
MINERVA

MEDICA

VOL. 109 · SUPPL. 2 · No. 5 · OCTOBER 2018

**L'AUTOSPERIMENTAZIONE IN MEDICINA:
UNA FILOSOFIA EMERGENTE
DAL NETWORK
"MEDICO CURATE STESSO"**

Beniamino PALMIERI, Maria VADALÀ, Carmen LAURINO



EDIZIONI · MINERVA · MEDICA

PUBBLICAZIONE PERIODICA BIMESTRALE - POSTE ITALIANE S.P.A. - SPED. IN A. P. D.L. 353/2003 (CONV. IN L. 27/02/2004 N° 46) ART. 1, COMMA 1, DCB/CN - ISSN 0026-4806 TAXE PERÇUE

ARTICOLO SPECIALE

L'autosperimentazione in medicina: una filosofia emergente dal network "Medico Cura Te Stesso"

Beniamino PALMIERI^{1,2}, Maria VADALÀ^{1,2}, Carmen LAURINO^{1,2} *

¹Dipartimento Chirurgico, Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche con Interesse Trapiantologico, Oncologico e di Medicina Rigenerativa, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia; ²Network del Secondo Parere, Modena, Italia

*Autore di contatto: Carmen Laurino, Dipartimento Chirurgico, Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche con Interesse Trapiantologico, Oncologico e di Medicina Rigenerativa, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Largo del Pozzo 71, Modena, Italia. E-mail: carmen.laurino@hotmail.it

RIASSUNTO

Gli autori, nell'ambito di un network etico-formativo denominato Medico-Cura-Te-Stesso di mutuo aiuto tra medici per la tutela, prevenzione e cura della propria integrità fisica e psichica, indicano nell'autosperimentazione di farmaci e presidi diagnostici un elemento caratterizzante di tale circuito; a titolo esemplificativo vengono riportati esempi classici di ricerche cliniche autogestite con lo scopo di delineare alcune linee-guida e alcuni *caveat* di tale percorso, per renderlo scevro da danni e rischi, e soprattutto utile al progresso delle conoscenze mediche.

ABSTRACT

SELF-EXPERIMENTATION IN MEDICINE: AN EMERGING CONCEPT FROM THE "MEDICO CURA TE STESSO" NETWORK

The authors report on a recently-created network called "Medico Cura Te Stesso" (lit.: *physician, heal thyself*), whose aim is to prevent, diagnose, and optimally treat physicians' physical and mental illnesses, in selected cases by also using experimental drugs. The concept of self-experimental strategies in medicine is at the heart of the network's philosophy. After a short review of the most famous cases of self-experimentation in the history of medicine, some guidelines and caveats are provided to reduce the risks of bias and failure in this challenging discipline.

(Per citare questo articolo: Palmieri B, Vadalà M, Laurino C. L'autosperimentazione in medicina: una filosofia emergente dal network "Medico Cura Te Stesso". Minerva Med 2018;109(Suppl. 2 al N. 5):1-6. DOI: 10.23736/S0026-4806.18.05855-X)

KEY WORDS: Autoexperimentation - Human experimentation - Research.

Il progetto "Medico Cura Te Stesso", da noi ideato, programmato e realizzato nel 2006, è scaturito nella nostra cultura didattico-formativa dal riscontro obiettivo della mancanza di un network che assista i medici di ogni categoria e specializzazione, aiutandoli a tutelare la propria integrità fisica e psichica, invitandoli a partecipare a programmi di screening, a sottoporsi a periodici controlli, a valutare la efficacia di determinati protocolli terapeutici, a discutere collegialmente la *compliance* a specifiche strategie di

prevenzione, fitness e wellness, e anche autosperimentando in gruppo la efficacia di determinati metodi autodiagnostici, oppure di farmaci o di protocolli, per recuperare e mantenere al meglio la propria salute.

Tra tutti questi obiettivi istituzionali il concetto che il medico non sia un semplice regista e gestore dell'altrui salute ma possa essere intrinseco protagonista di osservazioni cliniche basate sullo studio o la sperimentazione di se stessi è alquanto originale, ma certamente non nuovo

in medicina; infatti, la necessità di sperimentare sull'uomo, da sempre, pone spesso dei limiti etici e di evidenza statistica, da cui risulta difficile affrancarsi, essendo spesso necessario che il medico ponga se medesimo in gioco allo scopo di rendere attuabile con questa preliminare verifica uno studio clinico su più soggetti.

Non sempre tale atteggiamento un po' romantico è riportato come espressione di eccentricità o di originalità, poiché assai spesso assistiamo a rigorose metodologie applicate con ordine e sistematicità. Ci sono, infatti, numerosi esempi di medici che si sono sottoposti ad auto-sperimentazione.

Nel 1900, Karl Landstainer¹ impostò la classificazione dei gruppi sanguigni ABO salassando sistematicamente se stesso e altri sei membri del suo laboratorio e potendo così riclassificare un importante capitolo della ematologia trasfusionale. Nel 1984, Barry Marshall² si autopratificò gastroscopia e biopsia preliminare in gestione di *Helicobacter pylori*, ripetizione della gastroscopia e biopsia e successivamente terapia con tinidazolo, potendo finalmente dimostrare il parassitismo endocellulare di questo germe nella patogenesi dell'ulcera gastro-duodenale. Nel libro di L.K. Altman³ dal titolo *Chi va per primo: la storia della autosperimentazione in medicina*, vi sono numerosi esempi di medici che hanno praticato su se stessi esperimenti in tema di leucemia, malaria, cancro, HIV, oppiacei, anestesia, febbre gialla, tifo, scorbuto e ganglioplegici.

È di esemplare dimostrazione in tema di procedure diagnostiche l'esperimento di Werner Forssmann, nel 1929, di autocateterismo, che egli si praticò ispirandosi agli studi di veterinari equini che cateterizzavano il cuore di cavalli attraverso la vena giugulare.⁴ Il primario di Forssmann, Richard Schneider, richiestogli di autorizzare una sperimentazione di cateterismo su soggetti agonizzanti, rifiutò il permesso. Forssmann decise allora di procedere su sé stesso utilizzando materiale sterile della sala operatoria con la collusione di una infermiera la quale si convinse talmente della bontà dell'idea di Forssmann da offrirsi come prima volontaria. Mentre Gerda Ditzen (questo era il suo nome) attendeva sul tavolo operatorio con un laccio al braccio che il Dott. Forssmann le praticasse una piccola fle-

botomia per inserire il catetere, Forssmann con abile stratagemma surrettiziamente praticò su se stesso la flebotomia e si infilò un catetere ureterale dalle vene del braccio fino al cuore senza avvertire alcun dolore, chiedendo alla Ditzen di aiutarlo a praticare radiografie. In tal modo, egli poté radiografare l'atrio destro pubblicando poi una serie di esperimenti sui cani e su sé stesso, e completando il ciclo di autosperimentazione con una puntura aortica diretta ed aortografia.⁵ Questi studi lo candidarono al premio Nobel per la medicina, sebbene questi esperimenti diedero origine a controversie tra i medici tedeschi che videro il medico costretto ad affrontare diverse ostilità e avversità da parte dei suoi colleghi che gli provocarono le accuse di frode, ciarlataneria fino al suo suicidio, la cui professionalità fu ribaltata nella storia della medicina moderna, quando fu battezzato "l'uomo tipico prima del suo tempo".⁶

Un altro caso molto emblematico riguarda il Dr. Harrington, un giovane medico di Boston che nel 1943 iniziò a interessarsi della trombocitopenia idiopatica, volendo dimostrare che esisteva un fattore trasferibile di trombocitopenia (gli anticorpi antiplastrine o antimegacariociti) da paziente malato a paziente sano. Harrington⁷ arrivò a trasfondere su se stesso 250 ml di sangue da una paziente trombocitopenica con una iniziale reazione convulsiva (per edema cerebrale indotto dalla piastrinopenia) nonostante la compatibilità dei gruppi sanguigni. Drammaticamente le piastrine del suo sangue calarono mentre la paziente decedette a causa della gravità della patologia. Il giovane medico subì però su di sé tutte le complicità della mancanza di piastrine, incluso l'aumento della pressione intraliquorale, ma dopo una settimana si ristabilì. Ciò non lo indusse a desistere dagli esperimenti, ripetuti con dosi più moderate fino a 35 volte, e le sue ricerche lo condussero a definire con certezza alcuni dettagli preliminari della malattia preparando il terreno alla identificazione di una specifica patogenesi anticorpale che fu poi stigmatizzata dagli studi di Hollingsworth e Daussett.

Più recentemente, Rugstad⁸ annovera altri esempi tra cui quello di Max von Pettenkofer, che ingerì i batteri del colera. Inoltre, i medici del gruppo di ricerca del Walter Reed che si

infettarono con il virus della febbre gialla, Erik Jacobsen che ha dimostrato su se stesso l'effetto da abuso di alcool, Klaus Hansen che ha ingerito acqua marcata e Ole Jakob Malm che ha effettuato un autotrapianto di tessuto eterologo sulla propria pelle in modo da distinguere tra i differenti tipi di tessuto. Nel 1950, la Washington University di St. Louis si meritò la fama di "Scuola di Medicina dei kamikaze" proprio per questa esasperata tensione all'autosperimentazione. Dopo il rischioso esperimento di Harrington infatti, il Dott. Tom Brittingam si iniettò ripetutamente cellule leucemiche per indurre produzione di anticorpi andando incontro ad uno shock anafilattico quasi mortale.⁹ Nel 1951, nel corso di un'epidemia di mixomatosi, per accertare il rischio di tale epidemia verso danni encefalitici, due microbiologi Burner e Fenner si autoiniettarono una dose di virus mixomatoso sufficiente a uccidere mille conigli. Essi poterono così dimostrare che non vi era alcun rischio di contagio pandemico da questo agente patogeno. La cultura della Scuola di Medicina kamikaze si è espressa successivamente anche in Australia con l'autoingestione di larve di *Ancylostoma canis*, da parte di uno studente ventiduenne, peraltro anonimo (J.K.L.), dimostrandone la responsabilità nel causare enterite eosinofila.¹⁰

La storia dell'anestesia locale è iniziata con la scoperta delle proprietà anestetiche della cocaina da parte del medico Carl Koller di Vienna 130 anni fa.¹¹ Le proprietà anestetiche di questo farmaco erano state da lui sperimentate su se stesso e su altri colleghi, i cui risultati furono accuratamente registrati dal medico austriaco ma non furono però divulgati nella società scientifica dell'epoca. Fu quando sua figlia Hortense Becker-Koller consegnò questi documenti alla Biblioteca del Congresso a Washington, che tali registrazioni furono presentate al pubblico per la prima volta in assoluto.

Una revisione della letteratura sull'autosperimentazione ha evidenziato che i medici ne fanno ricorso soprattutto per problemi mentali, in termini di autoprescrizione.¹² Questo studio inoltre ha sottolineato come la salute fisica e mentale del medico sia importante per quanto riguarda l'approccio del *caregiver* verso il paziente, poiché il medico negligente verso se stesso potrebbe com-

promettere la salute del paziente. Dall'altro lato, invece, avere un buon approccio verso la propria patologia, e quindi ricorrere anche all'autoprescrizione, fa sì che il medico sia professionalmente più attivo. Tale presupposto è stato sottolineato anche nello studio di Braquehais,¹³ ove i medici ricorrono spesso all'uso di benzodiazepine, oppiacei ed anfetamine più frequentemente rispetto alla popolazione generale, senza consultare il medico specialista. Anche l'assunzione della cannabis terapeutica sta aumentando tra i giovani medici.

Negli anni Novanta, alcuni medici ed operatori sanitari si erano espressi favorevoli ad attivare un programma per testare un vaccino anti-HIV su loro stessi animati dal portare avanti la lotta contro l'AIDS.¹⁴ Nello specifico, 50 medici membri della Chicago-based International Association of Physicians in AIDS Care (IAPAC) avevano dichiarato di volersi inoculare il virus attenuato progettato dal Dott. Ronald Desrosiers di Harvard, sebbene il governo ne rifiutasse l'approvazione, ma animati dal forte desiderio per la ricerca e per salvare 8000 vite umane al giorno. I motivi di tale riluttanza da parte del governo federale riguardavano la sicurezza dello studio verso i 50 medici autosperimentatori, il rischio di trasmissione della patologia ed eventuali effetti del virus sul DNA potenzialmente possibili ma non ancora conosciuti. Sulla questione era poi intervenuto il Dott. Fauci, Direttore dell'Istituto Nazionale di Allergia e Malattie Infettive, il quale con estremo scetticismo ha commentato che l'atto eroico da parte di questi medici non sarebbe servito a velocizzare gli studi verso la produzione di un vaccino anti-HIV, in quanto, secondo la sua opinione, il vero problema consisteva nella mancanza di conoscenza scientifica del problema, una lacuna che nemmeno l'autosperimentazione poteva colmare. L'autosperimentazione non fu quindi praticata.

Molto interessante è stata la revisione della letteratura condotta da Weisse¹⁵ che ha identificato 465 casi documentati di questa pratica, eseguita nel corso degli ultimi due secoli. La maggior parte delle autosperimentazioni documentate si è verificata negli USA (33% del totale), seguita poi dalla Germania (15%), dal Regno Unito (13%) e dalla Russia (11%), ed ha raggiunto il

picco massimo proprio nella prima metà del 20° secolo. È emerso che 8 decessi sono stati registrati tra il 1817 e il 1928 per malattie debellate nei paesi industrializzati, sebbene negli anni successivi siano insorti tra gli sperimentatori problemi di invalidità potenzialmente coinvolti con la pratica autosperimentale, ma non fu dimostrato (a titolo di esempio viene riportato che la causa di decesso del premio Nobel per la chimica Marie Curie, morta a 67 anni per leucemia, era probabilmente legata alla esposizione a sostanze e pratiche effettuate durante i suoi esperimenti). L'89% delle autosperimentazioni hanno comunque prodotto risultati positivi, mentre nel caso dei fallimenti, gli studi svolti hanno potuto comunque indirizzare la comunità scientifica verso indagini scientifiche successive. Un certo numero di investigatori ha potuto godere di carriere di successo, compreso il ricevimento di premi Nobel. Attualmente questa pratica sembra essere in declino, ma non si possono negare i benefici per la società, soprattutto per alcune patologie di cui non esiste ancora una cura efficace o per il miglioramento della qualità di vita dei pazienti, basta pensare alla storia di molti dei vaccini che derivano dalla pratica sperimentale sui medici e sui loro familiari. L'autore ha voluto "giustificare" la pratica dell'autosperimentazione anche per rassicurare i pazienti della sicurezza della procedura e ricevere consenso, atteggiamento fortemente sentito soprattutto nell'epoca attuale. Sono state condotte conferenze da parte di organi internazionali che controllano la salute pubblica e che hanno discusso i pro e i contro dell'autosperimentazione, da cui però non sono mai emerse linee guida per la pratica di questa tipologia di studi. L'autore, dubbioso della interferenza da parte dei colossi farmaceutici sugli studi moderni sui vaccini, ha chiesto spiegazioni ottenendo come risposta (ad es. dalla Novartis), che tutti gli studi moderni vengono svolti secondo le regole della Good Medical Practice (GMP), con approvazione di un comitato etico e secondo le linee guida degli studi clinici, escludendo quindi la pratica dell'autosperimentazione. Il vantaggio, secondo l'autore, dell'autosperimentazione sarebbe quello di produrre risultati positivi sortiti dalla intuizione di qualche medico, come avveniva in passato, piuttosto che andare a tentativi in

laboratori di ricerca. Già nel 1938,^{16, 17} Hanzlik aveva sottolineato che alcuni bias legati all'autosperimentazione potrebbero essere legati alla risposta soggettiva da parte del medico sperimentatore verso il principio attivo utilizzato, sia in termini di idiosincrasia, di sensibilizzazione, che di effetto placebo, che però potrebbero essere svelati mediante ripetizioni multiple della pratica e mediante un'attenta analisi critica degli effetti autoprodotti.

In dermatologia, proprio per la disponibilità del tessuto cutaneo all'autosperimentazione, i medici ricorrevano a questa pratica, tra cui gli "eroici" autoesperimenti di Carrión del Perù per il trattamento della verruca peruviana, e quelli di Goldberger per la pellagra e *Pediculoides ventricosus*, patologie infettive della pelle.¹⁸ L'autore, anch'esso dermatologo, invece ha fatto ricorso all'autosperimentazione dopo aver sviluppato reazioni di ipersensibilità alla linfa di una specie vegetale nota con il nome di Urushi, da cui si ricava la lacca giapponese, uno dei prodotti più pregiati dell'artigianato locale. Le terapie utilizzate erano state corticosteroidi, morsi di artropodi di diverse specie, ed infine autoesperimenti con laser, sottolineandone l'utilità di questa pratica per il beneficio dei pazienti.

In psicologia e psicoterapia nel 1984, Neuringer¹⁹ annoverava l'autosperimentazione come una delle tecniche per migliorare i risultati applicabili a scopo psicoterapeutico per motivi concreti, e riteneva che gli autosperimentatori fossero titubanti a sottoporsi a questa pratica per scopi non rilevanti, come ad esempio l'autore stesso che si sottopose ad esercizi di attività fisica per migliorare l'autoapprendimento, motivato dalla sua incapacità nello stare seduto quando era impegnato in ragionamenti importanti, scoprendo che era in grado di imparare più velocemente dopo una corsa di 2 miglia piuttosto che stando seduto a una scrivania. C'è però da considerare come possibile bias che l'autore soffriva di mal di testa mentre era impegnato in ragionamenti mentali, che spariva durante la corsa. Inoltre, sempre in ambito psicoterapeutico, l'autosperimentazione aumenta la probabilità di variabilità derivata da fattori esogeni, perché la variabilità è necessaria quando si effettua una ricerca sperimentale. Essa quindi si impe-

gna nel controllo di questi fattori che possono derivare dall'ambiente esterno, ma che possono anche essere influenzati dalla propria personalità. Altro rischio legato all'autosperimentazione potrebbe consistere nell'instaurarsi di una dipendenza verso le sostanze autosperimentate, e questo vale soprattutto per i medici affetti da patologie delle psiche.²⁰

Nell'ambito del nostro circuito "Medico Cura Te Stesso", non potevamo non indirizzare la nostra attenzione verso questo modo alternativo di concepire la sperimentazione, in modo regolatorio ove l'iter terapeutico su temi innovativi soggiace a una serie di valutazioni non solo bioetiche ma anche burocratiche, tali da rendere la fruizione clinica di farmaci innovativi molto procrastinata e remota nel tempo. È importante però analizzare le motivazioni che inducono il ricercatore a provare su stesso un rimedio o una cura: talvolta è la convinzione di un ferreo assunto teorico che induce a rimuovere ogni indugio per raggiungere immediatamente l'obiettivo, talvolta, ma più raramente, e questo dovrebbe essere il caso del network "Medico Cura Te Stesso", è il desiderio di equipararsi ai volontari per assumere i medesimi rischi e le medesime prospettive; più raramente la motivazione può essere il proseguimento di un ambito traguardo scientifico, economico o di carriera nel contesto però di una convinzione fisiopatologica molto solida, al punto da coinvolgere in prima persona il ricercatore medesimo. È evidente, comunque, che in linea generale un esperimento individuale per di più autogestito non può costituire nella comune accezione della comunità scientifica un inattaccabile paradigma di validazione; lo stesso effetto placebo può costituire, comunque, un bias inconscio del partecipante al successo dell'esperimento insidiando così la validità dello studio. Alla luce di tali osservazioni è senza dubbio ragionevole pensare che l'autosperimentazione debba comunque confrontarsi preliminarmente con un giudizio di significatività e di efficacia rispetto al rischio incombente ad opera di un numero minimo di esperti. Questa nobile tensione dei medici a strumentalizzare il proprio corpo in funzione del progresso della medicina, va altresì indirizzata a costituirsi come substrato di giudizio per qualsiasi altra sperimentazione sugli esseri uma-

ni. In altre parole, ogni ricercatore deve chiedere alla sua coscienza se sia legittimo o meno subire da se stessi ciò che vorrebbero inculcare agli altri in termini di sofferenza, rischio, beneficio. Tale ragionamento analogico è reso ancora più difficile e meno assimilabile dal fatto che i medici generalmente godono di ottima salute, e non conoscono quindi il travaglio psicologico e la portata della malattia (specie quelle ad andamento cronico), né abbiano mai avuto esperienza diretta di percepirsi oggetto di uno studio con tutte le implicazioni di passività e di difficoltà che esso comporta, invece che porsi come protagonisti e demiurghi del progresso delle conoscenze mediche.

Nell'ambito di "Medico Cura Te Stesso", il nostro progetto è di identificare su tutto il territorio nazionale una coorte di medici afflitti da un identico problema clinico (ad esempio il diabete o un certo tipo di ipertensione) e su questa intera coorte praticare uno studio che esprima tutti i requisiti di rigore metodologico ed efficacia delle normali sperimentazioni cliniche. I benefici che se ne potranno avere sono assolutamente molto rilevanti in termini di rigore etico e di piena comprensione di una procedura sperimentale, ma soprattutto potranno arricchirsi di informazioni supplementari connesse alla percezione soggettiva del medico, rafforzata dalla sua cultura ed esperienza clinica. Si creerà in tal modo la premessa per un migliore e più efficace dialogo tra medico e paziente e per una umanizzazione della medicina che individua nel medico ammalato un ulteriore modello di validazione e forse di perfezionamento dello stesso approccio metodologico alla sperimentazione clinica.

Bibliografia

1. Landsteiner K. Ueber agglutinationserscheinungen normalen menschlichen blues. *Wien Klin Wochenschr* 1901;14:1132-4.
2. Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Med J Aust* 1985;142:436-9.
3. Altman LK. Who goes the first? The story of self experimentation in medicine. Berkeley: University of California Press 1987.
4. Courmand A. Cardiac catheterization; development of the technique, its contributions to experimental medicine, and its initial applications in man. *Acta Med Scand Suppl* 1975;579:3-32.

5. Forssmann W. Die sondierung des rechten herzens. *Klin Wochenschr* 1929;8:2085-7.
6. Goerig M, Agarwal K. [Werner Forssmann: "the typical man before his time!" - self-experiment shows feasibility of cardiac catheterization]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2008;43:162-5. German.
7. Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, Moore CV. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med* 1951;38:1-10.
8. Rugstad HE. [The first to go—physicians who experimented on themselves]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2005;125:2388-90. Norwegian.
9. Van Der Weyden MB. Researchers as guinea pigs. *Med J Aust* 2003;178:52-3.
10. Landmann JK, Prociw P. Experimental human infection with the dog hookworm, *Ancylostoma caninum*. *Med J Aust* 2003;178:69-71.
11. Goerig M. [From the legacy of Carl Koller. Notations on his experiments with cocaine]. *Anaesthesist* 2015;64:469-77. German.
12. Tyssen R. Health problems and the use of health services among physicians: a review article with particular emphasis on Norwegian studies. *Ind Health* 2007;45:599-610.
13. Braquehais MD, Lusilla P, Bel MJ, Navarro MC, Nasillo V, Díaz A, *et al*. Dual diagnosis among physicians: a clinical perspective. *J Dual Diagn* 2014;10:148-55.
14. Josefson D. Doctors volunteer to be guinea pigs for AIDS vaccine. *BMJ* 1997;315:833.
15. Weisse AB. Self-experimentation and its role in medical research. *Tex Heart Inst J* 2012;39:51-4.
16. Hanzlik PJ. Purkinje's Pioneer Self-Experiments in Psychopharmacology: part I. *Cal West Med* 1938;49:52-5.
17. Hanzlik PJ. Purkinje's Pioneer Self-Experiments in Psychopharmacology: part II. *Cal West Med* 1938;49:140-2.
18. Goldman L. History of self-experimentation in dermatology: should we go first—sometimes? *Cutis* 1991;48:338-41.
19. Neuringer A. Melioration and self-experimentation. *J Exp Anal Behav* 1984;42:397-406.
20. Merlo LJ, Trejo-Lopez J, Conwell T, Rivenbark J. Patterns of substance use initiation among healthcare professionals in recovery. *Am J Addict* 2013;22:605-12.

Conflitti di interesse. — Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse con alcuna ditta legata al contenuto del manoscritto. Manoscritto accettato: 17 settembre 2018. - Manoscritto ricevuto: 13 settembre 2018.