



Università di Foggia

Corso di Dottorato
"Basic and Clinical Neuroscience"

XXXVIII ciclo

*Il ruolo dei markers neurologici NSE e S-100b
nei pazienti affetti dalla frattura del collo femore
trattati chirurgicamente*

Tutor

Prof. Giuseppe Maccagnano

Dottorando

Dr. Michele Coviello

INDICE e SOMMARIO

CAPITOLO 1 – Il decadimento cognitivo post-operatorio: aspetti clinici, patogenetici e ruolo dei biomarcatori NSE e S100B
pag. 6

CAPITOLO 2 – Le fratture del femore prossimale: aspetti anatomico-chirurgici e correlazioni neurologiche
Pag. 15

CAPITOLO 3 – Studio multicentrico: ruolo prognostico dei biomarcatori NSE e S100B nel decadimento cognitivo post-operatorio nei pazienti anziani con frattura del femore prossimale
pag. 29

BIBLIOGRAFIA

Pag. 44

ABSTRACT ORIGINALE

(doi.org/10.3390/jfmk10040380)

Background: Postoperative cognitive dysfunction (POCD) is a prevalent complication in elderly patients undergoing hip fracture surgery, often resulting in increased morbidity and prolonged rehabilitation. Biomarkers such as Neuron-Specific Enolase (NSE) and S100B protein have shown potential in detecting cerebral injury, yet their role in predicting long-term cognitive decline remains unclear. This study aimed to evaluate the association between biomarkers serum levels and the incidence of POCD in elderly patients undergoing proximal femur fracture surgery.

Methods: A multicentric prospective observational study was conducted from January 2023 to February 2024, including 146 elderly patients with hip fractures treated surgically at ASL Bari and the University Orthopedic Department of Foggia. Biomarker levels of NSE and S100B were measured preoperatively (T0), at three days post-surgery (T1), and at one-year follow-up (T2). Cognitive function was assessed using the Pfeiffer Scale (PS) and the Mini-Mental State Examination (MMSE). Statistical analysis was performed using U Mann-Whitney tests and logistic regression to identify risk factors.

Results: At three days post-surgery, 20.5% of patients exhibited POCD, with no significant differences in NSE and S100B levels compared to baseline. However, at one year, of the 96 patients investigated 37.9% of patients showed cognitive decline, with significantly elevated NSE ($19.88 \pm 4.03 \mu\text{g/L}$) and S100B ($1.86 \pm 0.9 \mu\text{g/L}$) compared to non-POCD patients ($p = 0.01$). Risk factors for long-term POCD included older age (OR: 1.24), diabetes mellitus (OR: 4.41), and lower baseline cognitive function (MMSE and PS scores, OR: 0.25 and 9.81 respectively).

Conclusions: The study demonstrates that while early POCD is not associated with significant changes in NSE and S100B levels, their elevation at one-year follow-up suggests a possible correlation with chronic neuroinflammation and persistent neuronal damage. Preoperative cognitive impairment, advanced age, and diabetes mellitus are significant predictors of long-term cognitive decline. Incorporating biomarker evaluation and cognitive screening into perioperative management may enhance patient outcomes following hip fracture surgery.

Keywords: postoperative cognitive dysfunction; POCD; neuron-specific enolase; NSE; S100B protein; femur fracture

ABSTRACT ITALIANO

Background: Il decadimento cognitivo postoperatorio (POCD) è una complicanza frequente nei pazienti anziani sottoposti a intervento chirurgico per frattura dell'anca, che spesso comporta un aumento della morbidità e un prolungamento della riabilitazione. Biomarcatori quali l'enolasi neurone-specifica (NSE) e la proteina S100B hanno dimostrato un loro potenziale nella individuazione di lesioni cerebrali ma il loro ruolo nella previsione del declino cognitivo a lungo termine rimane poco chiaro. Questo studio mira a valutare l'associazione tra i livelli sierici dei biomarcatori e l'incidenza della POCD nei pazienti anziani sottoposti a intervento chirurgico per frattura del femore prossimale.

Metodi: È stato condotto uno studio osservazionale prospettico multicentrico da gennaio 2023 a febbraio 2024 che ha coinvolto 146 pazienti anziani con fratture dell'anca trattati chirurgicamente presso il Dipartimento della ASL di Bari e l'Unità operativa di Ortopedia dell'Università di Foggia. I livelli dei biomarcatori NSE e S100B sono stati misurati prima dell'intervento (T0), tre giorni dopo l'intervento (T1) e dopo un anno di follow-up (T2). La funzione cognitiva è stata valutata utilizzando la scala di Pfeiffer (PS) e il Mini-Mental State Examination (MMSE). L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando i test U Mann-Whitney e la regressione logistica per identificare i fattori di rischio.

Risultati: A tre giorni dall'intervento, il 20,5% dei pazienti presentava POCD, senza differenze significative nei livelli di NSE e S100B rispetto al basale. Tuttavia, ad un anno, dei 96 pazienti esaminati, il 37,9% ha mostrato un declino cognitivo con livelli significativamente elevati di NSE ($19,88 \pm 4,03 \mu\text{g/L}$) e S100B ($1,86 \pm 0,9 \mu\text{g/L}$) rispetto ai pazienti non affetti da POCD ($p = 0,01$). I fattori di rischio per il POCD a lungo termine includevano l'età avanzata (OR: 1,24), il diabete mellito (OR: 4,41) e una funzione cognitiva di base inferiore (punteggi MMSE e PS, OR: 0,25 e 9,81 rispettivamente).

Conclusioni: Lo studio dimostra che, sebbene la POCD precoce non sia associata a cambiamenti significativi nei livelli di NSE e S100B, il loro aumento al follow-up a un anno suggerisce una possibile correlazione con la neuroinfiammazione cronica e il danno neuronale persistente. Il deterioramento cognitivo preoperatorio, l'età avanzata e il diabete mellito sono predittori significativi del declino cognitivo a lungo termine. L'integrazione della valutazione dei biomarcatori e dello screening cognitivo nella

gestione perioperatoria può migliorare i risultati dei pazienti dopo un intervento chirurgico per frattura dell'anca.

Parole chiave: decadimento cognitivo postoperatorio; POCD; enolasi neurone-specifica; NSE; proteina S100B; frattura del femore

CAPITOLO 1

Il decadimento cognitivo post-operatorio: aspetti clinici, patogenetici e ruolo dei biomarcatori NSE e S100B

1. Introduzione generale al decadimento cognitivo post-operatorio (POCD)

Il decadimento cognitivo post-operatorio (Postoperative Cognitive Dysfunction, POCD) rappresenta una delle complicanze neurologiche più rilevanti nel paziente anziano sottoposto ad intervento chirurgico maggiore, in particolare in ambito ortopedico. Si manifesta con un deterioramento transitorio o persistente delle funzioni cognitive, che include deficit di memoria, attenzione, linguaggio ed esecutività.

Nelle prime descrizioni cliniche risalenti agli anni '80, il POCD era considerato un disturbo minore e spesso sottodiagnosticato. Tuttavia, le moderne tecniche di neuroimaging e la crescente consapevolezza neurogeriatrica hanno evidenziato che esso rappresenta una condizione complessa, legata non solo al trauma chirurgico o all'anestesia, ma ad un insieme di processi neuroinfiammatori, metabolici e vascolari che coinvolgono direttamente la funzione neuronale e gliale.

Il POCD si distingue concettualmente dal delirium post-operatorio, che insorge precocemente e con caratteristiche fluttuanti, in quanto il decadimento cognitivo presenta un esordio più subdolo e una durata prolungata nel tempo, talvolta evolvendo in forme persistenti di deterioramento cognitivo simili alla demenza.

Nel contesto della chirurgia ortopedica, e in particolare delle fratture del femore prossimale, l'incidenza del POCD può variare dal 20% al 45% nei primi giorni post-operatori, raggiungendo fino al 40% a distanza di un anno. Tale dato riflette la vulnerabilità cerebrale dei pazienti anziani, esposti ad ipossia, stress ossidativo e neuroinfiammazione, che rappresentano elementi centrali nella fisiopatologia del decadimento post-chirurgica.

Negli ultimi anni, numerosi studi hanno sottolineato il ruolo dei biomarcatori neurologici, tra cui la Neuron-Specific Enolase (NSE) e la proteina S100B, nel

rilevare precocemente fenomeni di danno neuronale e astrocitario associati al POCD. Tali marcatori, originariamente impiegati in ambito oncologico o traumatologico, hanno dimostrato una potenziale utilità come indicatori di sofferenza cerebrale subclinica, permettendo un approccio più oggettivo e quantitativo alla valutazione del rischio cognitivo post-operatorio.

2. Patogenesi e meccanismi neurobiologici del POCD

La patogenesi del POCD è multifattoriale e coinvolge un'ampia gamma di meccanismi molecolari e cellulari che concorrono al danno neuronale e alla disfunzione sinaptica. Tra i principali determinanti fisiopatologici si riconoscono:

1. neuroinfiammazione sistemica e centrale,
2. disfunzione della barriera emato-encefalica (BBB),
3. stress ossidativo e disfunzione mitocondriale,
4. alterazioni neurotrasmettitoriali,
5. riduzione della plasticità sinaptica.

2.1. Neuroinfiammazione e risposta microgliale

L'intervento chirurgico maggiore induce una risposta infiammatoria sistemica acuta, caratterizzata dal rilascio di citochine pro-infiammatorie (IL-1 β , IL-6, TNF- α) e da un incremento della permeabilità vascolare. Questo stato di attivazione sistemica si riflette sul sistema nervoso centrale attraverso la microglia, principale mediatore immunitario cerebrale, che in presenza di segnali periferici di pericolo (DAMPs, damage-associated molecular patterns) passa da uno stato di quiescenza a una forma pro-infiammatoria (fenotipo M1).

L'attivazione microgliale cronica porta alla liberazione di citochine, radicali liberi e ossido nitrico, determinando danno neuronale secondario e alterazione della sinaptogenesi. L'iperattività gliale è oggi considerata uno dei principali driver del POCD, specie nei pazienti con fragilità neurodegenerativa preesistente.

2.2. Disfunzione della barriera emato-encefalica e danno astrocitario

La barriera emato-encefalica (BBB) svolge un ruolo cruciale nel mantenimento dell'omeostasi cerebrale. Durante la chirurgia e l'anestesia, il rilascio di mediatori infiammatori e l'aumento della pressione intracapillare determinano un'alterazione della sua integrità strutturale, con conseguente passaggio di proteine plasmatiche e cellule immunitarie nel parenchima cerebrale.

Questo fenomeno si associa all'aumento sierico di S100B, una proteina calcio-legante prodotta principalmente dagli astrociti, la cui presenza nel sangue rappresenta un indice indiretto di permeabilità della BBB e di danno gliale. Parallelamente, la liberazione di NSE, enzima intracitoplasmatico neuronale, indica il rilascio di contenuto neuronale in circolo a seguito di sofferenza o necrosi cellulare.

2.3. Stress ossidativo e disfunzione mitocondriale

Lo stress ossidativo gioca un ruolo cardinale nel POCD. Durante e dopo l'intervento chirurgico, l'ischemia-riperfusione e l'aumento della richiesta metabolica neuronale generano un eccesso di specie reattive dell'ossigeno (ROS), con danno al DNA, ai lipidi di membrana e alle proteine mitocondriali. Nei modelli animali di chirurgia ortopedica, l'iperproduzione di ROS è stata associata alla riduzione dell'attività di enzimi antiossidanti (superossido dismutasi, glutazione perossidasi) e a un aumento dell'apoptosi neuronale, soprattutto nelle regioni ippocampali implicate nella memoria e nell'apprendimento.

2.4. Alterazioni neurotrasmettitoriali e sinaptiche

L'infiammazione sistemica altera la trasmissione colinergica, dopaminergica e glutammatergica. In particolare, l'ipotesi colinergica del POCD sostiene che la riduzione dell'attività dell'acetilcolina, dovuta a stress chirurgico e neuroinfiammazione, contribuisca ai disturbi cognitivi post-operatori. A ciò si aggiungono alterazioni della densità recettoriale e della plasticità sinaptica, con conseguente riduzione del "long-term potentiation" (LTP), considerato il substrato cellulare dell'apprendimento e della memoria.

2.5. Interazione tra vulnerabilità cerebrale e stress chirurgico

L'età avanzata e le comorbidità vascolari determinano una riduzione della riserva sinaptica e una maggiore suscettibilità agli insulti sistemici. In soggetti con preesistenti alterazioni neurodegenerative o microvascolari, l'aggressione infiammatoria post-chirurgica può accelerare processi di neurodegenerazione cronica, predisponendo alla comparsa di POCD persistente o di demenza vascolare post-operatoria.

3. Epidemiologia e fattori di rischio

L'incidenza del POCD varia ampiamente a seconda della popolazione studiata, della tipologia chirurgica e dei criteri diagnostici adottati. Negli anziani sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore, in particolare per fratture del femore prossimale, la prevalenza stimata è tra il 20% e il 40% nelle prime settimane post-intervento, con una persistenza dei disturbi cognitivi fino al 25–30% a distanza di un anno.

Tra i principali fattori di rischio non modificabili rientrano:

- età avanzata, con un rischio che cresce esponenzialmente oltre i 75 anni;
- basso livello di istruzione o riserva cognitiva ridotta;
- storia di deficit cognitivo lieve (MCI) o di patologie cerebrovascolari;
- comorbidità metaboliche e vascolari, come diabete mellito, ipertensione arteriosa e dislipidemia;
- fragilità e sarcopenia, che amplificano la risposta allo stress chirurgico.

I fattori perioperatori includono:

- durata e tipo di anestesia,
- episodi di ipossia o ipotensione intraoperatoria,
- sanguinamento massivo,
- infezioni o sepsi post-operatorie,
- dolore non adeguatamente controllato,
- immobilizzazione prolungata.

Il diabete mellito, emerso anche nel tuo studio multicentrico come fattore di rischio indipendente, contribuisce al POCD attraverso un meccanismo combinato

di microangiopatia cerebrale, infiammazione cronica e stress ossidativo, favorendo alterazioni nella funzione sinaptica e nella risposta neurovascolare.

È interessante notare che i livelli preoperatori di NSE e S100B sembrano più elevati nei pazienti con comorbidità metaboliche e cardiovascolari, suggerendo una condizione di vulnerabilità neuronale preesistente che amplifica la suscettibilità agli eventi perioperatori.

4. Prevenzione e protocolli perioperatori

La prevenzione del decadimento cognitivo post-operatorio (POCD) rappresenta oggi una delle principali sfide della medicina perioperatoria geriatrica. Poiché i meccanismi patogenetici coinvolgono processi neuroinfiammatori, ischemici e metabolici, l'approccio preventivo deve essere multifattoriale e mirare alla stabilità emodinamica, alla riduzione dello stress ossidativo e al mantenimento dell'omeostasi neurochimica.

4.1. Ottimizzazione preoperatoria e gestione delle comorbidità

La valutazione preoperatoria deve comprendere una analisi cognitiva basale, utile a identificare soggetti con compromissione subclinica o con ridotta riserva cognitiva. L'impiego di test standardizzati come il Mini-Mental State Examination (MMSE) e la Pfeiffer Scale (PS) consente di stabilire un riferimento funzionale e di individuare eventuali peggioramenti post-chirurgici.

La correzione delle comorbidità sistemiche, in particolare diabete mellito, ipertensione, dislipidemia e deficit vitaminici (B12, folati, D), è essenziale per ridurre la risposta infiammatoria perioperatoria. Studi recenti hanno dimostrato che un controllo glicemico ottimale e la gestione proattiva dello stato nutrizionale sono associati a una minore incidenza di POCD nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore.

4.2. Gestione anestesiológica e neuroprotezione

Dal punto di vista anestesilogico, la letteratura indica che la stabilità emodinamica intraoperatoria rappresenta il principale fattore di protezione. Le fluttuazioni pressorie e gli episodi di ipossia cerebrale sono stati correlati a microischemie ippocampali e corticali, potenzialmente rilevabili attraverso incrementi dei marcatori NSE e S100B.

Nonostante le evidenze contrastanti, diversi studi suggeriscono che la anestesia spinale possa associarsi a una minore incidenza di POCD rispetto alla generale, probabilmente per la riduzione dell'esposizione ai gas inalatori e per il minor impatto sulla perfusione cerebrale.

È inoltre crescente l'interesse verso strategie di neuroprotezione farmacologica, quali:

- utilizzo di anestetici con proprietà antinfiammatorie (propofol, dexmedetomidina),
- somministrazione perioperatoria di antinfiammatori non steroidei e antiossidanti,
- controllo ottimale del dolore per evitare iperattivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene,
- monitoraggio della saturazione cerebrale con near-infrared spectroscopy (NIRS).

4.3. Riabilitazione e stimolazione cognitiva precoce

Nel periodo post-operatorio, il recupero motorio precoce e la stimolazione cognitiva hanno mostrato un ruolo cruciale nella prevenzione del decadimento cognitivo a lungo termine. Programmi di fisioterapia associati ad attività neurocognitive adattate (lettura, conversazione, giochi di logica) riducono il rischio di isolamento e di ipoattività corticale, favorendo il mantenimento della plasticità sinaptica.

5. Scale neurologiche di valutazione

La diagnosi di POCD richiede un approccio multidimensionale che combini valutazioni neuropsicologiche, cliniche e laboratoristiche. Le scale di valutazione cognitiva più utilizzate in ambito ortopedico e geriatrico includono:

5.1. Mini-Mental State Examination (MMSE)

Il MMSE è un test standardizzato che esplora le principali funzioni cognitive: orientamento, attenzione, memoria, linguaggio, calcolo e abilità costruttive. Il punteggio massimo è di 30; valori inferiori a 24 indicano un sospetto di decadimento cognitivo. La sensibilità del MMSE nel rilevare POCD aumenta se associato a test specifici per la memoria episodica o l'attenzione sostenuta.

5.2. Pfeiffer Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ)

Il test di Pfeiffer valuta la capacità di memoria a breve termine, orientamento temporale e capacità di calcolo. Il numero di errori (0–10) permette di classificare il grado di deterioramento cognitivo: da nessuno (0–2 errori) a grave (8–10 errori). La semplicità del questionario lo rende ideale in contesti acuti, come i reparti di ortopedia geriatrica.

5.3. Confusion Assessment Method (CAM) e Delirium Observation Scale (DOS)

Questi strumenti sono impiegati per differenziare il delirium post-operatorio dal POCD, due condizioni che possono coesistere ma presentano diversa eziopatogenesi. Il CAM valuta la presenza di alterazioni dell'attenzione e della coscienza, mentre la scala DOS consente un monitoraggio continuo del comportamento cognitivo.

5.4. Altri strumenti integrativi

In contesti di ricerca, possono essere utilizzati test più specifici come l'IQCODE-SF (Informant Questionnaire on Cognitive Decline) per la valutazione retrospettiva del declino cognitivo, o scale neuropsicologiche computerizzate per l'analisi quantitativa della velocità di elaborazione e della memoria di lavoro.

6. Il ruolo dei biomarcatori NSE e S100B nel POCD

Negli ultimi anni, l'interesse verso l'identificazione di biomarcatori sierici del danno cerebrale ha portato all'inclusione di NSE e S100B come possibili indicatori di sofferenza neuronale subclinica in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica.

6.1. Neuron-Specific Enolase (NSE)

La NSE è un enzima glicolitico intracitoplasmatico espresso quasi esclusivamente nei neuroni e nelle cellule neuroendocrine. La sua presenza nel siero è correlata al rilascio secondario a danno neuronale, ischemia o necrosi.

L'incremento post-operatorio di NSE è stato documentato in diversi studi su pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca, addominale e ortopedica. Nei soggetti con POCD, i livelli di NSE tendono a rimanere elevati nel lungo termine, suggerendo un danno neuronale persistente o una ridotta capacità di riparazione cellulare.

6.2. Proteina S100B

La S100B è una proteina calcio-legante prodotta principalmente dagli astrociti e implicata nella regolazione del metabolismo cellulare e della plasticità neuronale. In condizioni fisiologiche, le concentrazioni plasmatiche sono molto basse ($<0,10 \mu\text{g/L}$), ma aumentano rapidamente in seguito a lesioni cerebrali, traumi o alterazioni della barriera emato-encefalica.

Nel contesto chirurgico, l'aumento transitorio di S100B nelle prime 48–72 ore post-operatorie è indicativo di stress astrocitario, mentre incrementi persistenti a lungo termine, come quelli osservati nel tuo studio multicentrico, suggeriscono neuroinfiammazione cronica e disfunzione gliale residua.

L'incremento sierico di S100B è correlato a un aumento della permeabilità della BBB e riflette il grado di attivazione astrocitaria, rappresentando quindi un marker sensibile di disfunzione gliale [25].

Diversi studi hanno dimostrato che i livelli di NSE e S100B aumentano significativamente in condizioni di danno cerebrale acuto, come trauma cranico, ictus ischemico o emorragico, encefalopatia ipossico-ischemica e arresto cardiaco.

Tuttavia, evidenze recenti hanno esteso il loro impiego anche in ambito ortopedico e perioperatorio, dove il danno neurologico secondario può derivare da processi sistemici piuttosto che da lesioni dirette.

Nel contesto delle fratture vertebrali, Wolf et al. (2014) hanno dimostrato un incremento significativo di NSE e S100B nei pazienti con fratture acute, indipendentemente dalla presenza di coinvolgimento midollare, suggerendo che il trauma osseo stesso può innescare una risposta neuroinfiammatoria sistemica capace di alterare l'integrità cerebrale.

Analogamente, in pazienti con frattura del femore prossimale, diversi autori (van Munster et al., 2009; Ren et al., 2018; Coviello et al., 2025) hanno osservato un incremento dei livelli di S100B e NSE nel periodo postoperatorio, correlato all'insorgenza di delirium o POCD. Questi risultati indicano che i biomarcatori possono riflettere non solo un danno neuronale diretto, ma anche una sofferenza gliale e microvascolare secondaria alla chirurgia e alla risposta infiammatoria.

6.3. Significato clinico e prospettive

La correlazione tra i livelli sierici di NSE e S100B e il declino cognitivo a distanza di mesi o anni dall'intervento apre prospettive diagnostiche e prognostiche rilevanti.

L'associazione tra l'aumento dei biomarcatori e la riduzione delle prestazioni cognitive (MMSE e PS) avrebbe un potenziale ruolo di previsione della vulnerabilità neurologica.

Questi parametri potrebbero essere integrati nei protocolli di valutazione perioperatoria del rischio cognitivo, insieme a fattori clinici come età, diabete e riserva cognitiva, per identificare precocemente i soggetti più a rischio di POCD persistente.

Infine, la possibilità di monitorare longitudinalmente tali biomarcatori consente di studiare la progressione del danno cerebrale subclinico e di valutare l'efficacia di strategie preventive o terapeutiche neuroprotettive.

CAPITOLO 2

Le fratture del femore prossimale: aspetti anatomico-chirurgici e correlazioni neurologiche

1. Introduzione generale

Le fratture del femore prossimale rappresentano una delle principali cause di morbidità e mortalità nella popolazione geriatrica. Esse costituiscono il paradigma delle fratture da fragilità, essendo strettamente correlate all'osteoporosi e al declino funzionale legato all'età.

Il trattamento di tali fratture non è soltanto un atto chirurgico, ma un evento complesso che coinvolge l'intero equilibrio fisiologico del paziente anziano, con importanti ripercussioni sul sistema nervoso centrale e sul rischio di decadimento cognitivo post-operatorio (POCD).

Negli ultimi decenni, la letteratura scientifica ha evidenziato che l'intervento chirurgico per frattura di femore prossimale costituisce un evento stressante neurobiologico, capace di attivare processi infiammatori sistemici e centrali, che nei soggetti vulnerabili possono indurre deficit cognitivi persistenti. La correlazione tra trauma ortopedico, anestesia, risposta immunitaria e funzione cerebrale è oggi un campo di ricerca interdisciplinare di crescente interesse.

2. Anatomia del femore prossimale e biomeccanica

Il femore prossimale comprende la testa, il collo, il grande trocantere, il piccolo trocantere e la parte prossimale della diafisi. L'articolazione dell'anca è una sfera quasi perfetta che consente un'ampia mobilità tridimensionale grazie alla congruenza tra la testa femorale e l'acetabolo. Il collo femorale forma un angolo cervico-diafisario di circa 125–135° e un'antiversione di 10–15°, caratteristiche fondamentali per la biomeccanica del carico.

Dal punto di vista vascolare, la testa femorale riceve l'apporto ematico principalmente dalle arterie circonflesse mediale e laterale del femore. Qualsiasi interruzione di questo flusso, come avviene nelle fratture mediali o sottocapitane, può determinare necrosi avascolare, rappresentando una delle complicanze più temute.

Sul piano funzionale, il femore prossimale agisce come leva di trasmissione del

carico e come punto di inserzione muscolare per il gluteo medio, minimo, ileopsoas e adduttori. Le forze di trazione e torsione che si sviluppano in quest'area spiegano la complessità biomeccanica e la difficoltà nel garantire una riduzione stabile nelle fratture instabili.

3. Classificazione delle fratture del femore prossimale

Le fratture del femore prossimale vengono generalmente distinte in due principali categorie in base alla loro localizzazione anatomica rispetto alla capsula articolare dell'anca:

1. Fratture intracapsulari o mediali, che interessano il collo e la testa femorale.
2. Fratture extracapsulari o laterali, che comprendono le regioni pertrocanteriche e subtrocanteriche.

3.1. Classificazione AO/OTA

La classificazione AO/OTA (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen / Orthopaedic Trauma Association) è oggi la più utilizzata per standardizzare il trattamento e la prognosi:

- 31-A1: Fratture trocanteriche semplici, con linea stabile.
- 31-A2: Fratture multiframmentarie o instabili del massiccio trocanterico.
- 31-A3: Fratture subtrocanteriche con coinvolgimento diafisario.
- 31-B: Fratture intracapsulari, suddivise in subcapitali, transcervicali e basicervicali.

Questa classificazione consente di orientare il chirurgo nella scelta del trattamento e di prevedere il rischio di complicanze meccaniche e biologiche.

3.2. Classificazioni complementari

- Garden classification: specifica per le fratture del collo femorale, basata sul grado di spostamento e sull'integrità vascolare.
- Evans e Jensen: per le fratture pertrocanteriche, utile per definire la stabilità biomeccanica.

L'approccio classificativo assume particolare importanza nella chirurgia geriatrica, poiché la scelta del trattamento influisce non solo sul recupero funzionale, ma anche sulla comparsa di complicanze sistemiche, inclusi gli esiti neurologici.

Pertrochanteric, simple ^



Isolated single trochanteric

Isolated single fractures of the greater and lesser trochanter are classified by AO/OTA as 31A1.1(n) and 31A1.1(o), respectively.

[Learn more >](#) [Choose fracture](#)



Pertrochanteric, two-part

Simple two-part pertrochanteric fractures with an intact lateral wall are classified by AO/OTA as 31A1.2.

[Learn more >](#) [Choose fracture](#)



Pertrochanteric, with posteromedial involvement

Simple pertrochanteric fractures with posteromedial involvement and an intact lateral wall are classified by AO/OTA as 31A1.3.

[Learn more >](#) [Choose fracture](#)

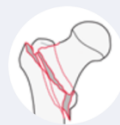
Fig. 1 Sottogruppo delle fratture pertrocanteriche semplici secondo classificazione AO.

Trochanter



Pertrochanteric, simple

[Open subtypes \(3\) ▾](#)

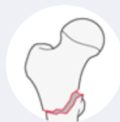


Pertrochanteric, multifragmentary

Multifragmentary pertrochanteric fractures with an incompetent lateral wall are classified by AO/OTA as 31A2.

[Learn more ▸](#)

[Choose fracture](#)



Intertrochanteric

Intertrochanteric fractures are classified by AO/OTA as 31A3. They are often called reverse oblique fractures.

[Learn more ▸](#)

[Choose fracture](#)

Femoral neck

Subcapital



Impacted or nondisplaced

Subcapital femoral neck fractures with valgus impaction or with little or no displacement are classified by AO/OTA as 31B1.1 and 31B1.2, respectively.

[Learn more ▸](#)

[Choose fracture](#)



Displaced

Displaced subcapital femoral neck fractures are classified by AO/OTA as 31B1.3.

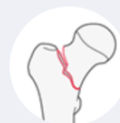
[Learn more ▸](#)

[Choose fracture](#)



Transcervical

[Open subtypes \(2\) ▾](#)



Basicervical

Basicervical femoral neck fractures are classified by AO/OTA as 31B3.

[Learn more ▸](#)

[Choose fracture](#)

Fig. 2: Tipo di fratture trocanteriche e del collo secondo classificazione AO.

Transcervical ^



Simple or multifragmentary

Simple and multifragmentary transcervical femoral neck fractures are classified by AO/OTA as 31B2.1 and 31B2.2, respectively.

[Learn more >](#) [Choose fracture](#)



Shear fracture

Transcervical shear fractures of the femoral neck are classified by AO/OTA as 31B2.3.

[Learn more >](#) [Choose fracture](#)

Fig. 3: Tipi di fratture del collo femorale secondo classificazione AO.

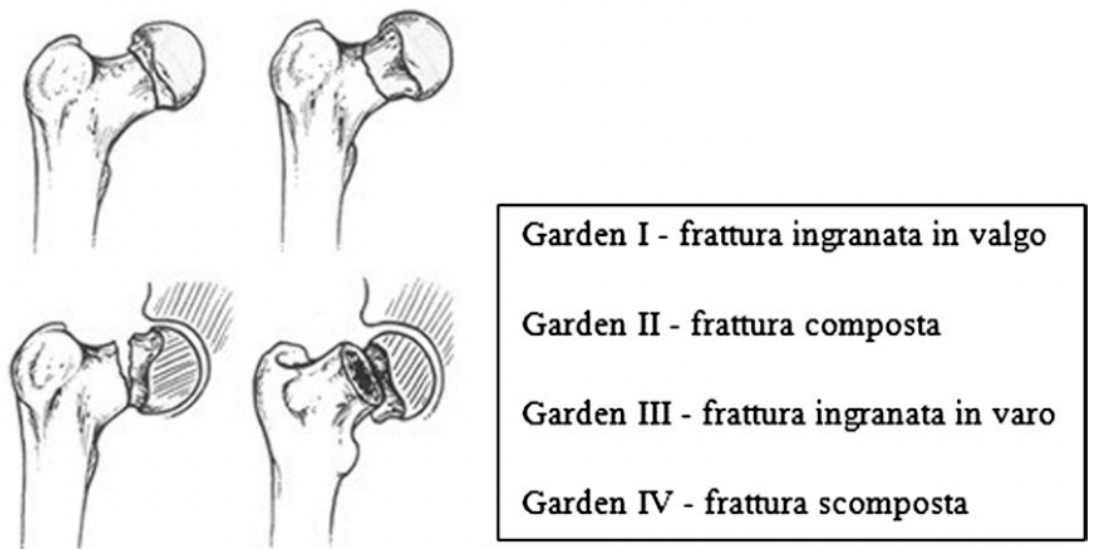
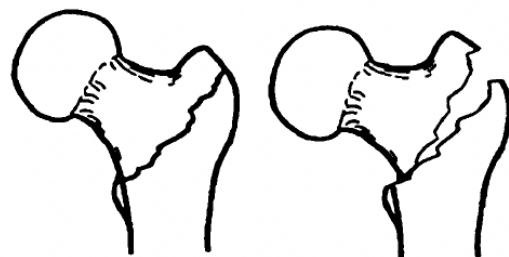


Fig. 4: Classificazione di Garner per le fratture del femore prossimale

Tipo I - FRATTURE STABILI

- Tipo IA - a due frammenti composti
- Tipo IB - a due frammenti scomposti



Tipo II/III - FRATTURE INSTABILI

- Tipo IIA - a tre frammenti senza supporto laterale (Grande Trocantere)
- Tipo IIB – a tre frammenti senza supporto mediale (Piccolo Trocantere)
- Tipo III - a quattro frammenti (entrambi i Trocanteri)

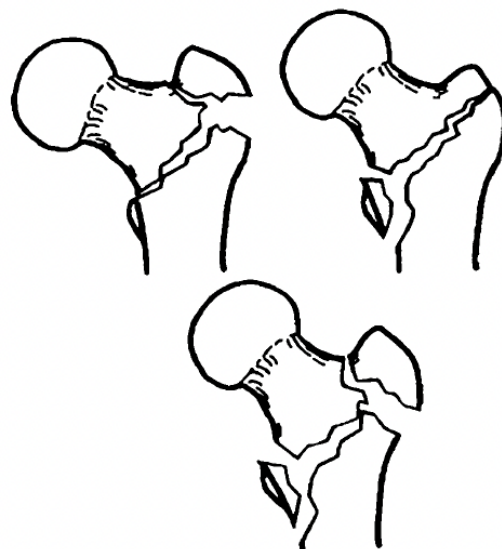


Fig. 5: Classificazione di Evans per le fratture del collo femore.

4. Diagnosi e inquadramento clinico

La diagnosi di frattura del femore prossimale si basa su una valutazione clinica immediata (dolore acuto, incapacità di carico, accorciamento e rotazione esterna dell'arto) e su indagini radiografiche standard in proiezione anteroposteriore e laterale.

In casi dubbi, la TC multistrato o la RMN consentono di identificare fratture occulte o complesse.

La valutazione preoperatoria deve includere:

- parametri emodinamici e metabolici,
- screening cognitivo basale,
- funzione renale ed epatica,
- score ASA (American Society of Anesthesiologists),
- valutazione nutrizionale e rischio anestesilogico.

L'approccio multidisciplinare tra ortopedico, anestesista, neurologo e geriatra è fondamentale per ottimizzare il recupero globale del paziente.

5. Trattamento chirurgico

5.1. Obiettivi

L'obiettivo principale del trattamento chirurgico delle fratture del femore prossimale è ripristinare la mobilità precoce, riducendo le complicanze sistemiche e la mortalità. La mobilitazione entro 48 ore dall'ammissione ospedaliera è considerata uno dei fattori determinanti per il recupero funzionale e cognitivo.

5.2. Strategie chirurgiche

Le principali opzioni di trattamento includono:

- Osteosintesi con viti cannulate: indicata per fratture non scomposte del collo femorale (Garden I–II).
- Chiodo endomidollare prossimale (esempio PFN, Proximal Femoral Nail): per fratture pertrocanteriche instabili (31-A2, A3).
- Artroprotesi parziale o totale: per fratture mediali scomposte (Garden III–IV), in pazienti con scarsa qualità ossea o rischio di necrosi avascolare.

La scelta dipende dall'età, dallo stato funzionale pre-frattura e dal grado di comminuzione.

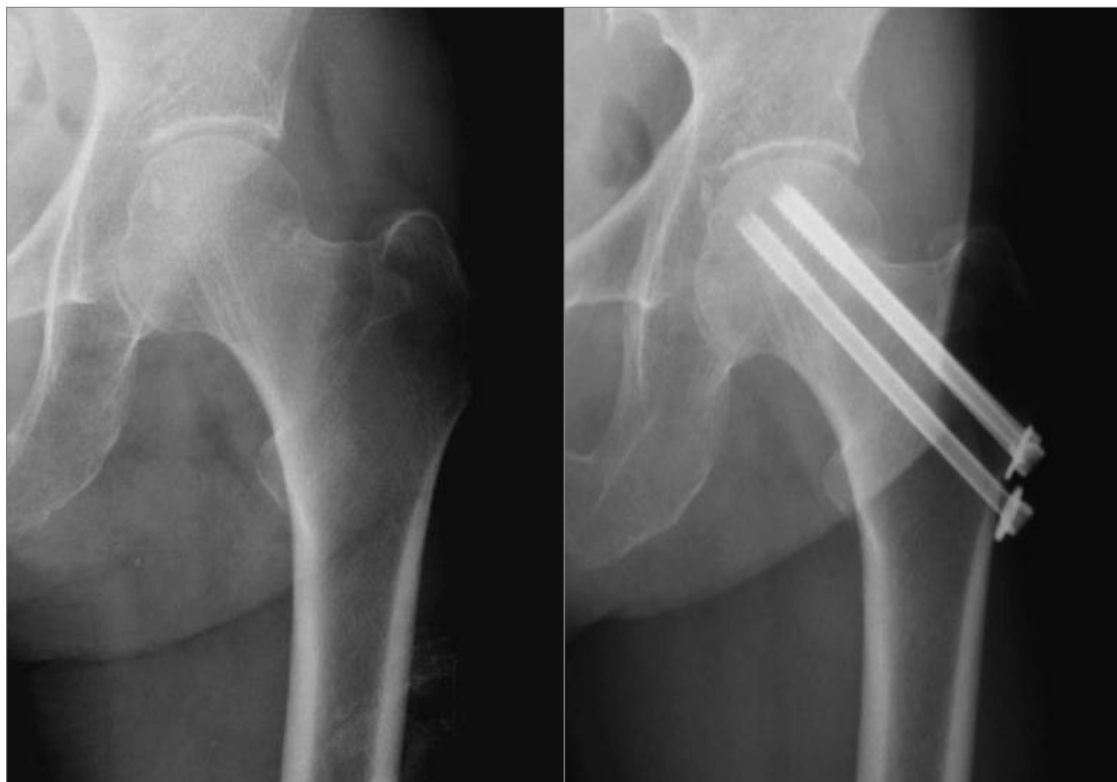


Fig. 6: Esempio di frattura composta del collo femore trattata con viti cannulate.



Fig. 7: Esempio di frattura mediale scomposta trattata con intervento di sostituzione parziale articolare, endoprotesi.

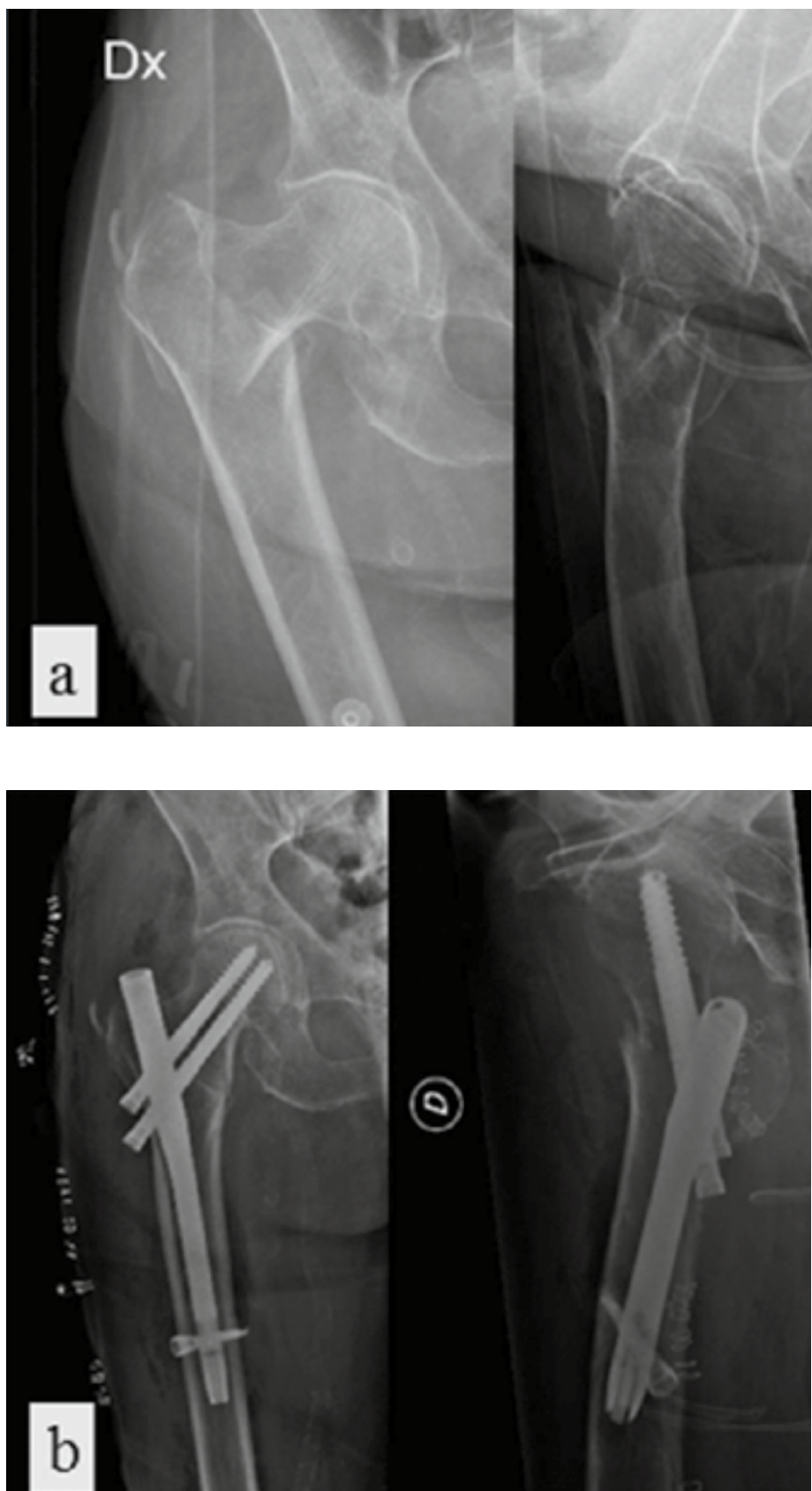


Fig. 8: Esempio di frattura laterale del collo femore trattata con chiodo endomidollare bloccato (a: preoperatorio, b: post operatorio nelle due proiezioni).

5.3. Timing chirurgico

Numerosi studi dimostrano che l'intervento eseguito entro 48 ore riduce il rischio di mortalità e di complicanze sistemiche. L'attesa prolungata aumenta l'infiammazione sistemica e lo stress ossidativo, fattori che contribuiscono all'insorgenza di POCD.

5.4. Considerazioni anestesilogiche

Il tipo di anestesia rappresenta un punto cruciale anche in ottica neuroprotettiva. La anestesia spinale è spesso preferita per la stabilità emodinamica e il minor impatto neuroinfiammatorio, mentre l'anestesia generale, sebbene più controllabile, può indurre alterazioni transitorie della perfusione cerebrale e della funzione sinaptica.

6. Complicanze a breve e lungo termine

6.1. Complicanze locali

Le complicanze locali includono:

- pseudoartrosi o ritardo di consolidazione,
- necrosi avascolare della testa femorale,
- infezione del sito chirurgico,
- fallimento meccanico del mezzo di sintesi.

6.2. Complicanze sistemiche

Le complicanze sistemiche più frequenti sono:

- tromboembolia venosa profonda (TVP),
- embolia polmonare,
- infezioni respiratorie,
- insufficienza cardiaca acuta,
- delirium e decadimento cognitivo.

Il delirium post-operatorio compare nel 25–50% dei pazienti anziani dopo frattura di femore e rappresenta un predittore di POCD a lungo termine. L'iperattivazione microgliale e il rilascio di citochine proinfiammatorie (IL-6, TNF- α) in corso di infezioni post-operatorie o immobilizzazione prolungata ne amplificano la durata.

7. Correlazioni neurologiche e POCD nelle fratture del femore

Negli ultimi anni, la frattura del femore prossimale è stata considerata un modello clinico paradigmatico per lo studio delle interazioni tra chirurgia ortopedica e decadimento cognitivo.

I pazienti anziani con frattura dell'anca presentano una particolare vulnerabilità

cerebrale legata a:

- ridotta riserva neuronale,
- disfunzione endoteliale,
- stress infiammatorio cronico,
- alterazione della barriera emato-encefalica.

L'intervento chirurgico agisce come “second hit” su un cervello già stressato, generando un rilascio sistemico di mediatori infiammatori che superano la barriera emato-encefalica e innescano la cascata neurodegenerativa.

La letteratura più recente ha evidenziato che l'incremento sierico di S100B e NSE nel post-operatorio di frattura del femore è associato a peggioramento cognitivo e incremento della mortalità a un anno. Questi biomarcatori riflettono il grado di danno neuronale e astrocitario, costituendo un ponte biologico tra l'evento ortopedico e la risposta neurologica sistemica.

8. Riabilitazione precoce nelle fratture del femore prossimale operate

La riabilitazione precoce rappresenta una fase cruciale nel percorso terapeutico dei pazienti anziani sottoposti a chirurgia per frattura del femore prossimale. Essa non solo favorisce il recupero funzionale e la prevenzione delle complicanze sistemiche, ma riveste anche un ruolo determinante nella protezione della funzione cognitiva e nella riduzione dell'incidenza del decadimento cognitivo post-operatorio (POCD).

8.1 Principi fisiologici e neurobiologici della riabilitazione precoce

Numerose evidenze scientifiche indicano che la mobilitazione precoce, entro le prime 24–48 ore dall'intervento chirurgico, stimola la neuroplasticità corticale e sottocorticale, favorendo la ripresa delle connessioni sinaptiche e la modulazione dei circuiti motori e cognitivi. L'attività fisica assistita induce un aumento dei livelli di fattori neurotrofici (BDNF – Brain-Derived Neurotrophic Factor, IGF-1 e VEGF), che promuovono la sopravvivenza neuronale e la rigenerazione assonale, riducendo gli effetti neurotossici dell'infiammazione postoperatoria.

La riabilitazione motoria precoce è quindi in grado di contrastare i processi di atrofia muscolare e disconnessione sinaptica associati all'immobilità e all'inattività prolungata. Parallelamente, la riattivazione dei circuiti propriocettivi e sensori-motori svolge un effetto protettivo sulla cognizione, migliorando l'orientamento spaziale, l'attenzione e la memoria procedurale.

8.2 Aspetti clinici e protocolli riabilitativi

I moderni protocolli di riabilitazione post-chirurgica per frattura del femore si basano sul concetto di “Early Mobilization and Enhanced Recovery” (ERAS), un approccio multidisciplinare che prevede l'intervento congiunto di ortopedici, fisiatristi, anestesisti, neurologi e terapisti della riabilitazione [40].

Le linee guida dell'American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) e della European Geriatric Medicine Society (EuGMS) raccomandano di iniziare la mobilizzazione del paziente entro 24 ore dall'intervento, compatibilmente con le condizioni cliniche e il controllo del dolore. Gli esercizi devono essere progressivi e comprendere:

Mobilizzazione passiva e assistita degli arti inferiori nella prima giornata postoperatoria;

Esercizi di carico parziale entro 48–72 ore, con l'ausilio di deambulatori o supporti;

Rieducazione alla stazione eretta e alla deambulazione autonoma progressiva.

Particolare attenzione va riservata alla riabilitazione cognitiva integrata, che prevede l'associazione di esercizi motori e stimolazione cognitiva simultanea (dual-task training), al fine di potenziare le connessioni tra aree motorie e prefrontali. Studi recenti hanno dimostrato che i pazienti sottoposti a programmi combinati di riabilitazione motoria e cognitiva presentano un rischio ridotto di POCD e una migliore qualità di vita a 6 e 12 mesi dall'intervento.

8.3 Effetti della riabilitazione precoce sullo stato infiammatorio e sui biomarcatori

La mobilizzazione precoce esercita un effetto modulante sulla risposta infiammatoria sistemica, riducendo i livelli circolanti di IL-6, TNF- α e proteina C-reattiva, e attenuando l'attivazione microgliale e astrocitaria indotta dall'intervento chirurgico [44]. Questo si traduce in una minore alterazione dei livelli sierici di NSE e S100B, biomarcatori che riflettono il grado di danno neuronale e gliale.

Tale osservazione, documentata in diversi studi clinici (Deiner & Silverstein, 2019; Coviello et al., 2025), conferma che la riabilitazione precoce può agire come intervento neuroprotettivo, limitando la progressione della neuroinfiammazione postoperatoria e promuovendo la riparazione tissutale cerebrale.

In sintesi, l'attivazione tempestiva del paziente dopo chirurgia del femore non rappresenta solo una strategia ortopedica di recupero funzionale, ma un vero e proprio intervento preventivo di natura neuroscientifica, in grado di influenzare positivamente la plasticità cerebrale e di ridurre la probabilità di declino cognitivo a

lungo termine.

9. Implicazioni cliniche e prospettive future

L'integrazione tra ortopedia geriatrica e neuroscienze apre nuovi scenari di ricerca volti a:

- identificare precocemente i pazienti ad alto rischio di POCD mediante valutazione combinata clinico-biochimica;
- personalizzare le strategie anestesologiche e riabilitative in base ai profili di vulnerabilità neurologica;
- introdurre protocolli di monitoraggio perioperatorio dei biomarcatori NSE e S100B, con l'obiettivo di prevenire o mitigare gli effetti cognitivi a lungo termine.

Nel contesto di un approccio multidisciplinare, la gestione integrata ortopedico-neurologica può migliorare significativamente la qualità della sopravvivenza dei pazienti anziani dopo chirurgia dell'anca, trasformando un atto chirurgico in un percorso neuroprotettivo complessivo.

CAPITOLO 3

Studio multicentrico: ruolo prognostico dei biomarcatori NSE e S100B nel decadimento cognitivo post-operatorio nei pazienti anziani con frattura del femore prossimale

1. Introduzione e razionale dello studio

Il decadimento cognitivo post-operatorio (POCD) è una complicanza frequente e debilitante nei pazienti anziani sottoposti a chirurgia per frattura del femore prossimale. Sebbene i meccanismi patogenetici siano multifattoriali, la neuroinfiammazione e il danno neuronale subclinico rappresentano oggi i principali ambiti di indagine.

Il presente studio nasce dall'esigenza di identificare biomarcatori sierici affidabili in grado di rilevare precocemente il danno cerebrale associato al POCD e di prevederne l'evoluzione a lungo termine. In tale contesto, due marcatori si sono dimostrati promettenti:

- Neuron-Specific Enolase (NSE), enzima neuronale rilasciato in circolo in seguito a lesione citoplasmatica;
- Proteina S100B, prodotta dagli astrociti e indicativa di disfunzione gliale e alterata permeabilità della barriera emato-encefalica.

L'ipotesi dello studio è che l'incremento prolungato dei livelli sierici di NSE e S100B possa essere correlato allo sviluppo di decadimento cognitivo post-operatorio nel lungo termine, anche in assenza di manifestazioni neurologiche acute nel periodo perioperatorio.

2. Obiettivi dello studio

- Obiettivo primario: valutare l'associazione tra i livelli sierici dei biomarcatori NSE e S100B e l'insorgenza di decadimento cognitivo post-operatorio (POCD) nei pazienti anziani sottoposti a chirurgia per frattura del femore prossimale.
- Obiettivo secondario: identificare i principali fattori di rischio clinici e demografici per lo sviluppo di POCD, con particolare attenzione a età, comorbidità e stato cognitivo preoperatorio.
- Obiettivo terziario: monitorare la variazione temporale dei biomarcatori NSE e S100B (T0, T1, T2) per valutarne il potenziale valore prognostico.

3. Disegno dello studio

Lo studio è stato concepito come studio prospettico osservazionale multicentrico, condotto presso le Unità Operative di Ortopedia e Traumatologia dell'ASL Bari e dell'Università degli Studi di Foggia, nel periodo compreso tra gennaio 2023 e febbraio 2024.

Il protocollo è stato approvato dai rispettivi Comitati Etici locali, in conformità con la Dichiarazione di Helsinki e la normativa vigente in materia di ricerca clinica. Tutti i partecipanti hanno fornito consenso informato scritto.

4. Partecipanti e criteri di selezione

4.1. Criteri di inclusione

- Età ≥ 65 anni;
- diagnosi radiografica di frattura del femore prossimale (AO Classification 31-A1.1 – 31-A3);
- trattamento chirurgico con chiodo endomidollare prossimale, viti cannulate o artroprotesi;
- assenza di storia neurologica significativa o disturbi cognitivi diagnosticati al ricovero.

4.2. Criteri di esclusione

- fratture patologiche o da metastasi;
- fratture esposte o con emorragia massiva;
- malattie emolitiche, epatiche o renali croniche;
- preesistente demenza, disturbi psichiatrici gravi o sequele da ictus;
- rifiuto del trattamento chirurgico o del consenso informato.

5. Raccolta dei dati e procedura chirurgica

Per ogni paziente sono stati raccolti i dati demografici (età, sesso, BMI), clinici (ASA score, comorbidità, tipo di anestesia, durata intervento) e laboratoristici (NSE, S100B).

Tutti gli interventi sono stati eseguiti da chirurghi esperti (almeno 5 anni di attività operatoria) secondo protocolli standardizzati:

- profilassi antitrombotica con eparina a basso peso molecolare;
- profilassi antibiotica singola dose entro 30 minuti dall'incisione;

- premedicazione con paracetamolo 1 g due ore prima dell'intervento;
- anestesia spinale con monitoraggio ECG, SpO₂, EtCO₂ e pressione arteriosa.

6. Raccolta dei campioni e analisi dei biomarcatori

I campioni ematici sono stati prelevati in tre momenti:

- T0: prima dell'induzione anestetica;
- T1: terza giornata post-operatoria;
- T2: un anno dopo l'intervento.

Dopo centrifugazione (2150 g per 10 minuti), i sieri sono stati conservati a -80 °C. La determinazione della S100B è stata eseguita mediante test ELISA (Biosource, Camarillo, USA), mentre la NSE è stata analizzata con metodo sandwich immunoenzimatico su piattaforma Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Vienna, Austria).

7. Valutazione cognitiva

Il decadimento cognitivo è stato valutato con due strumenti complementari:

- Mini-Mental State Examination (MMSE): punteggio < 20 considerato indicativo di deterioramento medio-severo;
- Pfeiffer Scale (PS): classificazione da 0 (nessun errore) a 10 (deterioramento grave).

È stata diagnosticata POCD se almeno uno dei due test risultava positivo per deterioramento moderato o severo.

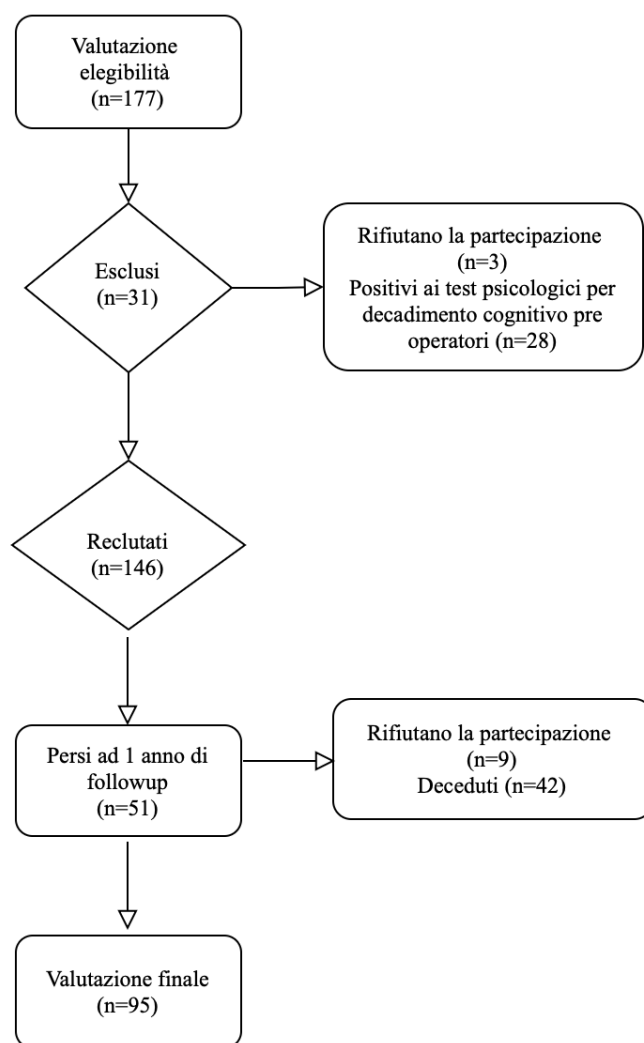


Fig. 9:.. Diagramma del numero di pazienti arruolati e analizzati nello studio.

8. Analisi statistica

Le analisi sono state condotte con SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Le variabili continue sono espresse come media $\pm$ deviazione standard (SD), quelle categoriche come frequenze e percentuali.

- La normalità è stata verificata mediante test di Kolmogorov–Smirnov.
- Le differenze tra gruppi (POCD vs non-POCD) sono state valutate con U Mann–Whitney test per dati non parametrici.
- I fattori di rischio per POCD sono stati analizzati con regressione logistica binaria, calcolando gli odds ratio (OR) e gli intervalli di confidenza al 95% (CI).

8.1. Modello multivariato e controllo della multicollinearità

Il modello di regressione multivariata ha incluso variabili significative all'analisi univariata ($p < 0,05$): età, diabete mellito, MMSE preoperatorio e PS preoperatorio. La multicollinearità tra MMSE e PS è stata verificata mediante indice di tolleranza (T) e VIF (Variance Inflation Factor), con valori accettabili ($VIF < 2$), indicando assenza di collinearità significativa.

9. Risultati

9.1. Caratteristiche demografiche

Sono stati arruolati 177 pazienti; 31 sono stati esclusi per preesistente deficit cognitivo o rifiuto, lasciando 146 pazienti per l'analisi. Il 60,2% era di sesso femminile ($n = 88$) e l'età media era $83,17 \pm 8,21$ anni. Il 65,8% presentava una frattura extracapsulare, mentre il 60,9% aveva un ASA > 3 . I valori medi preoperatori erano: NSE $15,41 \pm 4,90$ $\mu\text{g/L}$ e S100B $0,51 \pm 0,22$ $\mu\text{g/L}$.

9.2. Incidenza del POCD

A tre giorni dall'intervento, 30 pazienti (20,5%) presentavano POCD. Dopo un anno, su 95 pazienti rivalutati, 36 (37,9%) mostravano deterioramento cognitivo significativo.

9.3. Biomarcatori e POCD a breve termine

Non sono state osservate differenze statisticamente significative nei livelli di NSE e S100B tra i pazienti con e senza POCD a tre giorni ($p > 0,05$), suggerendo che il danno neuronale acuto non è il principale determinante del deficit cognitivo precoce.

9.4. Biomarcatori e POCD a lungo termine

A un anno di follow-up, i livelli di NSE e S100B risultavano significativamente più

elevati nei pazienti con POCD:

- NSE: $19,88 \pm 4,03 \mu\text{g/L}$ (vs $16,69 \pm 4,67 \mu\text{g/L}$; $p = 0,01$);
- S100B: $1,86 \pm 0,9 \mu\text{g/L}$ (vs $0,78 \pm 0,45 \mu\text{g/L}$; $p = 0,01$).

Questo incremento prolungato suggerisce una neuroinfiammazione cronica e una possibile alterazione persistente della barriera emato-encefalica.

9.5. Analisi multivariata

L'analisi di regressione logistica multivariata (Tabella 4) ha evidenziato:

- Età avanzata: OR 1,24 (CI 1,13–1,34; $p = 0,01$);
- Diabete mellito: OR 4,41 (CI 1,48–13,16; $p = 0,01$);
- MMSE preoperatorio: OR 0,25 (CI 0,10–0,60; $p = 0,01$);
- PS preoperatorio: OR 9,81 (CI 2,27–42,49; $p = 0,01$).

Il modello finale, corretto per età e comorbidità, ha confermato la significatività di tutte le variabili, con assenza di multicollinearità (VIF medio 1,38).

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e cliniche preoperatorie dei pazienti arruolati.

Variabile	Valore medio $\pm$ DS o n (%)
Età (anni)	83.17 $\pm$ 8.21
Sesso (Femminile)	88 (60.2%)
BMI (Kg/m ²)	27.30 $\pm$ 4.92
Lato (destro)	69 (47.3%)
Tipo di frattura	
• Intracapsulare/Mediale	50 (34.2%)
• Extracapsulare/Laterale	96 (65.8%)
Tempo chirurgico (min)	25.17 $\pm$ 9.91
ASA score	
• ≤ 2	57 (39.1%)
• > 3	89 (60.9%)
Ipertensione arteriosa	65 (44.5%)
Fumatore attivo o pregresso	69 (47.3%)
Ipercolesterolemia	60 (41.1%)
Diabete mellito	27 (18.4%)
Malattia vascolare periferica	5 (3.4%)
Pregresso infarto miocardico	5 (3.4%)
NSE (μ g/L)	15.41 $\pm$ 4.90
S100B (μ g/L)	0.51 $\pm$ 0.22

Dati presentati come media $\pm$ deviazione standard o numero (percentuale). BMI: Body Mass Index; NSE: Neuron-Specific Enolase; S100B: Proteina S-100B.

Tabella 2. Differenze tra gruppi POCD e non-POCD a 3 giorni post-operatori.

Parametro	POCD (n = 30)	Non-POCD (n = 116)	p-Value
NSE al reclutamento (µg/L)	15.88 ± 5.47	15.27 ± 4.86	0.31
NSE 3 giorni (µg/L)	16.57 ± 5.63	15.91 ± 5.18	0.33
S100B al reclutamento (µg/L)	0.49 ± 0.21	0.52 ± 0.22	0.35
S100B 3 giorni (µg/L)	0.56 ± 0.15	0.52 ± 0.21	0.65
MMSE preoperatorio	18.37 ± 5.89	21.97 ± 5.08	0.04*
PS preoperatorio	4.97 ± 0.28	3.53 ± 0.69	0.02*

*Test U di Mann–Whitney; dati espressi come media ± deviazione standard. POCD: Postoperative Cognitive Dysfunction; NSE: Neuron-Specific Enolase; S100B: Proteina S-100B; MMSE: Mini-Mental State Examination; PS: Scala di Pfeiffer. $p < 0.05$.

Tabella 3. Differenze tra gruppi POCD e non-POCD a 1 anno di follow-up.

Parametro	POCD (n = 36)	Non-POCD (n = 59)	p-Value
NSE al reclutamento ($\mu\text{g/L}$)	15.28 ± 6.06	15.85 ± 4.81	0.82
NSE 3 giorni ($\mu\text{g/L}$)	15.71 ± 5.07	15.76 ± 5.18	0.76
NSE 1 anno ($\mu\text{g/L}$)	19.88 ± 4.03	16.69 ± 4.67	0.01*
S100B al reclutamento ($\mu\text{g/L}$)	0.51 ± 0.24	0.53 ± 0.19	0.89
S100B 3 giorni ($\mu\text{g/L}$)	0.54 ± 0.23	0.55 ± 0.31	0.77
S100B 1 anno ($\mu\text{g/L}$)	1.86 ± 0.90	0.78 ± 0.45	0.01*
MMSE preoperatorio	15.01 ± 2.64	24.76 ± 4.87	0.01*
PS preoperatorio	3.94 ± 0.23	3.46 ± 0.72	0.03*

*U Mann–Whitney test; dati espressi come media $\pm$ deviazione standard. POCD: Postoperative Cognitive Dysfunction; MMSE: Mini-Mental State Examination; PS: Pfeiffer Scale; $p < 0.05$.

Tabella 4. Fattori di rischio associati al POCD secondo l'analisi di regressione logistica multivariata.

Variabile predittiva	p-Value	OR aggiustato	95% CI per OR
Età (per anno)	0.01	1.24	1.13 – 1.34
Diabete mellito	0.01	4.41	1.48 – 13.16
MMSE preoperatorio	0.01	0.25	0.10 – 0.60
PS preoperatorio	0.01	9.81	2.27 – 42.49

Modello multivariato corretto per età, diabete, MMSE e PS. Valori di VIF < 2 per tutte le variabili, indicativi di assenza di multicollinearità. OR: Odds Ratio; CI: Intervallo di Confidenza.

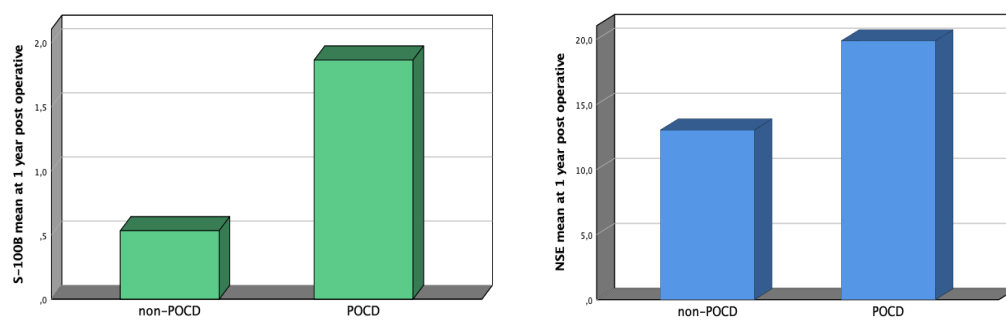


Fig. 10: Rappresentazione grafica dei due biomarcatori ad un anno di follow-up nei due gruppi, pazienti con decadimento cognitive e pazienti sani.

10. Discussione

Il presente studio multicentrico ha confermato che il decadimento cognitivo postoperatorio (POCD) rappresenta una complicanza rilevante e clinicamente significativa nei pazienti anziani sottoposti a chirurgia per frattura del femore prossimale. I risultati ottenuti, basati su un campione rappresentativo e su un follow-up di un anno, contribuiscono a chiarire il legame tra alterazioni neurobiochimiche e declino cognitivo nel periodo postoperatorio, evidenziando il potenziale ruolo prognostico dei biomarcatori NSE (Neuron-Specific Enolase) e S100B.

Nel breve termine, i nostri dati mostrano che non vi sono differenze significative nei livelli sierici di NSE e S100B nei pazienti che sviluppano POCD rispetto a quelli cognitivamente indenni, suggerendo che il danno neuronale acuto legato all'evento chirurgico non sia di per sé sufficiente a determinare un deterioramento cognitivo precoce. Tuttavia, l'osservazione di un incremento marcato e persistente di entrambi i biomarcatori a un anno dall'intervento nei soggetti con POCD sottolinea la presenza di un processo neuroinfiammatorio cronico e progressivo, in linea con la letteratura più recente (Li et al., 2023; Terrando et al., 2020; Saller et al., 2022). Questi risultati suggeriscono che l'intervento chirurgico e il trauma ortopedico possano rappresentare un evento scatenante ("second hit") capace di attivare una cascata neuroinfiammatoria in soggetti predisposti, favorendo il rilascio di proteine neuronali e gliali nel circolo sistemico. La NSE, enzima glicolitico espresso nei neuroni, riflette il danno cellulare citoplasmatico secondario a sofferenza ischemica o stress ossidativo. La proteina S100B, prodotta prevalentemente dagli astrociti, è invece un indicatore sensibile dell'aumentata permeabilità della barriera emato-encefalica (BBB) e dell'attivazione gliale. L'incremento sinergico dei due biomarcatori nel lungo termine evidenzia come la disfunzione astrocitaria e neuronale possa contribuire in maniera integrata al deterioramento cognitivo persistente.

10.1 Interpretazione fisiopatologica e correlazioni neurobiologiche

La correlazione tra l'aumento prolungato di NSE e S100B e il POCD a un anno suggerisce che l'infiammazione cerebrale postoperatoria non si risolve completamente nelle settimane successive all'intervento, ma evolva verso un fenotipo cronico di attivazione gliale. Studi recenti (Hovens et al., 2021; Zuo et al., 2022) hanno evidenziato che l'attivazione microgliale persistente può indurre neurotossicità e alterazioni sinaptiche nei circuiti ippocampali, compromettendo le

funzioni mnemoniche e attentive. Inoltre, l'aumento di S100B può stimolare la produzione di citochine proinfiammatorie (IL-6, TNF- α , IL-1 β) attraverso la via RAGE/NF- κ B, amplificando la risposta neuroinfiammatoria e determinando un loop patogenetico autoalimentato tra danno neuronale e astrocitario.

La fisiopatologia osservata in questo studio si inserisce quindi nel paradigma della “neuroinfiammazione sistemico-indotta”, secondo cui l'intervento chirurgico, il trauma e la risposta infiammatoria periferica agiscono come fattori precipitanti di alterazioni neurochimiche e microvascolari. Tale processo, in pazienti anziani con riserve neuronali ridotte o patologie croniche concomitanti (come diabete e ipertensione), può condurre a un deficit cognitivo irreversibile.

I nostri risultati sono coerenti con quanto riportato da Deiner e Silverstein (2019) e Evered et al. (2021), che descrivono il POCD come un continuum patologico fra delirium postoperatorio e deterioramento cognitivo a lungo termine. Nel contesto ortopedico, il trauma osseo e la conseguente liberazione sistemica di mediatori infiammatori (interleuchine, proteine di fase acuta) agiscono come trigger biologici capaci di compromettere l'omeostasi neurovascolare.

10.2 Confronto con la letteratura e valore prognostico dei biomarcatori.

Rispetto ad altri studi, la peculiarità del nostro lavoro risiede nell'estensione temporale del follow-up e nella valutazione congiunta dei due biomarcatori in relazione diretta con le performance cognitive oggettive (MMSE e PS). Molti studi precedenti (Rasmussen et al., 2000; van Munster et al., 2009) avevano dimostrato un aumento acuto di NSE e S100B dopo chirurgia ortopedica, ma senza un chiaro valore predittivo sul lungo termine. Nel nostro campione, invece, il progressivo aumento dei livelli sierici dopo un anno nei pazienti con POCD suggerisce un ruolo prognostico indipendente dei due marcatori.

L'evidenza di un incremento cronico di S100B supporta la sua utilità come marker di disfunzione gliale e integrità della BBB, coerentemente con quanto osservato da Ye et al. (2021) e Wang et al. (2024). L'NSE, invece, riflette la componente neuronale del danno e, associata a S100B, fornisce un profilo biochimico combinato capace di distinguere le forme transitorie di deficit cognitivo da quelle persistenti. La correlazione statisticamente significativa tra livelli di NSE/S100B e peggioramento dei punteggi MMSE e PS conferma la validità clinica del modello integrato.

10.3 Fattori di rischio sistemici e predittori clinici

L'analisi multivariata ha identificato età avanzata, diabete mellito e deficit cognitivo

preoperatorio come fattori indipendenti di rischio per lo sviluppo di POCD. Questi dati si allineano con la letteratura che riconosce l'età come il principale determinante di vulnerabilità neuronale (Evered et al., 2021; Berger et al., 2023). L'effetto del diabete mellito, già descritto da Chen et al. (2022), può essere attribuito a meccanismi microvascolari, glicazione proteica e stress ossidativo cronico che compromettono la funzione endoteliale cerebrale.

La correlazione inversa tra punteggio MMSE preoperatorio e rischio di POCD suggerisce che anche minime alterazioni cognitive subcliniche al ricovero possano predisporre al deterioramento a lungo termine. In parallelo, la Scala di Pfeiffer ha mostrato un'elevata sensibilità nel rilevare difficoltà funzionali precoci, dimostrando la sua utilità come strumento di screening preoperatorio.

L'assenza di multicollinearità tra MMSE e PS ($VIF < 2$) rafforza la validità statistica del modello, suggerendo che le due scale esplorino domini cognitivi complementari: il MMSE valuta la cognizione globale, mentre la PS indaga l'autonomia funzionale e la dipendenza assistenziale.

10.4 Implicazioni cliniche e prospettive future

Da un punto di vista clinico, i nostri risultati supportano l'integrazione della valutazione dei biomarcatori NSE e S100B nella gestione perioperatoria dei pazienti anziani con frattura del femore prossimale. L'identificazione precoce di soggetti a rischio potrebbe consentire l'attuazione di strategie preventive personalizzate, quali ottimizzazione metabolica, controllo del dolore, modulazione anestesiológica e protocolli di recupero cognitivo post-operatorio (ERAS geriatrico).

In prospettiva, studi multicentrici su casistiche più ampie e con follow-up prolungati (≥ 3 anni) potranno chiarire il valore predittivo combinato di NSE e S100B, nonché la possibile integrazione con nuovi marker neuroinfiammatori, come GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) e UCH-L1, recentemente proposti nella valutazione del danno cerebrale subclinico.

Infine, la definizione di un profilo biomolecolare personalizzato potrebbe rappresentare un passo cruciale verso una medicina di precisione anche in ambito ortopedico e anestesiológico, migliorando la prognosi neurologica dei pazienti fragili sottoposti a chirurgia del femore.

11. Conclusioni

Questo studio multicentrico ha evidenziato che:

- il POCD è una complicanza rilevante dopo chirurgia per frattura del femore prossimale;
- NSE e S100B risultano significativamente elevati a lungo termine nei pazienti con decadimento cognitivo;
- età avanzata, diabete mellito e basso punteggio cognitivo preoperatorio sono fattori di rischio indipendenti;
- l'analisi multivariata con verifica della multicollinearità conferma la robustezza dei risultati.

Il monitoraggio perioperatorio dei biomarcatori NSE e S100B, combinato con test neurocognitivi standardizzati, potrebbe divenire un utile strumento di valutazione del rischio neurologico e di stratificazione prognostica nei pazienti anziani sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore.

BIBLIOGRAFIA

1. van Outeren MV, Waarsing JH et al. Is a high tibial osteotomy (HTO) superior to non-surgical treatment in patients with varus malaligned medial knee osteoarthritis (OA)? A propensity matched study using 2 randomized controlled trial (RCT) datasets. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Dec;25(12):1988-1993
2. Wolcott M, Traub S et. Al. High tibial osteotomies in the young active patient. *Int Orthop*. 2010 Feb;34(2):161-6.
3. Brouwer RW, Bierma-Zeinstra SM, e. al. Osteotomy for medial compartment arthritis of the knee using a closing wedge or an opening wedge controlled by a Puuddu plate. A one-year randomised, controlled study. *J Bone Joint Surg Br*. 2006 Nov;88(11):1454-9.
4. Tsukada S, Wakui M. Is overcorrection preferable for repair of degenerated articular cartilage after open-wedge high tibial osteotomy? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2017 Mar;25(3):785-792
5. d'Entremont AG, McCormack RG, et al. Cartilage health in high tibial osteotomy using dGEMRIC: Relationships with joint kinematics. *Knee*. 2015 Jun;22(3):156-62.
6. Ziegler R, Goebel L, et al. Effect of open wedge high tibial osteotomy on the lateral tibiofemoral compartment in sheep. Part III: analysis of the microstructure of the subchondral bone and correlations with the articular cartilage and meniscus. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015 Sep;23(9):2704-14
7. Lammentausta E, Kiviranta P, et al. Quantitative MRI of parallel changes of articular cartilage and underlying trabecular bone in degeneration. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007 Oct;15(10):1149-57.
8. Nishioka et al. MRI T1ρ and T2 mapping for the assessment of articular cartilage changes in patients with medial knee osteoarthritis after

- hemicallotasis osteotomy, Bone Joint Res. 5(7) 2016: 294–300
9. Su et al. Cartilage morphology and T1ρ and T2 quantification in ACL-reconstructed knees: a 2-year follow-up. Osteoarthritis and Cartilage, 2013; 21(8):1058-1067
 10. Mys K, Varga P et al. Correlation Between Cone-Beam Computed Tomography and High- Resolution Peripheral Computed Tomography for Assessment of Wrist Bone Microstructure. J Bone Miner Res. 2019 Mar 26:e3673
 11. Roberts BC, Solomon LB et al. Relationships between in vivo dynamic knee joint loading, static alignment and tibial subchondral bone microarchitecture in end-stage knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2018 Apr;26(4):547-556
 12. Roberts BC, Solomon LB et al. Joint loading and proximal tibia subchondral trabecular bone microarchitecture differ with walking gait patterns in end-stage knee osteoarthritis. . Osteoarthritis Cartilage. 2017 Oct;25(10):1623-1632.
 13. Roberts BC, Thewlis D et al. Systematic mapping of the subchondral bone 3D microarchitecture in the human tibial plateau: Variations with joint alignment. J Orthop Res. 2017 Sep;35(9):1927-1941
 14. Leardini A, Sawacha Z, et al. A new anatomically based protocol for gait analysis in children. Gait Posture. 2007 Oct;26(4):560-71.
 15. Valente G, Pitto L et al. Are Subject-Specific Musculoskeletal Models Robust to the Uncertainties in Parameter Identification? PLoS One. 2014; 9(11): e112625
 16. Valente G, Pitto L, et al. Relationship between bone adaptation and in-vivo mechanical stimulus in biological reconstructions after bone tumor: A biomechanical modeling analysis. Clin Biomech (Bristol, Avon). 2017 Feb;42:99-107.
 17. Luo CF. Reference axes for reconstruction of the knee. Knee. 2004 Aug;11(4):251- 7.

18. Conrozier T, Lequesne M, et al. Measurement of the radiological hip joint space width. An evaluation of various methods of measurement. *Osteoarthritis Cartilage*. 2001 Apr;9(3):281- 6.
19. Kellgren Jh, Lawrence Js. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957 Dec;16(4):494-502.
20. Grassi A., Macchiarola L., Casali M., Cucurnia I., Zaffagnini S. (2019) Common Scales and Checklists in Sports Medicine Research. In: Musahl V. et al. (eds) *Basic Methods Handbook for Clinical Orthopaedic Research*. Springer, Berlin, Heidelberg
21. Cao HJ, Liu JP, Hu H, Wang NS. Using a partially randomized patient preference study design to evaluate the therapeutic effect of acupuncture and cupping therapy for fibromyalgia: study protocol for a partially randomized controlled trial. *Trials*. 2014 Jul 10;15:280.
22. Brewin CR, Bradley C. Patient preferences and randomised clinical trials. *BMJ*. 1989 Jul 29;299(6694):313-5.
23. Bradley J (2010) Partially Randomized Preference Trial Design. In Neil J. Salkind (Ed) *Encyclopedia Of Research Design*. USA: Sage Vol2 1009-1015
24. Stirrat, S. C. Farrow . The challenge of evaluating surgical procedures. *Ann R Coll Surg Engl*. 1992 Mar; 74(2): 80–84.
25. Chang RW, Falconer J et al. Prerandomization: an alternative to classic randomization. The effects on recruitment in a controlled trial of arthroscopy for osteoarthritis of the knee. *J Bone Joint Surg Am*. 1990 Dec;72(10):1451-5.
26. Cherkin DC, Deyo RA et al. Pitfalls of patient education. Limited success of a program for back pain in primary care. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1996 Feb 1;21(3):345-55.
27. MacKay JW, Low SBL et al. Systematic review and meta-analysis of the reliability and discriminative validity of cartilage compositional MRI in

- knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018 Sep;26(9):1140-11
28. Kuwashima U. High tibial osteotomy: the past, present, and future. *J JointSurg Res*. 2023;1(1):103–7
 29. Amis AA. Biomechanics of high tibial osteotomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2013 Jan;21(1):197-205.
 30. Otsuki S, Murakami T, Okamoto Y, Nakagawa K, Okuno N, Wakama H, Neo M. Risk of patella baja after opening-wedge high tibial osteotomy. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2018 May-Aug;26(3):2309499018802484.
 31. Kameda T, Kondo E, Onodera T, et al. Changes in the Contact Stress Distribution Pattern of the Patellofemoral Joint After Medial Open-Wedge High Tibial Osteotomy: An Evaluation Using Computed Tomography Osteoabsorptiometry. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*. 2021;9(4).
 32. Fujisawa Y, Masuhara K, Shiomi S (1979) The effect of high tibial osteotomy on osteoarthritis of the knee. An arthroscopic study of 54 knee joints. *Orthop Clin North Am* 10:585–608.
 33. Ogawa H, Matsumoto K, Yoshioka H, Sengoku M, Akiyama H. Distal tibial tubercle osteotomy is superior to the proximal one for progression of patellofemoral osteoarthritis in medial opening wedge high tibial osteotomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2020;28(10):3270–8.
 34. Mestriner AB, Ackermann J, Merkely G, et al. Biplanar ascending opening-wedge high tibial osteotomy increases tibial tubercle–trochlear groove distance and decreases patellar height. *J ISAKOS* 2020;5:15–20.
 35. Kurien T, East J, Mandalia V. The effects of open wedge high tibial osteotomy for knee osteoarthritis on the patellofemoral joint. A systematic review. *Knee*. 2023 Jan;40:201-219.
 36. Gomi N, Muramoto H, Kataoka Y. Occurrence of Patellofemoral Joint Osteoarthritis in Long-Term Postoperative Cases of Open-Wedge High Tibial Osteotomy: Differences in Symptoms Based on Patient-Standing Type Evaluation with and Without Patellofemoral Joint Osteoarthritis. *Indian J Orthop*. 2024 Aug 29;58(10):1411-1417.
 37. Grelsamer RP, Dejour D, Gould J. The pathophysiology of patellofemoral arthritis. *Orthop Clin North Am*. 2008;39:269-74.

38. Monticone M, Ferrante S, Salvaderi S, Rocca B, Totti V, Foti C, Roi GS. Development of the Italian version of the knee injury and osteoarthritis outcome score for patients with knee injuries: cross-cultural adaptation, dimensionality, reliability, and validity. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Apr;20(4):330-5.
39. Kunze KN, Fontana MA, MacLean CH, Lyman S, McLawhorn AS. Defining the Patient Acceptable Symptom State for the HOOS JR and KOOS JR After Primary Total Joint Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2022 Feb 16;104(4):345-352.
40. Jacquet C, Pioger C, Khakha R, Steltzlen C, Kley K, Pujol N, Ollivier M. Evaluation of the "Minimal Clinically Important Difference" (MCID) of the KOOS, KSS and SF-12 scores after open-wedge high tibial osteotomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2021 Mar;29(3):820-826.
41. Nha KW, Oh SM, Ha YW, Patel MK, Seo JH, Lee BH. Radiological grading of osteoarthritis on the Rosenberg view has a significant correlation with clinical outcomes after medial open-wedge high tibial osteotomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2019;27:2021–9.
42. Yoon T-H, Choi CH, Kim S-J, Kim S-H, Kim N-H, Jung M. Effect of Medial Open-Wedge High Tibial Osteotomy on the Patellofemoral Joint According to Postoperative Realignment. *Am J Sports Med* 2019;47(8):1863–73.
43. Goshima K, Sawaguchi T, Shigemoto K, Iwai S, Nakanishi A, Ueoka K. Patellofemoral Osteoarthritis Progression and Alignment Changes after Open-Wedge High Tibial Osteotomy Do Not Affect Clinical Outcomes at Mid-term Follow-up. *Arthrosc – J Arthrosc Related Surg* 2017;33(10):1832–9.