INTRODUCTION

ANTONIO PEDOTTI *

ABSTRACT. – After the revolutions in information technology, molecular biology and genomics which have taken place in the last few decades, the meeting and convergence of engineering, physical sciences and life sciences is commonly considered a new scientific paradigm that will characterize this century. Advances in computer science, materials, imaging, micro and nanotechnology, computational modelling merged with biomedicine are already providing new devices, tools and processes for diagnosis, therapy, rehabilitation which have deeply transformed medicine. But this new paradigm is not a one-way street: concepts and models derived from biology are also stimulating new finding in different fields of engineering.

This interdisciplinary sector has recently played a central role in the interest of researchers and policy makers worldwide and particularly in our region.

In this contest the Organising Committee has invited a number of outstanding scientists from Universities, Hospitals and Industries to provide a general frame of common concepts and methods characterising this interdisciplinary field focusing their attention on those research which have strongly impacted on medical practice.

The following three topics have been considered to illustrate in a paradigmatic way the relevant outcomes from this research equally interesting for medicine, engineering and technological transfer: the multimodal imaging for diagnosis and treatments, the image guided surgery and radiotherapy and recent achievements in artificial organs and tissue engineering in regenerative medicine.

^{*} Politecnico di Milano.

Il paradigma tecnico scientifico che caratterizzerà il secolo appena iniziato viene da molti individuato nell'incontro fra biologia e tecnologia. Le premesse che stanno alla base di questa convinzione sono facilmente identificabili nella nascita e sviluppo esponenziale dei calcolatori che in effetti altro non costituiscono che una implementazione tecnologica sia pur assolutamente dirompente e pervasiva della scienza dell'informazione e nella scoperta del DNA che della stessa scienza rappresenta la declinazione sul versante biologico.

Senza calcolatori non avrebbe significato la moderna genomica così come la decodifica del genoma ci assicura che una quantità di informazione ormai facilmente trattabile dai nostri PC sta alla base del progetto e del funzionamento della macchina più complessa che conosciamo, cioè noi stessi. Se si aggiunge che ormai per memorizzare, elaborare e trasmettere l'informazione così come per attuarne il significato costruiamo dispositivi su scale micro e nanometriche dello stesso ordine di quelle implicate nella biologia molecolare questa potenziale integrazione appare ormai una realtà in grado di sostenere anche in questo secolo lo stesso trend di sviluppo esponenziale della conoscenza e della tecnologia che ha caratterizzato l'ultimo scorcio di quello appena concluso.

Si è così aperto ed è in fase di grande evoluzione un settore fortemente interdisciplinare di ricerca caratterizzato da un ciclo virtuoso della conoscenza dove le nostre macchine ad alta complessità tecnologica ci forniscono nuovi strumenti concettuali per capire meglio come funziona il biologico così come la maggiore conoscenza di come funzionano gli organismi naturali ci forniscono nuove filosofie progettuali per realizzare dispositivi e macchine intelligenti in grado di replicare funzioni complesse normalmente ritenute esclusivo dominio degli esseri viventi. Bioingegneria, bioinformatica, biotecnologie, robotica antropomorfa, automazione e controllo dei sistemi complessi, neuroscienze, tecnologie biomediche sono alcuni fra i settori direttamente scaturiti in anni relativamente recenti da questo approccio fortemente interdisciplinare.

In questo incontro si è voluto focalizzare l'attenzione sulle innovazioni che le moderne tecnologie biomediche hanno apportato o stanno

apportando alla medicina in fase diagnostica per meglio capire la natura dei processi che stanno alla base di una situazione patologica e in fase terapeutica e riabilitativa per combattere al meglio la malattia e consentire al paziente il recupero ottimale delle funzioni compromesse. Infatti, la medicina e la strumentazione biomedica sono fra i primi beneficiari di questa evoluzione. Non vi è dubbio che negli ultimi venti anni si è assistito ad un progresso che ha visto la medicina diventare in qualche modo sempre più debitrice della tecnologia.

Macchine come la Tomografia Assiale Computerizzata, la Risonanza Magnetica Funzionale, i sistemi ad Ultrasuoni di ultima generazione ci permettono per esempio di avere una rappresentazione in 4D dell'interno del nostro corpo visualizzando non solo gli organi in movimento ma anche speciali features che ci permettono al di là della morfologia di cogliere gli aspetti funzionali dei vari tessuti. Si può così capire con un buon dettaglio quali parti del cervello sono attivate per ogni compito o funzione mentale: tutte cose impensabili una decina di anni or sono. O in quali organi o tessuti un consumo metabolico anomalo è indice della presenza di un processo tumorale con un'accuratezza e precisione elevate anche in una fase iniziale del processo prima che sia evidente ogni altro sintomo.

Sul versante della diagnosi genetica la possibilità di individuare una specifica sequenza all'interno del genoma di un singolo individuo ci apre la possibilità di prevedere e quindi prevenire specifiche patologie così come individuare farmaci customizzati o terapie geniche individuali.

Questi due approcci apparentemente così diversi hanno entrambi un comune denominatore che consiste nel rilevare ed elaborare secondo modelli ed algoritmi complessi quantità di informazione dell'ordine dei Gigabytes che risulterebbero di impossibile attuazione se non usando calcolatori di ultima generazione.

Discorsi ancora più complessi valgono sul versante terapeuticoriabilitativo dove l'apporto tecnologico ha creato nuovi scenari fino a poco tempo fa inimmaginabili e tuttora in fase di rapida evoluzione. Essi riguardano essenzialmente tre ambiti: la sostituzione parziale o totale di parti del corpo o funzioni fisiologiche con elementi artificiali impiantati, lo sviluppo di tecnologie che rendono possibili interventi chirurgici o radioterapeutici qualitativamente nuovi (navigazione, chirurgia mininvasiva, radioterapia guidata dall'immagine, etc.) e tecnologie per la riabilitazione e il recupero di funzioni perse (mobilità, comunicazione, autonomia domiciliare, etc).

Protesi e organi artificiali, endoprotesi, neuroprotesi, parti del corpo, organi, tessuti ingegnerizzati stanno ormai entrando nel bagaglio delle conoscenze comuni e permettono la sopravvivenza e/o il recupero di funzioni vitali a fronte di lesioni o patologie ritenute incurabili soltanto pochi anni fa.

Se ci si limita all'Italia per esempio ogni anno vengono impiantate oltre 80000 protesi d'anca, 30000 di ginocchio (più sofisticate e complesse), 50000 pacemaker e oltre 10000 defribillatori che, simili ai pacemaker, debbono però contenere l'intelligenza necessaria per riconoscere l'insorgenza della fibrillazione (un aumento parossistico della frequenza cardiaca che può condurre alla morte in pochi minuti) grazie a opportuni sensori e microprocessori e provvedere le necessarie scariche elettriche per bloccare la fibrillazione e rimettere il paziente in pochi secondi in condizioni normali. Se poi si aggiungono le valvole cardiache, gli stent, il cuore artificiale, organi artificiali, pelle, cartilagini e ossa ingegnerizzate, vasi artificiali, vari elementi di sintesi e supporto, neuro protesi, etc. si può stimare che ogni anno in Italia circa 500000 pazienti sostituiscano una parte del proprio corpo più o meno determinante per la propria vita e autonomia con un elemento artificiale creato dalle tecnologie emergenti. Proiettando questi dati in funzione della durata di vita aspettata risulta che nei cosiddetti paesi avanzati già oggi oltre il dieci per cento della popolazione è costituita da donne e uomini che possono essere definiti "bionici". Si sta così realizzando concretamente uno di quei paradigmi prospettati dalla letteratura considerata fantascientifica o del futuribile possibile. E come spesso succede in questi casi le prospezioni fantastiche si avverano con dei connotati anche più concreti e pervasivi dell'immaginato ma che per ragioni spesso misteriose vengono in qualche modo ridimensionati nell'immaginario comune. Così che se nel fantastico uomo bionico della letteratura la tecnologia era votata al potenziamento delle funzioni biologiche (ipervista, iperudito, performances motorie inimmaginabili, etc.) nella realtà la tecnologia è stata finalizzata alla restituzione di funzioni perse o compromesse al concreto servizio dei bisogni reali dell'individuo. E ciò ha fatto perdere parte del fascino immaginifico iniziale anche se i risultati che si stanno ottenendo in effetti vanno al di là del previsto e certamente sono molto più utili per la condizione umana.

La tecnologia sta pure modificando in modo sostanziale l'interazione fra medico e paziente che ha nelle operazioni chirurgiche la sua espressione più diretta, dove la salvezza o la salute del paziente dipende direttamente dalle mani, dall'occhio, dall'esperienza e dall'abilità del chirurgo che tradizionalmente apre il corpo, vede, taglia, seziona organi e tessuti, ricostruisce, talvolta rimodella l'anatomia e le funzioni e, alla fine, ricuce consegnando il paziente più o meno "guarito" al suo futuro. Due approcci nuovi sono intervenuti in questo campo: la chirurgia mininvasiva che si è andata progressivamente sviluppando negli ultimi vent'anni raggiungendo obiettivi eccezionali e la navigazione chirurgica, sviluppatasi in anni più recenti particolarmente in ortopedia, neurochirurgia e con connotati simili in radioterapia per la lotta ai tumori.

Nella chirurgia mininvasiva l'obiettivo consiste nel manipolare l'interno del corpo senza aprirlo (per es. sfruttando gli orifici naturali) o aprendolo il meno possibile (per esempio piccoli fori addominali, etc.) riducendo enormemente i tempi per l'intervento e il recupero e i rischi per il paziente. La tecnologia che sta alla base di questo approccio è senz'altro l'endoscopia che consente al chirurgo di visualizzare direttamente l'interno del corpo grazie a dispositivi ottici, fibre ottiche, telecamere miniaturizzate, etc. integrate con un insieme di tecnologie di supporto per la tele manipolazione dei tessuti e organi interni (laser, elettrobisturi, micro pinze, etc.) e tecniche di imaging multimodale, fra cui di elezione la ultrasonografia e la fluoroscopia per la visualizzazione real-time in fase intraoperatoria. Dedicata inizialmente ai prelievi bioptici o a interventi addominali semplici quali la colicistectomia, questa tecnica è andata progressivamente perfezionandosi allargando il campo di applicazioni in diversi distretti e patologie dall'ortopedia alla oncologia e in particolare nella chirurgia cardiovascolare dove si arriva anche all'impianto per via mininvasiva di valvole aortiche. Si è andata anche configurando una nuova specialità medica, la radiologia interventistica, dove interventi anche piuttosto impegnativi sono svolti su paziente cosciente fuori dalla camera chirurgica negli ambienti tradizionalmente dedicati alla diagnostica.

La navigazione chirurgica invece è un ausilio tuttora in fase di rapida evoluzione che mette il chirurgo nella condizione di svolgere interventi tradizionali con livelli di precisione e accuratezza prima impensabili e in massima sicurezza e anche di concepire e realizzare interventi attualmente impossibili. Essa si basa essenzialmente su metodologie in qualche modo simili a quelle utilizzate per la navigazione satellitare dove le strade e le mappe sono sostituite dagli organi, ossa e tessuti del singolo paziente ricostruiti dalle immagini 3D (TAC, RM, US, etc.),

l'automobile è il bisturi o la protesi, il percorso predefinito è la pianificazione preoperatoria. I comandi vocali suggeriscono istante per istante al chirurgo quello che deve fare e lo correggono se sbaglia in modo molto simile a quanto succede con il navigatore sull'automobile.

Differenze sostanziali che rendono ben più complessa la navigazione in chirurgia sono la tridimensionalità del corpo umano e la necessità di una precisione millimetrica. Perciò la localizzazione dei bisturi e del corpo umano è realizzata con sistemi optoelettronici dove telecamere operanti nell'infrarosso, sviluppate originariamente per l'analisi del movimento umano, sono in grado di operare in 3D con un'accuratezza di frazioni di millimetri.

Originariamente concepiti soprattutto per la chirurgia ortopedica e l'impianto di protesi articolari dove la precisione del posizionamento della protesi è spesso un fattore determinante per la riuscita dell'intervento e in neurochirurgia dove le precisioni richieste sono altrettanto stringenti, questi sistemi si vanno ora diffondendo in varie branche della chirurgia nonostante la loro completa utilizzabilità richiede conoscenze che attualmente non sono previste nel processo formativo di medicina.

Approcci molto simili si stanno sviluppando in radioterapia per rendere più efficace la lotta ai tumori dove l'obiettivo fondamentale è riuscire a somministrare al tumore una dose di radiazioni letali risparmiando i tessuti sani circostanti. Si parla perciò di IGRT (Image Guided RadioTherapy) dove il fascio di elettroni (o adroni, insieme di protoni e ioni, nell'adroterapia) è guidato sul tumore con tecniche di localizzazione spaziale, simili a quelle utilizzate nella navigazione chirurgica, abbinate a sistemi di calibrazione anatomica ottenute dalle immagini multimodali del paziente. Aumentando il livello di precisione diventa anche possibile diminuire il numero di sessioni di irraggiamento necessario per ogni paziente (ipofrazionamento) fino ad una sola e si parla allora di radiochirurgia. Inizialmente queste tecniche erano riservate ai tumori cranici di difficile operabilità e dove per loro natura è più facile una localizzazione sicura e stabile del tumore stesso. Ora grazie a metodi di pianificazione dinamica, a modelli per la simulazione tridimensionale del movimento degli organi interni, a tecniche di rilievo optoelettronico in tempo reale e di gating respiratorio anche i numerosi tumori extracranici (prostata, seno, polmone, fegato, etc.) sono efficacemente aggrediti con queste tecniche.

L'enorme sviluppo di conoscenze nella genomica e nelle potenzia-

lità delle cellule staminali declinate con la realizzazione di biomateriali con caratteristiche meccaniche e strutturali micro-nanometriche speciali e di biocompatibilità e biodegradabilità del tutto innovative stanno alla base di un salto qualitativo nel settore dei tessuti ingegnerizzati. Già sono disponibili tessuti ibridi, metà naturali e metà artificiali, per sostituire pelle, ossa, cartilagini, legamenti, etc., ma le ricerche in corso hanno anche dimostrato la fattibilità e fornito alcuni risultati preliminari relativi alla sostituzione di strutture sempre più complesse anche funzionalmente: vasi, trachea, interi organi o parti significative degli stessi. Anche in questo caso, gli sviluppi a livello di ricerca e di applicazioni che si sono avuti in questi ultimi anni fornendo risultati di grandi prospettive, hanno aperto il nuovo filone di medicina rigenerativa.

Cercare di fornire un quadro abbastanza generale per cogliere il comune denominatore e l'intrinseca interdisciplinarietà di questo settore così diversificato e nello stesso tempo di illustrare in modo esauriente i metodi, le tecnologie e le ricadute sul piano medico e applicativo per sfuggire ad una rischiosa genericità non era compito facile. Personalmente ho avuto il piacere e la fortuna di operare nel Comitato Scientifico che include colleghi di assoluto valore e che voglio qui ringraziare e ricordare nominativamente per l'impegno mostrato nel progetto di questa iniziativa: Emilio Agostoni, Paolo Cerretelli, Nicola Dioguardi, Emilio Gatti, Guido Pozza, Evandro Sacchi, Orazio Svelto. Con loro si è operato con molta competenza individuando opportunamente gli argomenti e i relatori più idonei allo scopo.

Si sono così scelte tre tematiche che svolgono un ruolo paradigmatico nel rappresentare concretamente gli sviluppi in atto nel rapporto fra tecnologia e medicina: l'imaging multimodale per la diagnosi e l'interventistica, la chirurgia e la radioterapia guidata dall'immagine e infine i risultati e gli sviluppi negli organi artificiali e nella medicina rigenerativa.

Nella scelta delle relazioni che compaiono in questo volume si è tenuto particolarmente in conto oltre il valore scientifico dei contenuti e il prestigio degli autori, anche il ruolo fondamentale che le Istituzioni rappresentate hanno giuocato e giuocano nel panorama internazionale a livello di ricerca, di applicazioni cliniche e di trasferimento dei risultati a favore dell'innovazione e della competitività dell'industria nazionale includendo non solo Università e Centri di Ricerca ma Ospedali e Industrie.