale e simile, per intenderci, al risultato del lancio di un dado. Più formalmente, se denotiamo con il simbolo X il complesso delle informazioni disponibili al momento della decisione sull’assegnazione, e con $p1 = \text{prob}(\text{sopravvive}|X, \text{risorsa sì})$ la probabilità che il paziente caratterizzato da variabili X sopravviva, qualora gli sia concessa la risorsa, e con $p0 = \text{prob}(\text{sopravvive}|X, \text{risorsa no})$ la probabilità di sopravvivenza in assenza di risorsa, un criterio di assegnazione delle risorse (triage) che incontra vasto consenso consiste nell’assegnare priorità a quei pazienti in cui è massima la differenza $p1-p0$. Il modello predittivo che stiamo sviluppando permette di incorporare nella decisione opportune cifre di utilità quali, ad esempio, gli anni di vita attesa del paziente o altre cifre di interesse. Per quanto sopra detto lo scambio di informazioni tra tutti gli operatori coinvolti nella pandemia è essenziale, proprio ai fini di una corretta definizione dei dati X e del modello predittivo. Infine, vorremmo insistere sulla speranza che il sistema di triage appena delineato si renda obsoleto in quanto venga raggiunta una piena disponibilità di risorse terapeutiche, evitando così drammatiche scelte su quale paziente dare una chance e quale a cui non darla.

□ LA STRATEGIA COVID-19 IN VENETO

È interessante a questo proposito segnalare che il Veneto è riuscito a organizzarsi in maniera così efficiente, in termini ospedalieri, ed è riuscita a eliminare la necessità di operare una discriminazione tra i pazienti.

In Veneto, test precoci su casi sintomatici e asintomatici hanno caratterizzato le decisioni fin dall’inizio. Vi è stato il tracciamento proattivo di potenziali positivi. Se qualcuno è risultato positivo, sono stati testati tutti nella casa di quel paziente e anche i suoi vicini. Se i kit di test non erano disponibili, venivano messi in auto-quarantena. C’è stata una forte enfasi sulla diagnosi e l’assistenza domiciliare. Ove possibile, sono stati raccolti dati direttamente nelle case dei

pazienti e poi elaborati nei centri universitari regionali e locali. Sono stati attuati sforzi specifici per monitorare e proteggere l’assistenza sanitaria e i lavoratori essenziali, includendo professionisti medici, in genere coloro che sono in contatto con popolazioni a rischio (ad esempio, badanti in case di cura) e lavoratori esposti al pubblico (ad esempio, cassieri di supermercati, farmacisti e personale dei servizi di protezione). Un dato significativo che rende merito: la positività tra i sanitari applicati alle terapie intensive e sub-intensive si è mantenuta sotto il 3,5%, nonostante la sistematica permanenza degli stessi operatori sanitari nei reparti che ospitano pazienti COVID-19 positivi gravi: 1,35% nell’intero comparto della sanità.

□ CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Questo contributo si è preoccupato di definire alcune linee guida atte al contenimento e gestione del COVID-19. Si è indicata una nuova distanza di sicurezza, mostrando come quella oggi adottata sia stato il frutto di un eccesso di semplificazione del problema. Si sono delineate alcune linee di indirizzo relative all’eziologia, come la qualità dell’ambiente, si è delineato un possibile modello predittivo da utilizzarsi per l’ottimizzazione del risultato ai fini della salvaguardia presente e futura della vita umana.

I deficit cognitivi generalizzati, l’assenza di coordinamento, se non a parole, e la chiusura generalizzata come unico e banale rimedio ha, infatti, fatto lievitare i costi sociali e quelli dell’assistenza sanitaria, così come l’insistenza sui posti in rianimazione, con costi esorbitanti, probabilmente inutili. Poi c’è stata l’attesa del vaccino, anziché strategie di contenimento e cura complessive, ben sapendo che il vaccino⁽⁹⁾ mette in gioco tempi lunghissimi se confrontati con la velocità di diffusione del virus.

Nel contempo si è dovuto prendere atto che l’attuale organizzazione sociopolitica e burocratica, che coinvolge “selettivamente” la ricerca scientifica e i mass-media ha frenato la collaborazione scientifica e la sperimentazione sul campo. Una valutazione aperta e non egoistica (si intende qui la capitalizzazione delle informazioni ai fini di prestigio personale), avrebbe dovuto coinvolgere tutti gli scienziati e gli operatori in genere evitando che la produzione di articoli, piuttosto che la soluzione del problema, diventasse il vero focus della comunità scientifica.

L’assenza di condivisione di tutti i dati disponibili,

che si è coniugata con discutibili e procrastinate decisioni politiche, ha provocato più decessi di quelli che vi sarebbero stati se vi fosse stato maggior coordinamento e maggiore e più rapida “sensatezza” decisionale.

Infine, alla luce di quanto illustrato pensiamo sia giunto il tempo per riprendere la vita normale, fatta salva qualche limitazione, descritta diffusamente nel presente lavoro. Si dovrebbero aprire immediatamente molte delle attività commerciali e produttive.

In un prossimo lavoro analizzeremo le caratteristiche dei pazienti che sono stati coinvolti nella progressione della malattia da coronavirus, nell’auspicio che l’anamnesi risulti maggiormente focalizzata una volta che questo lavoro avrà diffusione nell’ambito sanitario. Si chiede: tipologia dei malati, dei deceduti, delle patologie pregresse, dei punti d’attacco del virus (circuito sanguigno, circuito respiratorio, ecc.); la descrizione di dettaglio dell’aerale su cui insiste il paziente (tipologia di casa, posto di lavoro, spostamenti, ecc.) per definire con accuratezza l’evidente relazione tra qualità dell’ambiente (aria, ecc.) e la patologia trattata in questo lavoro. Un obiettivo ulteriore dovrebbe riguardare l’utilizzo dei citati modelli predittivi per la definizione di profili atti caratterizzare i soggetti “predicendo” la carica virale necessaria per innescare il processo infettivo.

Infine, da questo “grande esperimento della natura” dobbiamo trarre spunto sul come riorganizzare le nostre società e l’ambiente ai fini di instaurare una collaborazione planetaria, non solo accademica, per il bene dell’umanità. Abbiamo molto da imparare e molta strada da fare, tutti insieme.

□ BIBLIOGRAFIA

- Bernardinelli L, Montomoli C. Empirical Bayes versus fully Bayesian analysis of geographical variation in disease risk. *Stat Med* 1992; 11 (8): 983-1007.
- Berzuni C, Dawid AP, Bernardinelli L. Causality: statistical perspectives and applications (volume 986). Hoboken (USA): John Wiley & Sons, 2012.
- Berzuni C, Dawid AP, Didelez V. Assessing dynamic treatment strategies (chapter 8). In: C Berzuni, AP Dawid, L Bernardinelli (editors). Causality: statistical perspectives and applications (volume 986). Hoboken (USA): John Wiley & Sons, 2012: 85-100.
- Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation and treatment Coronavirus (COVID-19). Treasure Island (USA): StatPearls Publishing, 2020.
- Ciencewicki J, Jaspers I. Air pollution and respiratory viral infection. *Inhal Toxicol* 2007; 19 (14): 1135-1146.
- COVID-19 research community. In: www.researchgate.net/community/COVID-19 [visualizzato il 27 aprile 2020].
- Dominici F, Wilson A. Statistical methods for environmental epidemiology (chapter 24). In: AE Gelfand, Montserrat Fuentes, JA Hoeting, RL Smith. Handbook of environmental and ecological statistics. New York: Chapman and Hall Handbook, 2016.
- Gatti A, Montanari S. Case studies in nanotoxicology and particle toxicology (1st edition). Cambridge (USA), Academic Press, 2015. ISBN: 9780128012543.
- Graham F, Castelvechi D, Phillips N. Daily Briefing vaccine COVID-19. In: Nature briefing, 8 April 2020, www.nature.com/articles/d41586-020-01083-4 [visualizzato il 27 aprile 2020].
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 Cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181 (2): 271-280.e8.
- Pascolo P. Alcune buone regole di contrasto al Covid-19, 17 marzo 2020. Comunicazione al Servizio Regionale del Friuli Venezia Giulia.
- Wei Y, Wang Y, Di Q, Choirat C, Wang Y, Koutrakis P et al. Short term exposure to fine particulate matter and hospital admission risks and costs in the Medicare population: time stratified, case crossover study. *Br Med J* 2019; 367: l6258.
- WHO. COVID-19 Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) Global research and innovation forum. In: [www.who.int/who-documents-detail/covid-19-public-health-emergency-of-international-concern-\(pheic\)-global-research-and-innovation-forum](http://www.who.int/who-documents-detail/covid-19-public-health-emergency-of-international-concern-(pheic)-global-research-and-innovation-forum) [visualizzato il 27 aprile 2020].
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395 (10229): 1054-1062.

RINGRAZIAMENTI. Si ringraziano Pietro Enrico di Prampero e Leonardo Sechi dell’Università degli Studi di Udine, Marica Roda dell’Università degli Studi di Pavia per i loro preziosi contributi alla revisione critica dell’articolo e Mario Corubolo per i suoi suggerimenti di natura tecnica ai fini del contrasto al COVID-19.

Articolo originale

□ **La chiamarono “Spagnola”: ma venne dal mare** ***Un promemoria che non andava dimenticato***

A. NATALONI, B. ZANOTTI*

Società di Cultura e Storia Militare, Roma, e Medical Manager Neurosurgery, Faenza (Ravenna)

** Unità di Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale “C. Poma”,*

Azienda Socio-Sanitaria Territoriale (ASST), Mantova

In ogni lavoro le definizioni sono sempre opportune. Cos'è la storia, cos'è la storia della medicina e soprattutto, a cosa serve la storia della medicina o delle malattie infettive?

Una bella definizione che abbiamo trovato è che “*la storia serve a illuminare il presente attraverso la conoscenza del passato e a rileggere il passato attraverso la conoscenza del presente*”. La storia insomma, come maestra di vita (*Historia magistra vitae*), un modo di vivere meglio il presente e trovare spunti per fare progetti futuri.

Mai come in questo momento storico l'attenzione alle malattie infettive è stato così alto. E fare la storia delle malattie infettive è un po' come fare la storia della medicina, visto che fino a non molto tempo fa si moriva solo di queste e non si raggiungeva l'età più tipica delle malattie cronico-degenerative. Le malattie infettive, infatti, sono state per millenni e lo sono ancora oggi in molti Paesi, la principale causa di morte per il genere umano. Se oggi si muore soprattutto per le malattie cronico-degenerative (cardiovascolari, oncologiche, diabetiche, ecc.), che vanno sempre più aumentando nei Paesi a maggior reddito, ciò è dovuto soprattutto all'allungamento della vita media, raggiunto grazie alla lotta contro le malattie infettive, una volta mortali anche per i giovani. Nel

corso dei secoli si sono succedute varie epidemie che hanno contribuito a selezionare gli individui più resistenti.

Si è passati da una attesa di vita di 25-30 anni del 1700 ai circa 70-75 anni del 1970, fino ai circa 80 anni attuali in Europa e Nord America. Ciò è dovuto in massima parte al declino delle morti causate da infezioni batteriche e virali, vinte soprattutto grazie ai migliori standard igienici e nutrizionali.

In Europa nel medioevo, a partire dal XII secolo, si può fare un conto approssimativo di una pestilenza, più o meno grave, in media ogni 10-15 anni. In particolare le pandemie influenzali sono documentate, con una certa affidabilità, fin dal XVI secolo. Negli ultimi secoli si ritiene, invece, che vi siano state in media tre influenze pandemiche ogni secolo, ad intervalli che sono andati dai 10 ai 50 anni tra una e l'altra. Queste, tra pestilenze e pandemie, sono indicativamente le unità di misura temporale.

Riteniamo, inoltre, che sia di ausilio alla comprensione del fenomeno delle malattie infettive, riflettere come le più grandi pandemie della storia siano avvenute in concomitanza a grossi stravolgimenti socio-economici riguardanti grandi masse di popolazioni. Sono tanti gli esempi a supporto, come i grandi viaggi del Medioevo e la scoperta dell'America che deci-

Corrispondenza: Dr. Angelo Nataloni, presso new Magazine edizioni, via dei Mille 69, 38122 Trento (TN), e-mail: angelonataloni@gmail.com

Progress in Neuroscience 2020; Suppl. 1: 23-30.

Articolo ricevuto in Redazione in data: 30 aprile 2020.

“COVID-19: Il valore della prospettiva asimmetrica”, a cura di Bruno Zanotti e Domenico Consoli. ISBN: 978-88-8041-128-4

Copyright © 2020 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italy. All rights reserved. www.progressneuroscience.com

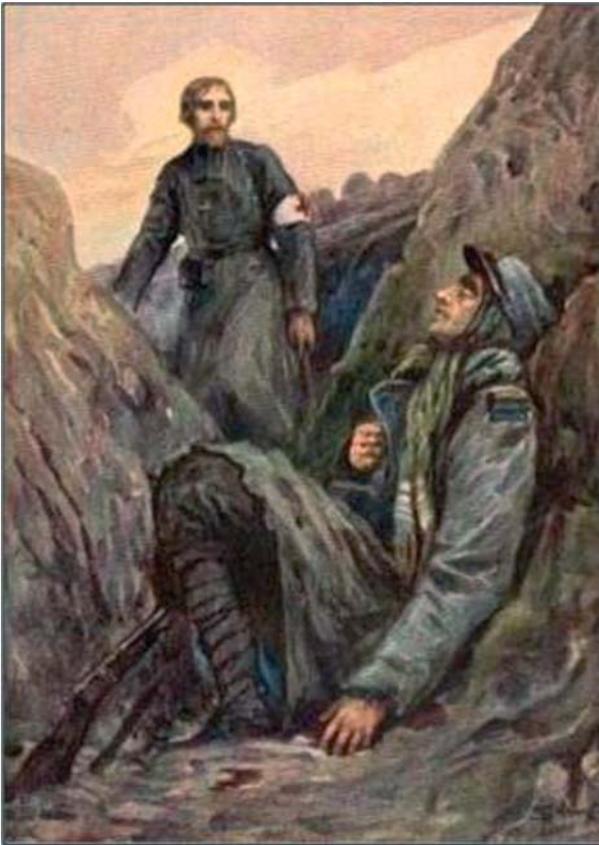


Figura 1.

marono popolazioni indigene a causa della diffusione di patologie di cui erano affetti, ma ormai immuni, gli europei. Oppure, la diffusione della peste in Europa durante il XIV secolo, ricomparsa dopo 5 secoli di assenza, in concomitanza con lo sviluppo economico del Duecento e la conseguente crescita delle aree urbane, accompagnata dalla proliferazione dei topi. O l'esplosione della tubercolosi tra il XVIII e il XIX secolo congiuntamente ai profondi cambiamenti sociali collegati alla rivoluzione industriale. Oggi, a

^a Albert Mitchell, cuoco di una compagnia dell'esercito, si recò all'infermeria di Camp Funston nel Kansas (un campo satellite di Fort Riley), lamentandosi di un leggero mal di testa, un lieve mal di gola, perdita di appetito, dolore muscoli e febbre di basso grado. Sebbene gran parte degli storici più accreditati, come Alfred W. Crosby e John Barry, hanno convenuto che la “Spagnola” abbia avuto origine in America, altri hanno ipotizzato che l'influenza sia nata in Asia orientale. In particolare Claude Hannoun (principale esperto dell'epidemia per l'Istituto Pasteur di Parigi) ha affermato che probabilmente si trattava di un virus proveniente dalla Cina, mutato negli Stati Uniti, vicino a Boston, per poi diffondersi in Europa. Ma certezze non ne avremo mai.

tutti gli effetti, la globalizzazione rappresenta l'ennesimo stravolgimento.

Poco più di cento anni fa la Grande Guerra stava per finire, ma un'altra era pronta ad incominciare: più subdola, più insidiosa, più difficile da combattere e in grado di fare più morti delle cannonate e degli assalti ai reticolati. Contagerà e ammazzerà popolazioni già provate, indebolite e affamate.

Sarà chiamata “influenza spagnola” o la “grande influenza”. Più atroce della peste del 1348, più assassina dell'Acquired Immune Deficiency Syndrome: AIDS (si dice abbia ucciso più persone in 24 settimane che l'AIDS in 24 anni) o di qualsiasi altra pandemia di cui si abbia memoria. Pur tuttavia, come vedremo più avanti, fu però sminuita durante la sua devastante diffusione e poi fatta cadere nell'oblio.

Ma andiamo con ordine. L'11 marzo 1918 in un sovraffollato campo di addestramento in Kansas (Stati Uniti) vengono ricoverati 107 pazienti per un attacco di influenza violentissima di cui non si conoscono le cause (sarà il primo focolaio ufficialmente riconosciuto)^a. In un tempo brevissimo, l'infezione si propaga a 26.000 persone alloggiate nelle baracche. Gli scampati vengono mandati a combattere in Europa sui vari fronti e diventano portatori sani del virus che si diffonde velocemente in tutto il mondo. La prima a parlarne fu la stampa iberica sia perché 100.000 madrileni si ammalano a maggio, tra i quali il re Alfonso XIII, sia perché essendo la Spagna neutrale durante la Prima Guerra Mondiale, la sua stampa non è soggetta alla censura di guerra. Negli altri Paesi il violento diffondersi dell'influenza viene deliberatamente tenuto occultato dai mezzi d'informazione, che semmai ne parlano come di un'epidemia circoscritta alla penisola iberica. Ecco quindi spiegato il nome tutto sommato errato di “influenza spagnola”. Del resto, anche il termine “influenza” è originario della Spagna: davanti alle febbri alte e alle polmoniti che portavano alla morte, gli scienziati medioevali iberici non trovarono altra spiegazione che parlare di “influenza del Diabolo”. Dal canto loro, gli stessi spagnoli pensano invece che la nuova malattia arrivi dalla Francia e la chiamano “influenza francese”.

In trincea le baracche sono il terreno favorevole per il propagamento dell'epidemia. Particolarmente colpite sono da subito le truppe neozelandesi ed australiane in Gran Bretagna: nella pianura di Salisburgy devono preparare cimiteri speciali per le migliaia di soldati morti. Nell'esercito austriaco (Figura 1) l'incidenza della mortalità sarà quasi tripla rispetto all'esercito

italiano: gli austriaci, impegnati su diversi fronti, sono esposti a più focolai. La loro dieta a base di carne (quando c'è), sebbene appaia più energetica di quella del nostro esercito, è invece carente di vitamine che noi italiani assumiamo grazie a maggiori quantità di frutta e verdura e che oggi sappiamo siano indispensabili a formare le difese immunitarie.

Sarà comunque un episodio complesso che durerà più di un anno tra il marzo del 1918 e l'estate del 1919, con delle ricadute durante il 1920 e il 1921. Tre fasi hanno scadenato la pandemia iniziale: una prima, caratterizzata da un'elevata morbilità, con carattere moderato, ma molto contagiosa anche se relativamente "benigna", che perdurerà dal marzo al luglio del 1918. I principali sintomi dell'infezione sono simili a quelli di altre malattie influenzali:

- insorgenza improvvisa della malattia;
- pronunciata sensazione di malattia in tutto il corpo, come mal di testa e dolori muscolari, mal di schiena;
- stanchezza ed esaurimento, incapacità di concentrazione, apatia, brividi;
- tosse secca o tosse convulsa, talvolta accompagnata da grave irritazione della gola;
- febbre, con la temperatura che supera i 40 °C per un giorno o due;
- durata della malattia in media di tre giorni (meno frequentemente cinque o più giorni).

Nei casi più gravi, la polmonite si è verificata sotto forma di polmonite primaria da virus dell'influenza o sotto forma di polmonite secondaria da superinfezioni batteriche, a volte accompagnata da febbre emorragica in rapido sviluppo e da una colorazione nero-bluastro (cianosi) della pelle, risultante dalla mancanza di ossigeno. La morte, di solito, si verifica dopo pochi giorni di malattia, principalmente a causa dell'infezione batterica secondaria.

La seconda fase si diffonderà dall'Europa in tutto il mondo a partire dal mese di agosto e sarà quella devastante. Si tratta certamente della stessa influenza perché chi ha superato la prima ne risulterà immune, ma il ceppo è mutato in forma più micidiale con un tasso di letalità decuplicato. I primi sintomi sono sempre quelli classici appena citati, ma le complicazioni polmonari si moltiplicano e colpiscono soprattutto i giovani adulti (15-45 anni).

Una terza ondata interesserà di nuovo molti Paesi tra il febbraio e l'estate del 1919. Ma risulterà meno letale: probabilmente aveva subito una mutazione rapida verso una forma meno grave, un evento comune nei virus patogeni, poiché gli ospiti dei ceppi più pericolosi tendono a estinguersi.

Le autopsie hanno mostrato che spesso le vie aeree erano state infettate, di tanto in tanto anche il mediastino. L'infiammazione era principalmente riscontrata nei lobi inferiori dei polmoni, con molte cavità pleuriche allargate. La milza era spesso ingrossata, meno il fegato, frequenti i danni ai reni, spesso infiammate anche le meningi.

I sopravvissuti sono contrassegnati da grave affaticamento ed esaurimento cronico, spossatezza prolungata e frequenza cardiaca mediamente ridotta. Non è raro che si manifesti la depressione. Coloro che superano anche la polmonite dovranno affrontare una lunga e ardua convalescenza. A causa dell'infezione influenzale, molte persone soffriranno di disfunzioni neurologiche per il resto della loro vita.

Contagerà circa 500 milioni di persone (il 30% della popolazione mondiale che allora era 1 miliardo e 600 milioni). Il bilancio di vittime sarà terribile. Diversi studi lo collocano tra i 50 e i 100 milioni di morti con enormi diversità da Paese a Paese (Figura 2). L'Asia pagherà il prezzo più alto con 30 milioni di morti, di cui 18 milioni in India: un impatto ancora incerto resta tuttora quello relativo alla Cina e al mondo ottomano, allora in completo degrado. In Europa, Russia compresa, si conteranno ufficialmente più di 3 milioni di morti di cui 250.000 in Francia e 700.000 in Italia, ma è più probabile 1.000.000^b (molti più della guerra stessa). Dilagherà in quasi ogni parte del mondo, dall'Artico alle remote isole del Pacifico (solo poche isole sperdute come Sant'Elena o le Samoa americane sfuggiranno al flagello).

In Italia il primo allarme viene lanciato a Sossano, provincia di Vicenza, in pieno agosto 1918, quando un capitano medico, dirigente del Servizio Sanitario dei reparti d'assalto, invita il sindaco a chiudere le scuole per una sospetta epidemia di tifo. Scatta l'emergenza, anche se si capisce in ritardo che non si tratta di tifo, ma della ben più terribile "Spagnola". Milano è una tra le città più colpite: già nel settembre 1918 si registrano 850 decessi, 3.000 in ottobre, 800 in novembre, 900 a dicembre per un totale di 5.500 vittime in venti settimane. Le cifre del contagio in Italia sono impressionanti, una vera strage. Nel solo mese di ottobre, quello di maggiore diffusione e virulenza, muoiono oltre 240.000 persone. In settembre i decessi

^b La numerosità e la forbice devono necessariamente essere presi con beneficio d'inventario. La pandemia si è diffusa in anni in cui gli strumenti di raccolta dati per calcoli epidemiologici e di statistica medica erano tendenzialmente incoerenti e di dubbia validità, accuratezza e solidità.

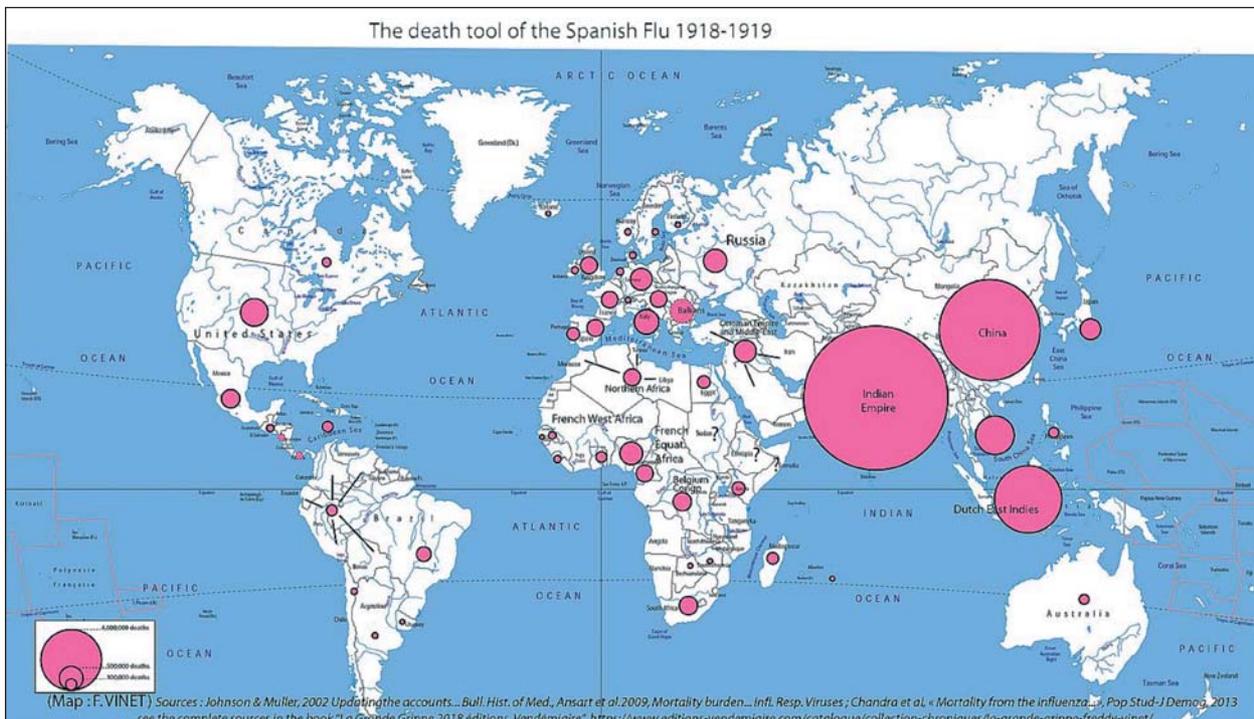


Figura 2.

erano stati 78.000. A novembre passeranno a 120.000. Gli effetti appaiono devastanti nel Lazio, in Puglia e in Sicilia. La “Spagnola” colpisce più gli uomini delle donne anche se statisticamente le più vulnerabili di tutti sono le donne incinte con un tasso di mortalità compreso tra il 23% e il 71%. Non ci sono medici, il regime alimentare è poverissimo soprattutto di vitamine, essendo quasi tutta la frutta e la verdura destinata al fronte. Talvolta si muore ancora prima che venga formulata la diagnosi. Il sovraffollamento dei locali abitativi, dove si vive anche in venti di tre generazioni, contribuisce alla diffusione della malattia. Per esempio, l'indice della mortalità tra i profughi sarà superiore quello della popolazione residente.

Al fronte si tace, se non altro perché siamo nel pieno dell'organizzazione della controffensiva del Piave. Ma fin da subito si presenta in maniera molto virulenta e il pericolo di contagio fa sì che i soldati ammalati siano trattati alla stregua di appestati, così come appare da questa testimonianza (un po' sgrammaticata) tratta dal diario del soldato Silvio Piani di Imola (Bologna), 7° Reggimento degli Alpini di Belluno: “Dopo un paio di settimane mi è venuta la febbre, eravamo in 2, ci anno portato a l'ospedale da campo n. 305. Si anno messo nella camera mortuaria. Perché cera fuori delle febbre che si moriva in 2 giorni. Una rete senza ma-

terazzo con uno sporco cusino senza federa, e poi ci anno chiusi dentro a chiave. A me la febbre mi stava passando, ma al mio povero amico ci omemtava. Alla notte mi chiamava che voleva un po' daqua, eravamo senza luce, o provato di acendere fiammiferi per vedere se ce nera, non ne ò trovato, o provato a batere nella porta ma nessuno mi a risposto. Ci sono andato li vicino e poi ciò detto - aqua non ce né - . Lui mi a risposto - adesso chiamo mamma - Dopo circa unora non a più detto nulla. Mi a fatto tanto piangere, era un mio amico, della mia classe di 19 anni. Quando alla mattina sono venuti à aprire la porta anno preso su il morto e poi sono andati a sepolirlo. Io senza dire nulla sono scapato e poi guardavo dietro che avevo paura che mi venissero a prendere. Il mio reparto era distante 2 chilometri, o fatto tutta una corsa. Alla mattina dopo sono tornato in trincea”.

Non riuscendo a trovare una cura efficace, l'unica precauzione (potendo) è rappresentata dall'immediata quarantena e dall'uso delle mascherine come documentato dalle tante foto dell'epoca (Figura 3-6). Vecchi e nuovi rimedi finiscono per incrociarsi. Superstizione e scienza si accavallano, ovviamente senza risultati. C'è chi consiglia come cura il tabacco da fiuto, chi impacchi di aceto bollente, chi zucchero nel latte bollente.



Figura 3.



Figura 4.

Ma in Italia come ci comportammo? I dati di diffusione e mortalità ci dicono che riuscirono a proteggersi di più le popolazioni che erano state informate in modo corretto e tempestivo e che avevano assunto precocemente determinati comportamenti, come l'evitare raduni o l'adottare specifici accorgimenti igienici e di protezione, come per l'appunto le mascherine. Non potendo introdurre il distanziamento sociale in trincea (probabilmente molto gradito) e neppure il "lock dow", in virtù del fatto che la produzione industriale era quasi a completo supporto della guerra, né tantomeno garantire una copertura sanitaria, dato che le risorse mediche erano riservate allo sforzo bellico, non restarono molte frecce al Governo italiano. Ma anche gli altri Paesi europei in guerra non fecero certo di meglio (tutti i Paesi belligeranti tesero a minimizzarla e a dare solo poche indicazioni comportamentali di massima). Alla popolazione civile le nostre autorità politiche rifiutarono di dare istruzioni generali, rimandando ai prefetti o ai Comuni il compito di chiudere scuole, teatri, cinema, negozi o sospendere eventi sportivi, qualora necessario. Vari sindaci raccomandarono tra l'altro di non prestare libri, di non andare dal barbiere, di evitare strette di mano! In realtà il Paese si fermò per mancanza di personale. Il numero dei malati era tale che le scuole non potevano più funzionare, le fabbriche giravano a rilento e nei campi i contadini si contavano appena. Le misure d'igiene, come la disinfezione dei treni, non venivano eseguite per mancanza di disinfettanti. Di seguito riportiamo come esempio le "Norme igieniche individuali" da osservarsi in quei giorni, così come le diffuse il quotidiano "La Stampa", venerdì 4



Figura 5.

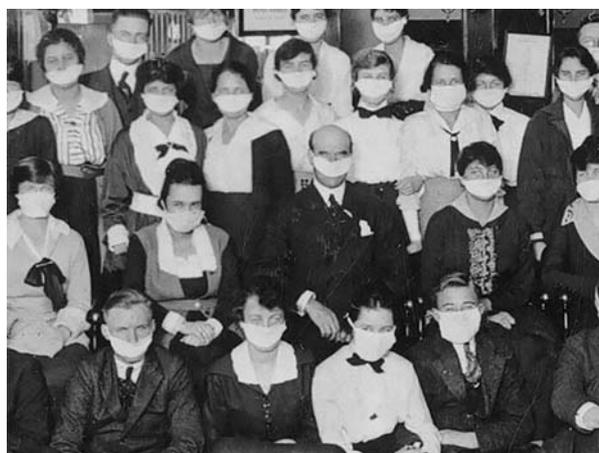


Figura 6.

ottobre 1918: *Il sindaco ha fatto pubblicare il seguente manifesto contenente alcune norme da osservarsi particolarmente in questi giorni:*

1. *Non derogare dal proprio tenore di vita. Inutili le pratiche per premunirsi ingoiando alimenti, pastiglie, od altre sostanze. Inutile (se non dannoso) il tenersi purgati se il corpo funziona regolarmente. Non intraprendere, senza necessità, lunghi viaggi in ferrovia.*
2. *Tener pulita la persona. Lavarsi sovente le mani e prender bagni, senza ricorrere a disinfettanti; il sapone e l'acqua sono i migliori detersivi della pelle. Portare unghie corte, lavarsi la bocca fregando collo spazzolino i denti mattina e sera, e risciacquarla con acqua, meglio se ossigenata. Potendo, non portare in casa gli abiti del lavoro. La lana e la biancheria al contatto con la pelle siano cambiate di sovente.*
3. *Curare la nettezza dell'alloggio, tenerlo ventilato. In casa, non si deve avvertire alcun odore. La cucina e la latrina siano allora i più puliti. Scopare e spolverare a umido. Nettare le scarpe prima di entrare in casa. Sbattere e spolverare i panni verso il cortile nelle ore consentite dai regolamenti.*
4. *Mangiare cibi, per quanto è possibile, semplici e cotti. Far bollire il latte. Lavare accuratamente la frutta e la verdura. Evitare eccessi nel mangiare e nel bere. I bevitori resistono poco alle malattie infettive.*
5. *Astenersi, se non per necessità, dal visitare malati, convalescenti o morti. Evitare gli agglomeramenti delle persone, per le strade nei veicoli e nei locali chiusi, per non trovarsi a contatto con convalescenti i quali, parlando, tossendo o starnutando, possono diffondere i germi dell'influenza.*
6. *Evitare di esporsi a correnti d'aria col corpo sudato. Non tenere il collo soverchiamente avvolto, né coprirsì oltre il necessario (anche a letto), a scopo di precauzione.*
7. *Nelle officine, nei laboratori, negli uffizi, ecc.. ciascuno concorra, al mantenimento della nettezza e della ventilazione di tutti i locali, specialmente degli spogliatoi, dei refettori e delle latrine. Non si sputi sui pavimenti, nelle scale, ecc. Chi dirige sorvegli sull'igiene interna e metta a disposizione dei dipendenti, vestaglie, scope, segatura umida, sputacchiere, maschere, ecc.*
8. *Non si sciupi il danaro nell'acquisto di disinfettanti, specialmente di quelli che emanano odore (ipoclorito, solfo, creoline, lisoforni e simili),*

poiché non hanno alcun potere disinfettante. Dovendo disinfettare locali troppo affollati (sale d'aspetto, sportelli d'ufficio, spogliatoi, refettori, ecc.) si lavino le pareti, gli assiti, le panche, i pavimenti con soluzione di sublimato al cinque per mille, ricordando che il sublimato è un potente veleno e che quindi deve essere affidato a persona che dia affidamento di serietà nell'uso.

9. *Chi avverte mal di capo, mal di gola, dolori articolari, malessere generale, brividi di freddo, ecc., non persista a lavorare, ma si corichi e chiegga (sic) tosto il medico. Chi è guarito non abbia fretta di alzarsi o di uscire di casa, potendo ricadere, con gravi conseguenze.*
10. *Durante la malattia si tenga la camera ventilata giorno e notte. Le biancherie personali e da letto usate siano immerso in un mastello contenente sublimato al due per mille, da tenersi nella stessa stanza del inalato: quivi sia pure un catino con sublimato all'uno per mille per lavarsi le mani il medico e le persone di assistenza: queste ultime siano limitate al puro necessario e indossino una vestaglia. Non ammettere parenti o amici a visitare, senza plausibile ragione, gli infermi. A malattia finita, coperte, materassi, guanciali, ecc., siano esposti all'aria libera e la stanza ampiamente ventilata per alcuni giorni anche durante la notte.*

Nei casi gravi, e se in casa, non v'è comodità di assistenza, si ricorra agli ospedali, dove si curano tanto i ricchi quanto i poveri.

Ma anche se allora si poteva contare sostanzialmente solo su mascherine e salubrità degli ambienti favorendo il riciclo dell'aria, non si rimase completamente inattivi, neppure sul fronte terapeutico e vi fu chi tentò di curare i malati di “Spagnola” con il sangue delle persone che ne erano guarite. L'analisi delle pubblicazioni dei casi clinici fa rilevare che i pazienti affetti da polmonite influenzale “Spagnola” che hanno ricevuto prodotti del sangue umano di convalescenti che avevano superato l'influenza, hanno manifestato una riduzione clinicamente importante del rischio di morte. Già 100 anni fa si sosteneva che il plasma umano di convalescenti poteva essere un trattamento efficace, tempestivo e ampiamente disponibile.

Di lì a poco la guerra terminerà su tutti i fronti e subito dopo la “Spagnola” subirà un meccanismo di totale rimozione, occultata alla memoria dei popoli, in particolare da quelli europei, troppo impegnati ad occupare tutto lo spazio della memoria con i ricordi

della conflitto appena concluso. Non si vuole più parlare di morte o almeno si preferisce ricordare soltanto le morti eroiche. C'è anche da dire che l'oblio si spiega con la sua apparizione atipica nella specifica storia delle epidemie e della salute. A quel tempo, soprattutto il mondo occidentale era nel bel mezzo di una transizione epidemiologica: si stava passando da una mortalità di origine principalmente infettiva (tubercolosi, dissenteria, morbillo, ecc.) a una mortalità per malattie degenerative (cancro, morbo di Alzheimer, ecc.). Con le regole d'igiene, dell'asepsi e delle nuove vaccinazioni ci si convinse di aver arrestato le grandi epidemie ancora estremamente mortali nel XIX secolo. Tuttavia, le autorità mediche e politiche si erano trovate impotenti di fronte all'epidemia di influenza. Non vollero quindi mantenere vivo il ricordo di un evento che fu per loro un completo fallimento.

Si è dovuto attendere la fine del XX secolo per far riemergere l'influenza del 1918-19 in termini di riferimento epidemico.

Sulla sua origine, sulle cause della sua virulenza e sul perché abbia colpito principalmente i giovani le ipotesi sono tuttora non unanimesi e proprio di recente è uscita una nuova ricerca (*Short KR, Kedzierska K, van de Sandt CE. Back to the future: lessons learned from the 1918 influenza pandemic*) che ha compiuto una meta-analisi degli studi al riguardo. Solo oggi, infatti, (anche se non c'è consenso universale) possiamo classificare il virus influenzale della "Spagnola" come di tipo A, lo stesso che si evolve provocando la classica influenza stagionale. Gli studi condotti su campioni risalenti all'epoca della "Spagnola" dimostrerebbero che il virus avrebbe avuto origine prima del 1918 quando un virus H1 umano acquisì la neuraminidasi aviaria N1 e i geni delle proteine interne. Tutti gli 8 segmenti genetici sarebbero derivati da un virus aviario che, compiendo un "salto di specie", si sarebbe adattato all'uomo acquisendo anche una eccezionale capacità di trasmettersi da persona a persona. Purtroppo l'atipicità dei sintomi fece sì che all'inizio a molti malati non fosse neanche diagnosticata una influenza, ma qualche altra malattia contagiosa. Le perdite di sangue dal naso e dalla bocca, che oggi sappiamo essere dovute alle complicazioni polmonari, fuorviarono molti medici. E, infatti, molti morti, se non la maggioranza, furono causate da queste emorragie polmonari. Certamente in molti casi la causa di decesso fu una polmonite batterica secondaria, come d'altronde avviene in molte influenze.

Un gruppo di ricercatori, recuperando il virus dai

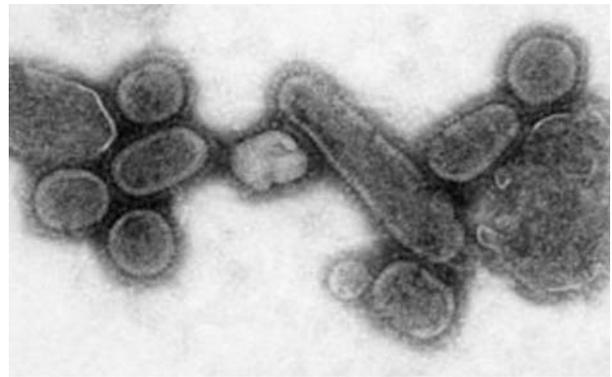


Figura 7.

corpi di vittime congelate (Figura 7), ha scoperto che la trasfezione negli animali causa una rapida insufficienza respiratoria progressiva e la morte attraverso una vera e propria "tempesta di citochine". Sappiamo che queste sostanze sono normalmente prodotte dalle nostre difese immunitarie, ma un rilascio sproporzionato può causare una reazione immunitaria polmonare eccessiva e di conseguenza determinarne quelle complicanze letali che abbiamo visto. Giovani in buona salute e con un sistema immunitario molto robusto possono avere tempeste di citochine più facilmente di persone con un sistema immunitario debole, come per esempio gli anziani. E in effetti la maggioranza dei morti di "Spagnola" si contò in adulti sotto i 65 anni e più della metà tra i 20 e i 40 anni.

Una volta ritrovato e ricostruito il virus responsabile della "Spagnola" le proprietà che lo hanno reso così devastante sono state meglio comprese. Studi più recenti basati principalmente su referti medici originali del periodo della pandemia, hanno rilevato che l'infezione virale non era molto più aggressiva di altre influenze precedenti, ma che le circostanze speciali (guerra, malnutrizione, campi medici e ospedali sovraffollati, scarsa igiene) contribuirono ad una superinfezione batterica. Quando una persona infetta starnutisce o tossisce, più di mezzo milione di particelle virali possono essere diffuse nelle vicinanze. Gli alloggi sovraffollati e i massicci movimenti delle truppe impegnate in guerra affrettarono la pandemia e accelerarono la trasmissione e la mutazione del virus, provocando un tasso di mortalità probabilmente più alto del dovuto^c. Una maggiore letalità acuita

^c Per questi motivi la mortalità fu minore nei Paesi neutrali proprio come la Spagna.

anche dalla modalità in cui si viveva nel periodo bellico: nella vita civile la selezione naturale favorisce i ceppi di virus miti. Quelli che si ammalavano seriamente rimanevano a casa e coloro che erano solo lievemente malati continuavano con le loro vite, diffondendo una malattia non grave. Nelle trincee la selezione naturale risultava invertita: i soldati che avevano contratto una forma leggera rimasero dov'erano, mentre i malati gravi venivano inviati su treni affollati verso ospedali da campo altrettanto affollati, diffondendo il virus più letale. Tra l'altro in un periodo dove gli antibiotici non erano ancora stati scoperti. Insomma, una concatenazione di cause tali che la malattia ridusse talmente tanto l'aspettativa di vita di inizio XX secolo che, nel primo anno dal diffondersi della pandemia, risultava diminuita di circa 12 anni. Nonostante la diffusa convinzione che le pandemie non guardino in faccia a nessuno e che colpiscano ricchi e poveri in ugual modo, purtroppo questa è solo una mezza verità: le classi più povere erano anche le più fragili considerando le condizioni di vita, nutrizione, igiene e salute. Alcuni studi hanno addirittura individuato una correlazione positiva tra il tasso di mortalità per “Spagnola” e analfabetismo.

Tuttavia, paradossalmente, anche “l'influenza spagnola” ebbe un bicchiere mezzo pieno: la virulenza della malattia determinò la scomparsa delle pandemie influenzali per i successivi 40 anni a causa dell'immunizzazione di gran parte della popolazione sopravvissuta.

Forse alla luce di quanto sopra, partendo da peste, vaiolo e colera fino alla “Spagnola”, diventano più comprensibili le recenti epidemie di AIDS, mucca pazza e SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome). In sintesi un microorganismo è la condizione necessaria, ma non sufficiente, alla manifestazione di una malattia infettiva. Affinché questa si manifesti è necessario qualcosa d'altro. Questo qualcosa è dovuto a cause socio-ambientali (psicologiche, relazionali, affettive, sessuali, lavorative, economiche, igieniche, spirituali). Alcune hanno un maggiore impatto sulle ineguaglianze nella salute come il reddito, l'educazione, la sicurezza, la casa, l'ambiente di lavoro, la socializzazione e i trasporti, altre hanno un'influenza più ristretta come i singoli stili di vita.

A questo punto però chi si aspettasse un parallelismo tra “influenza spagnola” e Coronavirus o COVID-19, come oramai tutti hanno imparato a conoscerlo, resterà deluso. Fatta eccezione per i sintomi dell'influenza o le complicazioni polmonari, i paragoni si fermano lì, tanto i contesti e i tempi sono distanti. In

più se andiamo a prendere il nostro sacro testo universitario di microbiologia (1985), a proposito del Coronavirus, troviamo scritto: “I Coronavirus sono un gruppo di virus isolati recentemente da lievi affezioni delle prime vie aeree mediante l'impiego di colture [...]. Si tratta di un gruppo di virus ancora poco studiato e il cui peso nella patologia umana è ancora da definire anche per la mancanza di tecniche di isolamento agevoli e quindi di possibilità diagnostiche utilizzabili routinariamente”.

Noi siamo uomini del secondo millennio. Lasciamo quindi ai più giovani esprimere ipotesi, valutazioni e giudizi in merito. Ci permettiamo solo un consiglio. La storia è contraddistinta da due insidie opposte: fare del passato tabula rasa e avere il passato come unico orizzonte. La memoria collettiva è un processo selettivo. È un costrutto individuale e collegiale in cui le crisi equivalgono a periodi d'insegnamento che, se interiorizzati, ci aiutano a vivere meglio quelle successive. Ma chi non tiene conto della storia è destinato a ripetere gli stessi errori.

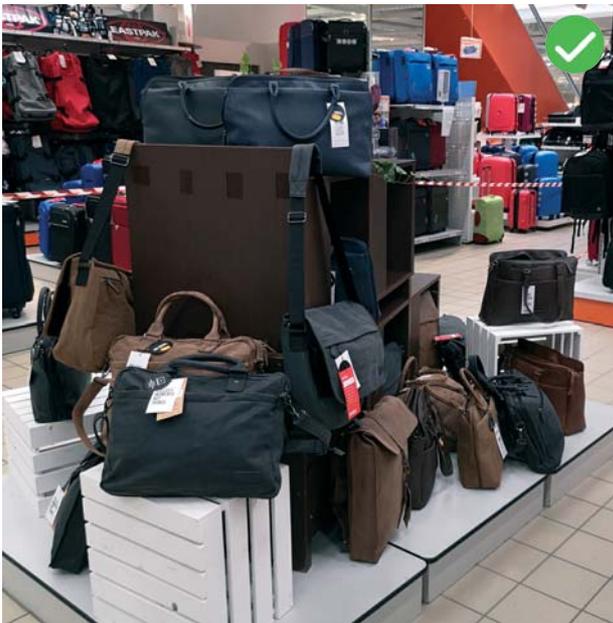
□ BIBLIOGRAFIA

1. Crosby AW. America's forgotten pandemic: the influenza of 1918. Cambridge University Press, New York (USA) 2003.
2. Gorini I. Storia di guerra di medicina e di letteratura. Gaspari Editore, Udine, 2008.
3. Johnson NPAS, Muller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 - Spanish influenza pandemic. *Bull Hist Med* 2002; 76 (1): 105-115.
4. La Placa M. Principi di microbiologia medica. Società Editrice Esculapio, Bologna, 1985.
5. Luke TC, Kilbane EM, Jackson JL, Hoffman SL. Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? *Ann Intern Med* 2006; 145 (8): 599-609.
6. Nataloni A, Verlicchi A. La chiamarono Spagnola ma venne dal mare. *Bollettino SNO* 2011; 7: 8-9.
7. Pittalis E. La Grande Guerra di Giovanni (l'Italia al fronte: 1915-1918). Edizioni Biblioteca dell'Immagine, Pordenone, 2006.
8. Short KR, Kedzierska K, van de Sandt CE. Back to the future: lessons learned from the 1918 influenza pandemic. *Front Cell Infect Microbiol* 2018; 8 (8): 343.
9. Spinney L. 1918. L'influenza spagnola. La pandemia che cambiò il mondo. Marsilio, Padova, 2017.
10. Tognotti E. La spagnola in Italia. Storia dell'influenza che fece temere la fine del mondo. Franco Angeli Editore, Milano, 2002.

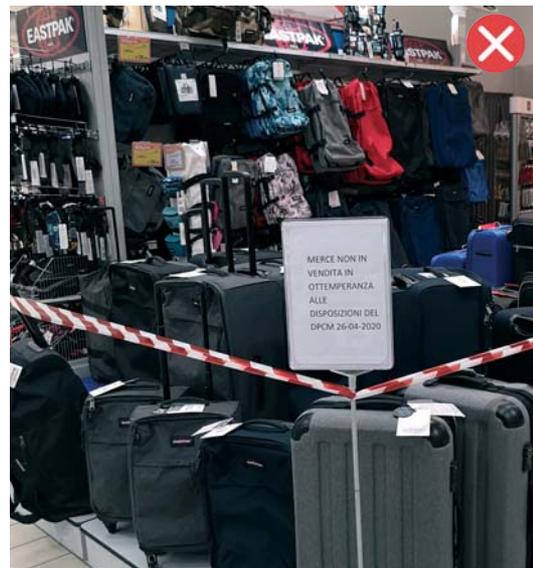
Confinamento (lockdown) della ragione?

Setting: grande distribuzione con multimerce (stesso capannone).

MERCE IN VENDITA



MERCE NON IN VENDITA



Progress in Neuroscience

- An interdisciplinary journal -

PRINT ISSN 2240-5127
ON-LINE ISSN 2240-5135

EDITORIAL STAFF

SCIENTIFIC EDITOR-IN-CHIEF

ALESSANDRO OLIVI
(Roma, Italy)

ASSOCIATE EDITORS

GIOVANNI BUCCINO
(Catanzaro, Italy)

FRANCO SERVADEI
(Milano, Italy)

DONATELLA TAMPIERI
(Montreal, Canada)

ADVISORY AND EDITORIAL BOARD

Available at:
www.progressneuroscience.com

EDITORIAL ASSISTANT

BRUNO ZANOTTI

SCIENTIFIC COMMITTEE

SCIENZE NEUROLOGICHE OSPEDALIERE (SNO)
SCIENTIFIC PANEL

PUBLISHER

EDITORE

NEW MAGAZINE S.R.L.
via dei Mille 69, 38122 Trento (TN), Italy

EXECUTIVE MANAGER
DIRETTORE RESPONSABILE

ANGELA VERLICCHI

EDITORIAL OFFICE, ADVERTISING

DIREZIONE, REDAZIONE, PUBBLICITÀ
new MAGAZINE edizioni, viale Rovereto 51, 38122 Trento (TN), Italy
www.progressneuroscience.com
e-mail: contact@progressneuroscience.com
www.newmagazine.it - e-mail: info@newmagazine.it

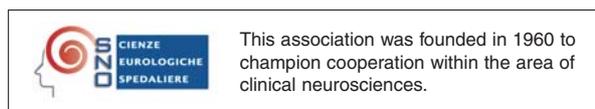
LANGUAGE EDITOR

ANNA FORSTER
(Gloucestershire, United Kingdom)
e-mail: annacforster@yahoo.co.uk

PRESS

STAMPA

Nuove Arti Grafiche, via dell'Òra del Garda 25, ZI settore A,
38121 Gardolo (TN), Italy



© Copyright 2020 by new MAGAZINE s.r.l.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without written permission of the copyright holder.

Authorized by the *Tribunale in Trento*, 11th May 2011 - Registration: *Registro della Stampa* n. 18 and *Registro degli Operatori di Comunicazione (ROC)* n. 3810 - *Quarterly*.

Submitted material, whether published or unpublished, will not be returned to its Authors. The data and opinions appearing in the articles and advertisements herein are the sole responsibility of the Author or advertiser concerned. Accordingly, the Publisher, the Editors and their respective employees accept no responsibility or liability for any inaccurate or misleading data, opinion, or statement.

TOPIC: ISBN 978-88-8041-128-4

The Authors and Editors have made every effort to ensure the accuracy of the information contained in this journal, particularly with regard to medical procedure, drug selection and dosage. However, appropriate information sources including pharmaceutical producers and referenced material must be consulted, especially for drugs and/or medical procedures. The Editor will not accept papers where the ethical aspects are open to doubt.

COVER: The illustration, created at the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), reveals ultrastructural morphology exhibited by coronaviruses. Note the spikes that adorn the outer surface of the virus, which impart the look of a corona surrounding the virion, when viewed electron microscopically. A novel coronavirus, named Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), was identified as the cause of an outbreak of respiratory illness first detected in Wuhan, China in 2019. The illness caused by this virus has been named coronavirus disease 2019 (COVID-19) (30 January 2020).



NEW MAGAZINE EDIZIONI

ISBN 978-88-8041-128-4



9 788880 411284

www.newmagazine.it